



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

DURACIÓN VARIABLE DE LOS ESTÍMULOS VIBROTÁCTILES Y SU EFECTO
EN EL CÓDIGO NEURAL DE LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:

ROGELIO LUNA ALMEIDA

TUTOR PRINCIPAL: DR. RANULFO ROMO TRUJILLO

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

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. MARÍA CORSI CABRERA, DIVISIÓN DE POSGRADO, DEPTO. DE PSICOBIOLOGÍA Y
NEUROCIENCIAS, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, U. N. A. M.

DRA. ELVIRA GALARRAGA PALACIO, DEPTO. DE NEUROCIENCIA COGNITIVA, INSTITUTO DE
FISIOLÓGÍA CELULAR, U. N. A. M.

MÉXICO, D. F., OCTUBRE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Para Cristina, Rogelio, Sandino, Patricia, Margarita, Sofía, Rubén, Samuel, Lunas y Almeidas,
pilares sólidos en los caminos cotidiano e intelectual. Gracias por estar y seguir ahí.

A la querida memoria de *Nacho* Rodríguez Terrazas, David *Búho* Hernández, Irma Campos,
Guillermo Staines, Manuel Valles y Luis K. Fong.

Para *El Martillo*, mimeógrafo esencial para un mundo más justo.

Agradecimientos.

La Tesis que aquí presento es el resultado de un esfuerzo conjunto, arduo y dedicado, para incrementar el conocimiento sobre los mecanismos de codificación neural en la corteza somatosensorial primaria del macaco. Por ello, quiero expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. Ranulfo Romo, quien en un inicio me otorgó la oportunidad de ingresar al campo de las Neurociencias y, posteriormente, me ofreció su guía y apoyo para llevar a buen término diversos proyectos de trabajo que realicé en el laboratorio. Lo anterior, aunado a su constante preocupación respecto a mi propia formación como investigador, se integra como una experiencia invaluable e irreplicable, para lo cual sólo puedo corresponder con una frase simple, pero sincera: ¡Muchas gracias, Doctor Romo!

También agradezco a la Dra. Elvira Galarraga y a la Dra. María Corsi su participación como tutoras durante mi entrenamiento doctoral. Tanto las discusiones en los exámenes semestrales como el apoyo irrestricto en todo momento, son aspectos que me llevo en la memoria de largo plazo. Asimismo, agradezco a los doctores: José Bargas, Federico Bermúdez, Víctor de Lafuente y Fernando Peña, por su aceptación para revisar y mejorar este trabajo de tesis.

Los resultados descritos en la Tesis también fueron publicados en un artículo científico. Al respecto, las contribuciones de los doctores Carlos Brody y Adrián Hernández fueron esenciales para el análisis, discusión y publicación de este trabajo. A ambos les estoy muy agradecido por la experiencia obtenida en esta etapa. Asimismo, la asistencia técnica que recibí del Dr. Antonio Zainos, Ing. Esteban Ramírez, Ing. Manuel Álvarez y Sergio Méndez fue indispensable para la realización de la Tesis y del artículo publicado. En este mismo rubro, el soporte de la Unidad de Cómputo del Instituto de Fisiología Celular resultó de particular importancia. Gracias a la M. C. Ana Escalante y al Ing. Francisco Pérez por el apoyo. A Patricia y Miriam, secretarias del Depto. de Neurociencia Cognitiva en el I. F. C., así como Sara Noguera, auxiliar en la Coordinación de Enseñanza, mi gratitud por su ayuda.

Por otro lado, mi participación en otros proyectos desarrollados simultáneamente en el laboratorio favoreció la interacción con muchos colegas más, con quienes mantuve una diaria convivencia científica que derivó en una gran cantidad de discusiones, nuevos conocimientos y trabajos publicados. Aún más importante resulta la amistad que queda con todos ellos: Adrián *Petite*, Carlos, Dafne, Egle, Emilio, Hugo, Esteban, Héctor, Janet, Leidy, Liliana, Luis, Manuel, Marina, Natsuko, Omri, Pepe, Ranulfo, Rishi, Saskia, Sergio, Silvia, Toño, Verónica, Víctor y Yuriria. ¡Gracias totales a tod@s!

Agradezco muy especialmente a la DGEP y la DGAPA, de la UNAM, así como al CONACYT y el Instituto Médico Howard Hughes por el financiamiento otorgado para esta investigación. La beca doctoral fue aportada también por el CONACYT, junto con un complemento de la DGEP-UNAM, lo cual también agradezco ampliamente.

Finalmente, deseo extender un sincero reconocimiento al Instituto de Fisiología Celular, al Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas y a la U. N. A. M. por la oportunidad y todas las facilidades para cursar mis estudios de doctorado.

ÍNDICE.-

1. Resumen.	2
2. <i>Abstract.</i>	3
3. Introducción.	4
3.1. Percepción.	7
3.2. Psicofísica.	10
3.3. Anatomía del sistema somatosensorial.	14
3.3.1. Mecanorreceptores.	14
3.3.2. Fibras aferentes primarias.	16
3.3.3. Médula espinal, tallo cerebral y tálamo somatosensorial.	18
3.3.4. Corteza somatosensorial.	20
3.4. Codificación neural de la información sensorial.	23
3.4.1. Procesamiento sensorial.	23
3.4.2. Mecanismos neuronales para la codificación de información sensorial.	26
3.4.3. Asociación entre la estimulación sensorial, la codificación neural de información y el desempeño conductual.	33
3.5. Codificación neural somatosensorial.	35
3.5.1. Codificación periférica.	35
3.5.2. Codificación central.	37
4. Hipótesis.	47
5. Objetivos.	48
6. Metodología (Artículo publicado e información suplementaria).	49
7. Resultados (Artículo publicado e información suplementaria).	49
8. Discusión.	61
9. Conclusiones.	71
10. Anexo I. Modelos matemáticos para la ponderación de espigas y ráfagas.	72
11. Bibliografía.	78

1. Resumen.

La percepción de los estímulos sensoriales es un fenómeno que ha sido largamente estudiado dentro de varias disciplinas filosóficas y científicas. La percepción permite a los individuos integrar parcial o totalmente la información de los estímulos sensoriales en forma consciente. El estudio neurofisiológico de la percepción ha revelado que las neuronas de los sistemas sensoriales podrían usar sus trenes de potenciales de acción para representar las propiedades físicas de los estímulos y enseguida convertir esta información en la base de la experiencia perceptual, la cual normaría la conducta subsecuente del individuo. El sistema somatosensorial es uno de los mejores modelos experimentales para estudiar dichos mecanismos de codificación de información. Mountcastle y un grupo de colaboradores sugirieron que tanto las neuronas periféricas como centrales del sistema somatosensorial podrían utilizar un código basado en la temporalidad de disparo de los potenciales de acción durante una tarea de discriminación de la frecuencia de estímulos vibrotáctiles. Sin embargo, hallazgos más recientes reportados por Romo y su equipo de colaboradores sugieren que un código basado en la tasa de disparo mostraría una mejor correlación entre la frecuencia de los estímulos, la actividad neuronal y la conducta del sujeto durante una versión de la tarea de discriminación. Para comprender mejor la codificación neuronal de la información sensorial, en este trabajo consideramos otros posibles mecanismos que las neuronas de la corteza somatosensorial primaria (S1) podrían utilizar durante una tarea de comparación de frecuencias vibrotáctiles, en la cual también se modificó la duración de uno de los dos estímulos secuenciales. Inicialmente consideramos que las neuronas de S1 podrían representar la frecuencia de los estímulos mediante un código basado en (1) la periodicidad de disparo, (2) la tasa de disparo, (3) la tasa de ráfagas, (4) el conteo absoluto de potenciales de acción, ó (5) el conteo absoluto de ráfagas. Los resultados demostraron que solamente un mecanismo de codificación basado en una tasa/conteo ponderado de potenciales de acción, cuyo peso es mayor durante el intervalo inicial del estímulo y menor en el intervalo restante, fue capaz de generar desempeños neuronales similares al desempeño psicofísico de los sujetos, emular los sesgos conductuales al modificar la duración de los estímulos y covariar ensayo por ensayo con la conducta de los animales.

2. Abstract.

Perception of sensory stimuli is a phenomenon that has been long ago studied by philosophical and scientific disciplines. Perception allows the individuals to partial or totally integrates the information of sensory stimuli in a conscious way. Neurophysiologic studies have showed that neurons located in sensory systems could represent the physical properties of the stimuli in their spike trains and then transform this information into a perceptual experience, which later shapes the subject's behavior. The somatosensory system is one of the best experimental models to study such mechanisms for information coding. Mountcastle *et al.* were the first to suggest that both peripheral and cortical somatosensory neurons could encode sensory information based on a temporal, periodic mechanism of spikes firing, during a discrimination task of stimuli frequencies. However, Romo *et al.* have recently suggested that a coding mechanism based on firing rate rather than on a periodic code, showed a better correlation between stimuli frequencies, neuronal activity and subject's performance during a similar frequency discrimination task. To better understand the neuronal encoding of somatosensory information, we considered some other mechanisms that neurons of the primary somatosensory cortex (S1) could use during a frequency discrimination task, in which duration of one of the two sequential stimuli was further modulated. We initially considered that S1 neurons could represent the stimulus frequency using a code either based on (1) time intervals between spikes, (2) average firing rate of spikes, (3) average bursting rate, (4) absolute number of spikes or (5) absolute number of bursts. However, our results demonstrated that only one coding mechanism based on a weighed rate/count of spikes that has a higher weight on the first time interval of the stimulus period was able to generate similar neurometric and psychophysical performances, emulated the psychometric biases induced by modification of stimulus duration and covaried with behavior on a trial-by-trial basis.

3. Introducción.

Dentro de un hábitat determinado, se presentan una cantidad muy elevada de eventos y objetos que pueden influir en la conducta de un individuo, un grupo de individuos o una sociedad entera. Es bien conocido, por ejemplo, como la carencia de alimentos que eventualmente ocurre en algún lugar es motivo suficiente para que diversos grupos de especies animales, incluyendo a la especie humana, opten por emigrar hacia otros sitios que ofrecen mejores condiciones de alimentación y una mayor probabilidad de supervivencia. ¿Cuáles son los mecanismos cerebrales que, como en este caso, permiten conocer la información ambiental? ¿Cómo influye esta información sobre la toma de decisiones? Muy probablemente, la respuesta a estas interrogantes se encuentra en la capacidad que tienen los animales para percibir estímulos del medio externo a través de una gran variedad de sistemas sensoriales, los cuales les proporcionan la información necesaria para tomar las decisiones pertinentes dentro de un contexto determinado.

La percepción permite que los individuos obtengan de los estímulos tanta información como sea posible, ya sea para evaluar de manera general el medio que les rodea o para conocer una situación más específica. Cualquiera que sea el contexto, la percepción de información le permite a un individuo generar los patrones conductuales más adecuados para enfrentar una situación determinada. El estudio de la percepción se remonta a varios siglos atrás, tanto desde un punto de vista filosófico como empírico. A partir del siglo XIX, se obtuvieron las primeras evidencias experimentales sólidas sobre la percepción de estímulos a través de técnicas psicofísicas, con las cuales se demostró una fuerte asociación entre la modulación de la información de los estímulos y la conducta mostrada por los sujetos al utilizar esta información para resolver una tarea sencilla. Posteriormente, a mediados del siglo XX, la incorporación del registro directo de la actividad neuronal permitió conocer los patrones de disparo evocados por las neuronas de diferentes regiones cerebrales. El estudio inicial de estas señales mostró que uno de los posibles mecanismos neurofisiológicos que podrían intervenir en la percepción de estímulos es la codificación neuronal de algunos de los parámetros físicos que los caracterizan.

El código neural lo podemos definir como el conjunto de reglas y mecanismos que utilizarían las neuronas para representar la información de los estímulos a través de los trenes de espigas que las neuronas pueden evocar al despolarizar sus potenciales de membrana (i. e., potenciales de acción). La combinación de las técnicas psicofísicas con el registro neuronal incrementó las posibilidades de entender los mecanismos de codificación neural que, además de representar la información de los estímulos, también podrían correlacionarse con la conducta de los individuos. Esta técnica experimental permitió que un gran número de investigadores iniciaran la búsqueda de los esquemas de codificación neural que más estrechamente se relacionarían con los parámetros de los estímulos, por un lado, y con la conducta del individuo, por el otro. Mountcastle (Powell y Mountcastle, 1959a; Talbot et al., 1968), en el sistema somatosensorial, y Hubel y Wiesel (1959, 1968), en el sistema visual, fueron los pioneros de este esfuerzo por revelar los mecanismos de codificación neural de la información sensorial.

Con el tiempo, muchos mecanismos de codificación se han descrito en una gama muy diversa de especies animales, ya sea mediante la estimulación pasiva o a través de tareas con una alta demanda cognitiva. De todos ellos, son dos los esquemas de codificación más frecuentemente reportados en la literatura sobre el tema: los códigos por temporalidad de disparo y los códigos por tasa de disparo. La evidencia experimental y teórica en favor de ambos códigos mantiene un amplio debate hasta nuestros días. En el sistema somatosensorial, Mountcastle y colaboradores (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990) propusieron que un código basado en la periodicidad de disparo (i. e., un código temporal), sería el encargado de representar la frecuencia y la amplitud de los estímulos vibrotáctiles en el contexto de algunas tareas cognitivas, como son la detección y la discriminación de estos estímulos. Posteriormente, Romo y su grupo (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Romo et al., 1998, 2000; Salinas et al., 2000) reportaron un cúmulo de evidencia experimental que, contrario a lo descrito por Mountcastle (Mountcastle et al., 1990), apoya la hipótesis de que un código basado en la tasa de disparo sería el encargado de representar la frecuencia (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005; Salinas et al., 2000) y la amplitud (de Lafuente and Romo, 2005, 2006) de los estímulos vibrotáctiles, así como

otra serie de procesos cognitivos, en el contexto de algunas versiones de las tareas utilizadas por Mountcastle (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1990).

Para obtener más evidencia experimental que ayude a entender mejor los mecanismos de codificación en la corteza somatosensorial primaria (S1), en este proyecto de tesis decidimos poner a prueba otros esquemas de codificación que podrían representar la información de los estímulos vibrotáctiles, en el contexto de una nueva versión de una tarea de discriminación de frecuencias, en la cual también se moduló la duración de uno de los dos estímulos. Además, nos propusimos evaluar la dinámica temporal de cada uno de los mecanismos de codificación, conforme transcurren los estímulos vibrotáctiles. Previamente se publicó un artículo (Luna et al., 2005) en el que se describen la metodología, resultados, discusión y conclusiones de este trabajo. Un ejemplar del artículo y la información suplementaria se incluyen en la **Metodología** (sección 6) y los **Resultados** (sección 7) de este manuscrito. En la introducción describimos el problema de la codificación sensorial de información por parte de las neuronas de tipo “adaptador rápido” (del término en inglés “Quick adapting”, ó QA) en la corteza S1, las evidencias reportadas por trabajos previos a favor de uno u otro código neural, los nuevos modelos de codificación que se evaluaron en este trabajo, así como la utilización de una variante de la tarea de discriminación de frecuencias vibrotáctiles, en la cual se moduló la duración de uno de los dos estímulos. En los resultados, se describen los sesgos conductuales evocados por la modulación de la duración del estímulo; se muestra la ausencia de correlación entre estos desempeños y la adaptación que mostraron las respuestas neuronales de la corteza S1; se demuestra que la integración ponderada de las respuestas de esta misma área sí se asocia con el desempeño conductual, y se comprueba que sólo la suma ponderada de potenciales de acción, y no la de ráfagas, mantiene una covariación ensayo-por-ensayo entre los desempeños neuronal y conductual. En la discusión, se propone que un mecanismo central podría ser el encargado de ponderar el código por tasa de disparo en las neuronas de S1. Asimismo, se reconoce el papel que los diversos códigos neurales descritos en este trabajo podrían tener en contextos distintos; sin embargo, se concluye que durante la tarea de discriminación de frecuencias vibrotáctiles con duración variable de los estímulos, solamente la suma ponderada de potenciales de acción mantuvo una alta correlación con la conducta de los sujetos.

Para favorecer la comprensión de los resultados que aquí se exponen, en las siguientes secciones de la **Introducción** se ofrece una descripción sobre algunos de los aspectos básicos que anteceden a este trabajo, y cuyo conocimiento fue imprescindible para llevarlo a cabo. Los puntos que se describen son: el fenómeno de la percepción de estímulos; la psicofísica como herramienta básica para cuantificar la conducta; las estructuras anatómicas somatosensoriales a través de las cuales transcurre la información codificada, desde los receptores periféricos hasta la corteza cerebral; la codificación neural de información, sus principios generales y una parte del conocimiento acumulado respecto a los mecanismos de codificación neural, y, finalmente, el problema específico de la codificación neural somatosensorial y su asociación con la conducta en los sujetos experimentales.

3.1 Percepción.

La percepción se refiere al proceso mental asociado con la interpretación de la información sensorial, a través de la cual un individuo adquiere conciencia y entendimiento de su medio ambiente. Una teoría clásica sobre la percepción sostiene que todo el conocimiento y el pensamiento acerca del mundo descansan sobre las ideas que se adquieren a través de los órganos de los sentidos (Hochberg, 1984). Sin embargo, la percepción no se limita a un simple evento pasivo de recepción de señales, sino que también involucra un mecanismo cerebral que interpreta la información sensorial, el cual se relaciona ampliamente con otras funciones cerebrales como la memoria, la toma de decisiones y el aprendizaje. Por ende, al ser la etapa inicial a través de la cual la información sensorial puede alcanzar niveles superiores de procesamiento, el estudio de la percepción resulta esencial para comprender este fenómeno *per se*, así como las funciones cerebrales antes mencionadas. En la medida en que se logren dilucidar estos componentes de la fisiología cerebral, entonces podríamos ser capaces de entender los fenómenos mentales más complicados que, indudablemente, integran la conducta animal y el pensamiento humano.

Desde los antiguos griegos se han generado hipótesis para intentar explicar el fenómeno de la percepción. Leibniz, filósofo del siglo XVII, propuso los conceptos de *Percepción* y

Apercepción (Leibniz, 1989). El primero lo definió como el material elemental capturado por los sentidos y que aparece como una experiencia sensorial algo confusa que, además, podría resultar inconsciente para el individuo. En cambio, la *Apercepción* es consciente, clara y distinta, y se obtiene por el esfuerzo intelectual como un conocimiento racional. Luego, en el siglo XVIII, Kant debatió y amplió estos conceptos al proponer la existencia de estructuras y funciones sensoriales innatas, las cuales poseen condiciones *a priori* que serían modificadas por la experiencia perceptual subsecuente (revisado por Jung, 1984; Kant et al., 1998). Sin embargo, otros investigadores optaron por el *empirismo* para obtener datos tangibles que permitieran comprender más a fondo los mecanismos biológicos asociados con la percepción. Fue así que durante el siglo XIX surgió la psicología experimental (Jung, 1984). Wundt, Helmholtz, Müller, Hering, Mach y varios investigadores más también realizaron aportaciones valiosas para intentar comprender la percepción a través de la experimentación sensorial (ver revisiones por Hochberg, 1984, y Jung, 1984).

En general, los primeros abordajes experimentales exploraron la relación existente entre los estímulos sensoriales y el fenómeno perceptual, éste último expresado a través de la conducta del individuo. Se intuía que los órganos de los sentidos (somatosensación, visión, audición, etcétera.) podrían capturar las diversas formas de energía contenida en los estímulos, transformarla de alguna manera, enviarlas al sistema nervioso central y, una vez ahí, convertir esta representación en la base de la experiencia perceptual del sujeto (Müller, 1840). Por otro lado, también se sabía que los distintos parámetros físicos de un estímulo se pueden cuantificar a través de las escalas de magnitud correspondientes (Weber, 1996). Por lo tanto, era posible establecer si la modulación controlada de alguno de los parámetros de un estímulo sería también capaz de modular el procesamiento perceptual del sujeto y, en consecuencia, su conducta. Durante el siglo XIX, Weber (1996) y Fechner (Müller, 1840) fueron pioneros en evaluar esta hipótesis con gran precisión y demostraron que, en efecto, se podía establecer una asociación matemática entre la estimulación sensorial y la conducta del sujeto. Tales hallazgos también sugirieron que la experiencia perceptual subjetiva que los sujetos exteriorizan a través de su conducta, podría estar muy ligada con el

procesamiento biológico de la información externa por parte del sistema nervioso del individuo.

En consecuencia, las siguientes interrogantes se orientaron a dilucidar cuáles serían los mecanismos fisiológicos cerebrales involucrados en el proceso perceptual. En 1926, E. D. Adrian realizó por primera vez registros extracelulares de las aferentes sensoriales que inervan a los mecanorreceptores de la piel de la rana, luego de perfeccionar un dispositivo originalmente diseñado por K. Lucas (Adrian, 1926; Adrian y Zotterman, 1926). Fue así como Adrian y sus colaboradores describieron los trenes de potenciales de acción que generan las neuronas sensoriales, los cuales evocaron a través de la estimulación sensorial pasiva en diferentes especies animales (Adrian, 1934). El estudio de estas señales condujo a Adrian y su equipo a considerarlas como el sistema encargado de representar la información contenida en los estímulos sensoriales. De inmediato surgieron nuevas preguntas respecto a los mecanismos precisos que las neuronas utilizarían para representar la información mediante estas secuencias de disparo.

Posteriormente, durante las décadas de 1950 y 1960, Vernon Mountcastle y diversos colaboradores combinaron por primera vez las técnicas psicofísicas con el registro neuronal extracelular para abordar el estudio de la percepción de estímulos vibrotáctiles en el sistema somatosensorial. La estrategia aplicada por Mountcastle y colaboradores consistió, primero, en entrenar a sujetos humanos para obtener los umbrales de detección y de discriminación de estímulos vibrotáctiles. Enseguida, los autores registraron la actividad neuronal en las aferentes somáticas (Talbot et al., 1968) y la corteza S1 del mono Rhesus (Hyvarinen et al., 1968) durante la estimulación pasiva con los mismos estímulos. Una vez que tuvieron ambos resultados, los autores los compararon y determinaron que las neuronas podrían basarse en un mecanismo temporal de disparo para representar algunas dimensiones de los estímulos vibrotáctiles, lo cual también se asociaría fuertemente con el desempeño conductual de los sujetos durante las tareas de detección (LaMotte y Mountcastle, 1975) y discriminación (Mountcastle et al., 1969) de estímulos vibrotáctiles.

Sin embargo, más adelante surgieron nuevos estudios sobre los mecanismos de codificación neural asociados a la percepción de estímulos. Entre varios más que se mencionaran en las siguientes secciones, destacan los trabajos realizados por Ranulfo Romo y colaboradores, quienes han sugerido que un mecanismo de codificación basado en la tasa de disparo de algunas neuronas de la corteza S1, resultaría mucho más apegado a la conducta medida en los sujetos durante la ejecución de las tareas de detección y discriminación de estímulos (Romo y Salinas, 1999). De hecho, la discusión actual sobre los mecanismos de codificación neural que podrían sustentar los procesos perceptuales confronta, principalmente, a los códigos basados en tasa de disparo con aquellos que se caracterizan por la temporalidad del disparo. Sin embargo, los mecanismos de codificación de información que potencialmente podrían operar en el cerebro no se limitan a los ya mencionados. Por lo pronto, existe un firme convencimiento de que la comprensión de los códigos neurales aportará un mayor conocimiento biológico sobre la percepción de estímulos, hasta ahora mayormente entendida como un evento psicológico.

3.2 Psicofísica.

Es bien conocido que los eventos y objetos que se encuentran en el medio ambiente pueden estimular el sistema nervioso de los diversos organismos que lo habitan. Todos ellos poseen varios parámetros físicos y químicos, cuyo tipo y magnitud puede capturarse por medio de un transductor adecuado. Por ejemplo, la voz de una cantante puede capturarse y transformarse en una señal eléctrica por medio de un micrófono. En el sistema nervioso, los órganos sensoriales capturan y transforman estas cualidades, y enseguida generan una “copia” o representación que envían al sistema nervioso central (SNC) del individuo (Werner, 1980). Más adelante, el individuo podría utilizar este paquete de información para fundamentar su conducta.

Para demostrarlo, diversos investigadores exploraron empíricamente la relación entre las propiedades de los estímulos y la experiencia perceptual que podrían inducir en los individuos. Por ejemplo, Jung (1984) refiere que a finales del siglo XVIII, Bouguer cuantificó la percepción visual de un grupo de individuos que fueron expuestos a estímulos

luminosos con diferentes intensidades. Tales experiencias llevaron a crear la *Psicofísica*, ciencia que abarca los diferentes métodos y herramientas que permiten cuantificar la conducta evocada por la estimulación sensorial. Se considera a Gustav T. Fechner como el fundador de este campo, dado que fue el primero en aseverar que “las sensaciones son susceptibles de recibir un valor numérico –esto es, cuantificarse- y mantienen cierta relación matemática con las magnitudes de los estímulos físicos” (Fechner, 1860; Werner, 1980). Fechner propuso lo anterior en una época en que mucha gente lo consideraba imposible (Goldstein, 2013).

En el siglo XIX, durante sus estudios de la percepción somatosensorial mediante una escala de pesos, Ernst H. Weber (1996) aplicó una tarea de comparación de intensidades entre dos estímulos (uno basal y otro de comparación), obtuvo la diferencia de intensidad entre los distintos pares de estímulos y cuantificó la asociación entre este último valor y el grado de percepción de los sujetos. Enseguida, Weber estimó la mínima diferencia que los sujetos lograron detectar correctamente entre ambos estímulos en el 50% de los ensayos y al valor resultante lo denominó como “Diferencias apenas perceptibles” (traducido del inglés “Just noticeable differences”, o JND; Weber, 1996). Al JND también se le conoce como Limen o Umbral Diferencial (del término en inglés *Differential Limen*, ó DL), y actualmente es uno de los criterios más utilizados para la estimación del desempeño conductual durante la ejecución de una tarea de comparación de estímulos. Weber propuso que los incrementos relativos en la intensidad de los estímulos se relacionan con incrementos constantes en la intensidad percibida por los individuos (Jung, 1984; Weber, 1996); es decir, que hay una relación proporcional constante entre los cambios en la intensidad que un sujeto detecta y el valor inicial de la misma. En resumen:

$$K = \Delta I / I \quad (1)$$

en donde ΔI denota el incremento mínimo en la intensidad percibida por el individuo (JND), en razón del estímulo inicial I . Por lo tanto, según Weber, K será una proporción constante de las variaciones en I , y su valor solamente cambiaría según la modalidad sensorial, el contexto de la tarea u otros factores.

Más adelante, Fechner retomó los trabajos empíricos de Weber. En su libro *Elemente der Psychophysik* (Fechner, 1860) propuso la *Ley de Weber-Fechner*, en la cual asevera lo siguiente: “para que la intensidad de una sensación se incremente en una progresión aritmética, el estímulo deberá incrementarse en una progresión geométrica”. De esta manera, la sensación subjetiva tendría una proporción logarítmica con la intensidad de los estímulos, lo cual se expresa como:

$$S = c \log (I/I_0) \quad (2)$$

en donde S equivale a la sensación evocada por el logaritmo de un estímulo con intensidad I/I_0 (se refiere a la razón entre la intensidad del estímulo $[I]$ y el valor umbral en el que dicho estímulo no es perceptible $[I_0]$), y cuya proporción c dependerá de las características físicas del mismo (Murray, 2010). Sin embargo, Fechner nunca sustentó sus consideraciones teóricas con trabajo experimental.

Posteriormente, S. S. Stevens criticó las aseveraciones de Fechner luego de recuperar el trabajo de Plateu (1872) y proponer que la relación matemática entre la magnitud de un estímulo físico y su intensidad percibida se rigen por una potencia, más que por un logaritmo (Stevens, 1953, 1961). En su trabajo experimental para determinar las magnitudes de los estímulos con respecto a un valor referencial (Pashler, 2002; Stevens y Stevens, 1975), el autor demostró que los valores estimados por los sujetos en diferentes modalidades sensoriales se ajustan bastante bien a la siguiente ecuación:

$$S = kI^a \quad (3)$$

en la cual la sensación S resulta de la aplicación del estímulo I elevado a la a potencia y multiplicado por la constante k . De acuerdo a Stevens, a dependerá del tipo de estimulación sensorial y k de las unidades de medida (Murray, 2010). Si bien el método de potenciación de Stevens aportó una explicación muy precisa sobre la relación entre los estímulos y las sensaciones que evocan, no estuvo exento de críticas. Según Green y Luce (1974), Stevens basó sus estimaciones en el análisis de muchos ensayos registrados en sujetos distintos, sin contemplar las variaciones conductuales que normalmente se observan entre un sujeto y otro, ni la estadística subyacente (Parker y Newsome, 1998). Tanto la *Ley de Weber-Fechner* como la función de potenciación propuesta por Stevens, no explican correctamente la percepción de la totalidad de estímulos que podrían encontrarse en el ambiente (Johnson

et al., 2002). Diversos factores, como son el mismo rango de intensidad, la modalidad sensorial del estímulo, la asociación de ruido (i.e., una relación baja o alta entre la señal y el ruido), así como las capacidades atencional y emotiva de los sujetos, también podrían influir en el resultado perceptual final (Goldstein, 2013).

Aunque los avances en el campo de la psicofísica aún no son suficientes para explicar el fenómeno perceptual, sí han contribuido a mejorar su entendimiento. El conocimiento psicofísico ha permitido diseñar tareas cuyos estímulos contienen un parámetro físico adecuadamente controlado, así como un contexto bien definido que pretende regular la utilización de la información sensorial por parte de los sujetos experimentales (detección, identificación, categorización, discriminación, etcétera; Romo y de Lafuente, 2013). Por ejemplo, la tarea que utilizamos en este proyecto consistió en la discriminación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles con duración variable en uno de ellos y se caracterizó por lo siguiente: 1) la frecuencia de los estímulos fue el parámetro de comparación y se mantuvo en el rango del *aleteo*; es decir, entre los 5 y 50 Hz (ciclos/s); 2) en algunos ensayos, la duración de uno de los estímulos fue variable (250, 500 o 750 ms), mientras que la duración del otro estímulo fue de 500 ms; 3) en otros ensayos, la duración fue de 500 ms en ambos estímulos; 4) solamente se recompensaron aquellos ensayos que fueron comparados correctamente por el sujeto; 5) se trató de una tarea de “doble opción forzada”, dado que el sujeto sólo pudo basar su respuesta en una de dos opciones posibles; por ende, la tasa de elección aleatoria de la respuesta fue de 0.5; 6) el *set* experimental se compuso por varios pares de estímulos, entre los cuales se utilizaron pares con diferencias progresivas en la frecuencia (desde -8 hasta 8 Hz, en intervalos de 2 Hz), lo que permitió estimar el umbral de discriminación de los sujetos (Luna et al., 2005), y 7) los estímulos vibrotáctiles se presentaron con una estructura temporal regular (periódica) de los pulsos mecánicos o una estructura temporal irregular (aperiódica) (ver Fig. 1 del artículo incluido), aspecto que fue trascendental para evaluar si la representación de la frecuencia se sustenta en un código temporal o de otro tipo.

3.3 Anatomía del sistema somatosensorial.

Tanto en el humano como en otras especies de primates no-humanos, el sistema somatosensorial ha sido uno de los modelos experimentales frecuentemente utilizado para estudiar la percepción de estímulos (Mountcastle, 2005; Romo et al., 2012). Comparado con los sistemas visuales o auditivo, el sistema somatosensorial tiene una arquitectura tisular mucho más simple, lo cual favoreció la descripción de sus elementos anatómicos con gran detalle (p. ej, receptores, fibras aferentes, neuronas espinales, talámicas y corticales). Además, diversos estudios han determinado que cada una de las vías receptoras que se encuentran en el sistema somatosensorial se asocia con una función perceptual única y distinta de las demás (Darian-Smith et al., 1982; Johnson, 2000; Vallbo y Johansson, 1984). Para que el sistema nervioso de un sujeto pueda conocer los estímulos táctiles del ambiente externo, se requiere que el sistema somatosensorial periférico capture y lleve esta información al SNC. Tal funcionamiento se lleva a cabo gracias a la combinación de una estructura receptora que transforma la energía mecánica de los estímulos y una vía aferente que transporta la señal eléctrica resultante hasta el SNC. La primera corresponde a los *mecanorreceptores* y la segunda a las *aferentes primarias*, aunque a ambas se les considera como una unidad funcional y se describen a continuación.

3.3.1 Mecanorreceptores.

Los múltiples receptores localizados en la piel son las primeras estructuras involucradas en la captura de la información somatosensorial (Fig. T1). Su función consiste en convertir los diferentes tipos de energía mecánica de los estímulos táctiles en trenes de potenciales de acción. Aunque todos los mecanorreceptores comparten la característica común de activarse con las deformaciones mecánicas de la piel, cada uno posee un mecanismo de transducción físico-eléctrica exclusivo, lo cual determina en forma muy específica el tipo de estímulos que pueden activarlo así como el patrón de la actividad eléctrica que evocará al ser estimulado (revisado en Delmas et al., 2011). Tal selectividad, también parece deberse a la estructura tisular que rodea a estas terminales nerviosas (Johnson, 2001) y a su distribución en las distintas zonas corporales de la piel (Darian-Smith, 1984). Por ejemplo, se sabe que

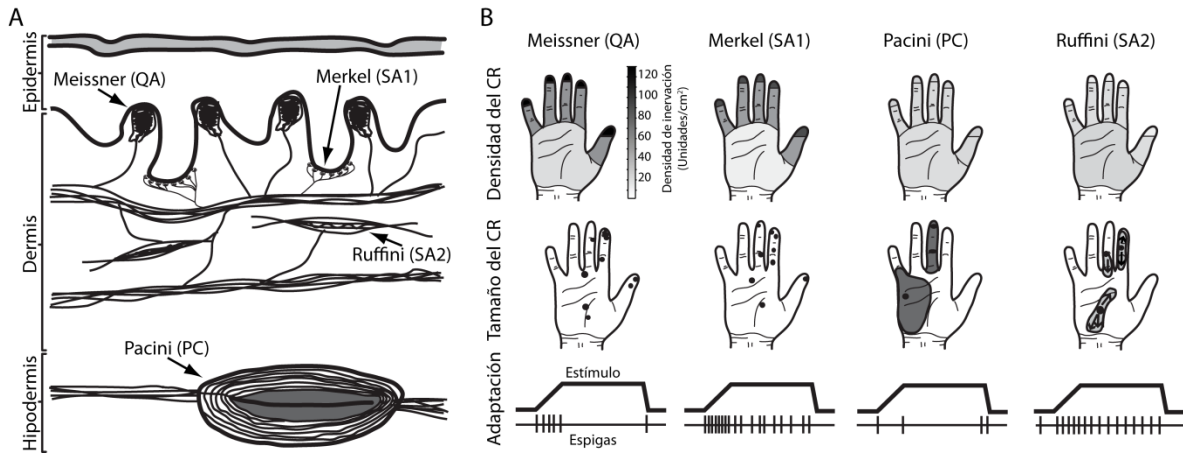


Figura T1. Aspectos anatómicos y funcionales de los mecanorreceptores de la piel y sus fibras aferentes. (A) Esquema de un corte de la piel humana, el cual muestra la ubicación aproximada de los cuatro mecanorreceptores conocidos hasta ahora: Meissner ó adaptador rápido de tipo 1 (QA), Merkel o adaptador lento de tipo 1 (SA1), Pacini o adaptador rápido de tipo 2 (PC) y Ruffini o adaptador lento de tipo 2 (SA2). (B) Características de los campos receptores (CR) y los mecanismos de adaptación. En la primera fila se muestra la densidad de CRs de cada uno de los cuatro mecanorreceptores, en tres secciones distintas: punta de los dedos, resto del dedo y la palma; la escala de tonos en gris indica la densidad de unidades mecanorreceptoras por cm^2 . En la segunda fila se muestra el tamaño de los CR para cada uno de los mecanorreceptores; nótese los bordes bien definidos de los QA y SA1, mientras que los bordes son difusos en los PC y SA2; además, el SA2 requiere del estiramiento de la piel del CR (flechas) para activarse. En la tercera fila se ilustra la adaptación de los trenes de espigas al activar las aferentes primarias durante la estimulación mecánica de la piel; tanto el QA como el PC sólo responden durante la indentación dinámica de la piel, mientras que los SA1 y SA2 continúan disparando aún durante la indentación estática del estímulo (Modificado de Vallbo, AB y Johansson, RS, 1984).

las funciones táctiles más finas y sensibles se encuentran en la superficie palmar (piel glabra o sin pelo), donde la densidad de algunos mecanorreceptores es mucho mayor que en las áreas que tienen piel con pelo, en el dorso o el abdomen.

Son cuatro los mecanorreceptores de interés en el primate y en el humano (Fig. T1A): 1) La célula de Merkel, se compone de un receptor celular y la terminal nerviosa con forma de disco; suele ser oval o redondeada y se localiza en la base de las crestas de la epidermis, en grupos de 5 a 10 discos. 2) Corpúsculo de Meissner, se ubica en las papilas dérmicas que protruyen hacia la epidermis; el corpúsculo envuelve de 2 a 6 fibras aferentes, cuyas terminales adoptan una forma plegada y aplanada en su interior; al igual que el receptor tipo Merkel, muestra una gran densidad en las yemas de los dedos ($130 \text{ corpúsculos}/\text{cm}^2$). 3) El corpúsculo de Pacini, tiene forma ovoide o esférica, con medidas de 0.3 a 1.5 mm de largo por 0.2 a 0.7 mm de diámetro; se compone por sólo una fibra nerviosa central, rodeada por un sistema capsular (contiene alrededor de 60-70 capas, similar a una cebolla);

se ubican en las capas profundas de la dermis, con predominio en las eminencias tenar e hipotenar de las palmas (cerca de 800 corpúsculos) y la piel de los dedos (alrededor de 300). 4) Corpúsculos de Ruffini, son estructuras encapsuladas con 0.5 a 1 mm de largo y 0.2 mm de diámetro que se localizan en la dermis subpapilar, y tienen una estructura muy similar a los órganos tendinosos de Golgi; su eje longitudinal es paralelo a la superficie de la piel; una sola fibra mielinizada puede inervar varios corpúsculos, pero cada uno de ellos solamente recibe una fibra; son sensibles al estiramiento mecánico de la piel (Darian-Smith, 1984; Johnson, 2001; Vallbo and Johansson, 1984).

3.3.2 *Fibras aferentes primarias.*

Las fibras aferentes primarias cumplen la función primordial de transportar hacia el sistema nervioso central la información captada por los mecanorreceptores durante la deformación mecánica de la piel (Darian-Smith, 1984). Las fibras aferentes son neuronas especializadas cuyo soma se localiza en los ganglios raquídeos, y se conocen como neuronas unipolares (Fig. T2). Tanto las dendritas como el axón de estas células conforman una fibra única. Al salir de los mecanorreceptores, las terminales amielínicas de las aferentes recuperan las vainas mielínicas y forman los plexos nerviosos epidérmicos y dérmicos; de ahí pasan a integrarse en los nervios periféricos, transcurren por los ganglios y las raíces dorsales, y finalmente arriban a la columna dorsal de la médula espinal (Darian-Smith, 1984). Al igual que los mecanorreceptores, son cuatro los tipos de fibras aferentes que inervan la piel glabra.

Las fibras aferentes tienen varias propiedades fisiológicas de importancia (Fig. T1B). Las aferentes de tipo SA1 (traducido del término en inglés *slow adapting type 1*), ligadas a los receptores tipo Merkel, tienen campos receptivos pequeños, los cuales muestran una densidad abundante en la piel glabra palmar y predominan en las yemas de los dedos; al activarse, evocan una despolarización rápida con un mecanismo de adaptación lenta en los disparos subsecuentes (Vallbo y Johansson, 1984; Werner y Mountcastle, 1965). La sensibilidad de las fibras SA1 es selectiva para estímulos que presentan bordes, esquinas y curvaturas; sus respuestas son independientes de la fuerza de aplicación del estímulo; son

hasta diez veces más sensibles a los estímulos dinámicos que a los estáticos (Johnson, 2000), y su respuesta es invariante durante la indentación repetida de la piel. Como lo resume Johnson (2001), estas propiedades le confieren a las aferentes de tipo SA1 una sensibilidad específica para la percepción de la forma y textura de los estímulos cuando los dedos están en movimiento ó el estímulo se desplaza sobre la piel.

Las aferentes de tipo QA, ligadas a los receptores de tipo Meissner, poseen campos receptivos pequeños, cuya densidad es de 130 a 150 por cm^2 en la punta de los dedos y menor en las palmas (Darian-Smith, 1984; Johansson y Vallbo, 1979). Cuando las aferentes QA se activan, evocan una despolarización rápida con una adaptación también rápida en los disparos subsecuentes. Todas las aferentes QA de un campo receptivo responden en forma homogénea por lo que su resolución espacial es muy pobre, comparada con las SA1. Sin embargo, esta propiedad les permite censar el movimiento estático (i. e., en una lugar fijo) de la piel con mayor resolución y sensibilidad que las aferentes SA1 (Johnson, 2001). El papel fisiológico de las aferentes QA se conoce desde hace tiempo. El grupo de Mountcastle (LaMotte y Mountcastle, 1975; Talbot et al., 1968) reportó su participación en la detección y discriminación de oscilaciones mecánicas de baja frecuencia (5 a 50 Hz, aproximadamente; también conocido como *aleteo*). En otra serie de experimentos, el grupo de Johansson (1996) sugirió que las señales sensoriales de las aferentes QA podrían participar también en el control motor de la mano durante la sujeción de objetos.

Las aferentes de tipo Pacini (PC) se enlazan con los receptores del mismo nombre; tienen una sensibilidad muy alta cuando los estímulos tienen una frecuencia de alrededor de 200 Hz, y el tamaño de los campos receptores es muy grande, pudiendo abarcar un dedo o la palma completa (Vallbo y Johansson, 1984; Fig. T1B). Debido a su ubicación profunda en la dermis y el tamaño de su campo receptor, tienen una resolución espacial muy pobre. La población de receptores PC produce una representación neural muy fidedigna de los estímulos vibratorios transmitidos hacia la mano por objetos que la misma sostiene, lo cual les confiere un papel preponderante en la percepción de estímulos distantes a través de los objetos (Johnson, 2001). También es bien conocida la participación de estos receptores en la percepción de estímulos vibrotáctiles cuya frecuencia oscila entre los 60 a 400 Hz.

Durante la detección de tales estímulos, los valores umbrales en la amplitud son aún más bajos que los que muestran las aferentes de tipo QA (Talbot et al., 1968).

Finalmente, las aferentes de tipo SA2 están ligadas a los receptores de Ruffini (Fig. T1A), su densidad es muy baja y muestran una alta sensibilidad al estiramiento de la piel, mientras que son poco sensibles a la indentación (Fig. T1B). Tales características se han asociado con dos aspectos sensoriales interesantes: la percepción de la dirección del movimiento de un objeto sobre la piel, aunque otras aferentes también podrían intervenir en este aspecto (Johnson, 2000, 2001), y la percepción de la postura de las partes del cuerpo (cinestesia) (Collins et al., 2005; Edin y Johansson, 1995). Las aferentes SA2 también poseen un mecanismo de adaptación lenta al evocar los trenes de espigas mientras son estimuladas (Mountcastle, 2005). Sin embargo, aún quedan varios aspectos por aclarar en cuanto a los receptores SA2. Por ejemplo, hasta ahora solamente se han encontrado en el humano, sin que exista evidencia suficiente que confirme su presencia en el mono.

3.3.3 Médula espinal, tallo cerebral y tálamo somatosensorial.

En su camino hacia la médula espinal, las fibras aferentes mecanorreceptivas conforman el Sistema de la Columna Dorsal (SCD; ver Fig. T2). Al salir de los plexos nerviosos de la epidermis/dermis, las fibras se agrupan dentro de los nervios periféricos y llegan a los ganglios dorsales, de donde también parten los axones mielinizados hacia el cordón posterior de la médula espinal. Luego de ascender por la columna dorsal ipsilateral, las fibras aferentes terminan en un primer relevo sináptico en los núcleos *gracilis* y *cuneatus*, localizados en la porción baja del bulbo raquídeo. Enseguida, las fibras post-sinápticas se decusan y se integran al tracto del Lemnisco Medio contralateral, por el cual ascienden hasta el núcleo Ventral Posterolateral (VPL) del tálamo (contralateral). Un tercer y último relevo neuronal parte del VPL hacia la corteza S1, también contralateral, localizada en el giro postcentral de cada hemisferio cerebral.

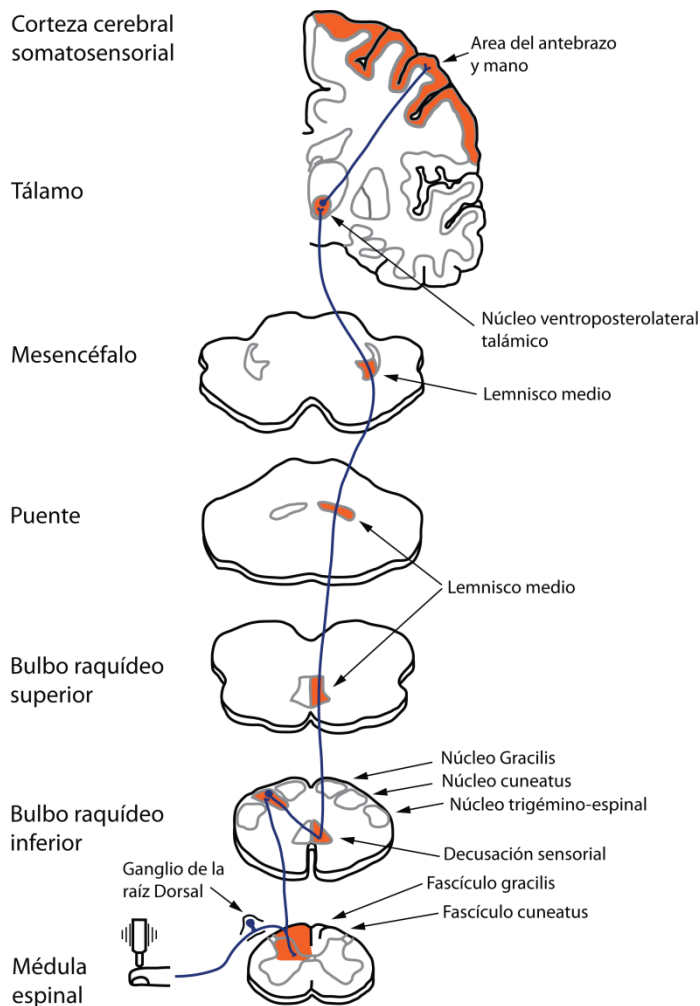


Figura T2. Vía ascendente del Sistema de la Columna Dorsal (SCD) en el humano. La línea azul representa la vía de ascenso de las fibras aferentes primarias que conforman el SCD. El primer relevo neuronal inicia en los mecanorreceptores de la piel, ingresa a la médula espinal a través del ganglio de la raíz dorsal, asciende por los fascículos *gracilis* y *cuneatus* dorsales de la médula y termina en los núcleos bulbares *gracilis* y *cuneatus* ipsilaterales. En este mismo punto inicia el segundo relevo neuronal, el cual se decusa en este nivel y asciende por el lemnisco medio contralateral a través del bulbo raquídeo superior, el puente y el mesencéfalo, hasta llegar al núcleo ventroposterolateral del tálamo. De aquí parte el tercer y último relevo hacia la corteza somatosensorial, también contralateral. Nótese que la estimulación vibrotáctil en el rango del *aleteo* activa el sistema del SCD. No se ilustran otras vías ascendentes somáticas (Modificado de Kandel et al., 2012).

El SCD transporta la información de los aferentes mecanorreceptoras (también llamado “tacto fino”) a través de los nervios periféricos, la médula espinal y el tálamo, hasta llegar a la corteza S1. Asimismo, tanto el SCD como otros tractos que también ascienden por la médula espinal (espinotalámico, espinocerebeloso, etcétera) acarrear información correspondiente a otras submodalidades somatosensoriales, como son la sensación de los tejidos profundos (propiocepción), la sensación térmica y el dolor. Aunque no abundaré en la descripción de estas últimas, es importante mencionar que cada submodalidad somatosensorial cuenta con su propio tracto o vía aferente, las cuales transportan las señales neuronales con una alta fidelidad hasta la corteza S1, sin converger o mezclarse en el camino (Mountcastle, 2005; Poggio y Mountcastle, 1963). Otro aspecto estructural relevante, consiste en que todas las aferentes primarias que llegan hasta la corteza S1 a través del cordón posterior muestran una distribución somatotópica, por lo que la representación topográfica corporal es también muy precisa (Kaas et al., 1984).

El tálamo es la última estación de relevo del SCD (Fig. T2), cuyas aferentes alcanzan las neuronas de relevo del complejo ventrobasal (VB), luego de cruzar el tallo cerebral a través del tracto del lemnisco medio. El VB es la principal región del tálamo que relaciona las diferentes submodalidades somáticas periféricas con la corteza somatosensorial (Mountcastle, 1984). Diversos estudios han demostrado que las aferentes cutáneas (QA, SA1 y PC) contactan las regiones ventrales del núcleo ventroposterolateral talámico (VPL) (Jones y Friedman, 1982; Jones et al., 1982), el cual también posee una organización somatotópica laminar muy particular (Jones, 1983; Poggio y Mountcastle, 1963) y forma parte del complejo VB. También las aferentes de tipo propioceptivo (musculares y articulares) llegan al VPL y ocupan su porción más dorsal (Jones y Friedman, 1982). Las proyecciones excitatorias tálamocorticales que parten del complejo VB llegan a las capas III y IV de la corteza S1 (Jones, 1975, 1998; Nelson y Kaas, 1981).

3.3.4 Corteza cerebral somatosensorial

Las áreas corticales somatosensoriales se dividen en primarias (S1) y secundarias (S2), y se localizan en la porción anterior del lóbulo parietal, en cada hemisferio cerebral. Tanto en el mono Rhesus como en el humano, las cortezas somatosensoriales reciben la información táctil y propioceptiva por medio de las aferentes del sistema de la columna dorsal y lemnisco medio, luego de su paso por el tálamo somatosensorial (Fig. T2). Por resultar de interés para este trabajo, solamente describiré los pormenores anatómicos de la corteza S1 y mencionaré otras áreas corticales en lo que resulte necesario.

En el mono Rhesus, en un plano anteroposterior, la corteza S1 colinda rostralmente con el surco central y el área 4 de la corteza motora primaria, y caudalmente con las áreas 5 y 7 de la corteza parietal posterior. En un plano coronal, la corteza S1 abarca desde el surco lateral, en donde colinda con la corteza S2, hasta la cara medial del lóbulo parietal. Con base en su citoarquitectura, la corteza S1 se subdivide en cuatro áreas: 3a, 3b, 1 y 2 (Brodmann, 1909; Vogt y Pandya, 1978), las cuales se extienden a todo lo largo del surco central y el giro postcentral (Jones, 1975; Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b).

Mountcastle y colaboradores también encontraron que las neuronas de la corteza S1 se organizan en columnas verticales (Mountcastle, 1997; Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b). Hubel y Wiesel (1959, 1968) también demostraron una organización columnar en la corteza estriada (áreas visuales primarias), basada en la orientación espacial de los estímulos o en la dominancia ocular.

La corteza S1 contiene un mapa sensitivo del hemicuerpo contralateral del sujeto, el cual, al igual que en la médula espinal, tallo cerebral y los núcleos talámicos, también se organiza en forma somatotópica (Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b; Rasmussen y Penfield, 1947; Sur et al., 1978). Si bien todas las áreas corporales se representan en este mapa, ciertas regiones abarcan una mayor proporción; tal es el caso de las manos, la lengua y los labios (revisado en Kaas y Collins, 2001). Adicionalmente, cada área de la corteza S1 (3a, 3b, 1 y 2) contiene un mapa somático con topografía y modalidades sensoriales particulares (Kaas et al., 1979; Merzenich et al., 1978; Pons et al., 1985). En las áreas 3a y 2 predominan las aferentes subcutáneas o propioceptivas (husos musculares y receptores de tipo SA2, o Ruffini) (Friedman y Jones, 1981; Powell y Mountcastle, 1959a), mientras que las áreas 3b y 1 reciben un mayor número de aferentes cutáneas o táctiles (Mountcastle et al., 1957; Powell y Mountcastle, 1959a, 1959b; Sur et al., 1984), las cuales incluyen tanto las aferentes de tipo QA como las SA1. Ambos tipos de neuronas se agrupan en bandas o columnas que se alternan a lo largo de las diferentes regiones topográficas (Romo et al., 2000; Sur et al., 1984). Por lo tanto, el área 3b recibe información de dos submodalidades táctiles cuyos campos receptivos comparten prácticamente la misma ubicación topográfica en la piel (Romo et al., 2000).

La corteza S1 también posee una abundante conectividad intrínseca y extrínseca que se organiza como sigue: a) el área 3b emite fibras abundantes hacia el área 1 y moderadas hacia las áreas 3a, 2, y la corteza S2 (Jones y Powell, 1969; Vogt y Pandya, 1978); b) el área 1 envía fibras abundantes a las áreas 2, S2, 4 y la corteza premotora medial (CPM) del lóbulo frontal, y moderadas a las áreas 3a y 5 (Vogt y Pandya, 1978); c) el área 2 proyecta hacia las áreas 5, 7 y S2 (Pons y Kaas, 1986), y también a las áreas 4, 6 y CPM (Vogt y Pandya, 1978); d) en el sentido inverso, las áreas 3a, 1, 2 y S2 envían fibras hacia el área 3b

(Jones y Powell, 1969; Vogt y Pandya, 1978); e) el área 5 no proyecta hacia el área 2, ni tampoco la CPM envía fibras a las áreas 1 y 2 (Jones et al., 1978), y f) las áreas 1 y 2, así como otras áreas parietales y motoras proyectan hacia el área 3a (Darian-Smith et al., 1993). En síntesis, la conectividad entre las áreas 3a, 3b, 1 y 2 se compone por varios grupos de fibras que viajan predominantemente en sentido rostrocaudal dentro de la corteza S1, ya sea a través de las diversas capas laminares corticales o ingresando a la sustancia blanca subcortical (Jones et al., 1978; Shanks et al., 1985; Vogt y Pandya, 1978). También es notoria la salida de fibras de la corteza S1 hacia S2, algunas áreas frontales y otras áreas de la corteza parietal; además, salvo el área S2, el resto de las áreas mencionadas no parecen regresar fibras de conexión a la corteza S1 (Jones et al., 1978). Incluso, las conexiones extrínsecas de S1 se han subdivido en dos vías: la vía dorsal, que fluye a la corteza parietal posterior a través de las áreas 5 y 7b, y la vía ventral, que va por la corteza somatosensorial lateral (Pons et al., 1987, 1992; Shanks et al., 1985). La vía dorsal proyecta hacia las cortezas premotora y motora primaria (M1) del lóbulo frontal y podría asociarse con movimientos auto-iniciados o iniciados por la estimulación somática. La vía ventral llega al área premotora lateral y la corteza prefrontal, también del lóbulo frontal, y se le relaciona con la discriminación fina y reconocimiento de patrones de estímulos (Cavada y Goldman-Rakic, 1989; revisado por Romo y Salinas, 2001).

Al igual que en el sistema nervioso periférico, se ha visto que los campos receptores de las neuronas de tipo QA que se encuentran en las áreas 3b y 1 se asocian con la percepción del movimiento de los estímulos sobre la piel (incluida la sensación del *aleteo*) (Hernández et al., 2000; LaMotte y Mountcastle, 1975; Luna et al., 2005; Mountcastle et al., 1969), y las neuronas de tipo SA1 con la percepción de la textura y forma de los estímulos (Blake et al., 1997; DiCarlo et al., 1998). Tanto las neuronas de tipo QA como las de tipo SA1 representan campos receptores de pequeño tamaño ubicados en las palmas y los dedos (Phillips et al., 1988; Powell y Mountcastle, 1959a; Sur et al., 1984), los cuales suelen estar bien definidos. Las neuronas del área 2, 5 y S2 tienen campos receptores progresivamente más complejos, los cuales pueden abarcar múltiples dedos, muestran mayor traslape y pueden ser bilaterales (Iwamura et al., 1994; Sinclair y Burton, 1993).

3.4 Codificación neural de la información sensorial.

Las neuronas aferentes primarias así como las neuronas de las áreas sensoriales centrales, son capaces de representar fielmente la información que captan del medio externo mediante la secuencia de sus potenciales de acción. También es impresionante la habilidad que tienen los individuos para procesar y utilizar la información capturada por estas células. Esta asociación entre la actividad neuronal y la capacidad perceptual del sujeto nos conduce a cuestionarnos acerca de los mecanismos biológicos que utilizan las neuronas para representar la información externa y posteriormente utilizarla durante otros procesos cerebrales, como son la memoria y la toma de decisiones, los cuales influyen de manera decisiva en la conducta del individuo. A lo largo de esta sección abordaré algunos aspectos relevantes sobre los mecanismos neuronales que participan activamente en la representación de la información sensorial, los cuales incluyen: la capacidad de las células neuronales para recibir, procesar y emitir señales eléctricas; los posibles mecanismos neuronales que codifican la información sensorial basado en las mismas señales, así como la asociación entre la estimulación física, la actividad neuronal y la conducta de los sujetos.

3.4.1 Procesamiento sensorial.

Se considera que una neurona tiene la capacidad de computar las señales eléctricas que recibe en las sinápsis de sus árboles dendríticos. Casi de inmediato, la neurona puede generar señales eléctricas de salida que se dispersan a través de su terminal axónica hasta la siguiente estación sináptica. Como lo describe Mountcastle (1998), tres descubrimientos constituyen la base para comprender la capacidad de disparo y la transmisión sináptica entre las neuronas corticales: 1) la hipótesis iónica de Hodgkin y Huxley, la cual explica la excitación y conducción membranaral de gradientes de corriente en los axones de las neuronas; 2) las aportaciones de Bernard Katz y J. C. Eccles, donde demostraron la transferencia de la excitación de una célula a otra, así como la naturaleza química de las sinapsis, y 3) la aplicación de nuevas tecnologías para perfeccionar el estudio de las propiedades biofísicas neuronales (Kreiman, 2004; Mountcastle, 1998).

Actualmente, se cuenta con una gran cantidad de conocimiento sobre los canales iónicos, sus mecanismos para modular la conductancia iónica y la generación subsecuente de corrientes de voltaje dentro de la neurona (Hille, 1978; Sakmann y Neher, 2009). También se conocen diversos mecanismos moleculares que le permiten a las neuronas recibir señales electroquímicas presinápticas en sus árboles dendríticos a través de receptores postsinápticos excitadores (p. ej., receptores glutamatérgicos ionotrópicos para NMDA, AMPA/Kainato y metabotrópicos [Dingledine et al., 1999]), o inhibidores (p. ej., receptores ionotrópicos GABA_A [Mann et al., 2009] y metabotrópicos GABA_B [Kohl y Paulsen, 2010]). Tales mecanismos influyen en la generación de potenciales postsinápticos excitatorios (EPSP) o inhibitorios (IPSP) intracelulares, los cuales modulan el potencial de membrana. Cuando este último rebasa un cierto valor umbral, se induce una despolarización del potencial hasta un pico máximo de voltaje, cuya duración no excede los 2-3 ms (dependiendo de la corriente iónica involucrada), lo cual se denomina como *potencial de acción*. Después de un potencial de acción, se presenta un periodo de repolarización en el potencial membranal de la neurona, cuya duración fluctúa entre los 4 a 8 ms, y durante el cual no se presenta una nueva despolarización. Los potenciales de acción suelen transmitirse –e incluso regenerarse– a través del axón, hasta alcanzar las estructuras terminales de la neurona (Mountcastle, 1998). Cabe resaltar que, bajo condiciones ordinarias de estimulación, la generación secuencial de estos potenciales se realiza en intervalos temporales irregulares (Adrian, 1926; Shadlen y Newsome, 1998; Werner y Mountcastle, 1963).

Sin embargo, y a pesar del avance en el estudio de los mecanismos biofísicos y electrofisiológicos descritos, aún no existe un consenso en cuanto a la dinámica intracelular que una neurona podría utilizar para procesar todas las señales eléctricas que recibe. En consecuencia, es aún más difícil predecir el patrón de disparo que la neurona emitirá como resultado de este procesamiento (deCharms y Zador, 2000). En una aproximación básica, se puede inferir que el cómputo final de una neurona podría estar determinado tanto por sus propiedades intrínsecas de disparo¹, como por las señales externas que arriban a la célula.

¹ Se refiere a la activación del patrón de disparo de una neurona mediante uno o más pulsos intracelulares de corriente, luego de eliminar todas las entradas sinápticas de la célula. De esta forma, la neurona estaría revelando su propia dinámica de activación.

El primer punto fue abordado por Mountcastle *et al.* (1969), quienes registraron la actividad neuronal en la corteza S1 mientras estimulaban la piel glabra de un mono anestesiado, y encontraron algunas neuronas con un patrón de disparo “regular” (del término en inglés “regular spiking”, o RS); sin embargo, este estudio se basó en un registro extracelular. Posteriormente, Connors y Gutnick (1990) clasificaron los patrones intrínsecos de disparo de diferentes tipos de neuronas corticales. Los autores confirmaron tres tipos de actividad intrínseca: 1) el RS ya descrito antes; 2) neuronas con actividad en ráfaga (o “inter-burst”; IB), y 3) neuronas con disparo rápido (“fast-spiking”; FS). También se han reportado otros patrones que podrían ser variaciones de los ya mencionados (Nowak et al., 2003). Tales propiedades de disparo podrían modular la actividad sináptica entrante; por ejemplo, las neuronas de tipo RS suelen adaptar fuertemente su frecuencia de disparo, no generan ráfagas y por lo general son de tipo excitatorio (Connors y Gutnick, 1990).

Por otro lado, el estudio teórico y experimental del posible efecto que la actividad sináptica tendría sobre el patrón de disparo de una neurona también es materia de un amplio debate. Softky y Koch (1993) propusieron que, más que actuar como un integrador temporal de potenciales de acción, una neurona solamente podría incrementar su probabilidad de disparo detectando la coincidencia temporal de dos o más potenciales de acción presinápticos en su árbol dendrítico. Más adelante, Shadlen y Newsome (1994) refutaron la propuesta, al señalar que un mecanismo basado en la coincidencia temporal de las potenciales presinápticos resulta inoperante cuando existe un balance entre las entradas sinápticas excitatorias e inhibitorias. Sin embargo, ambas consideraciones se basaron en datos modelados. Posteriormente, otros estudios emplearon técnicas novedosas para modular la generación de potenciales de acción en preparaciones *in vitro*. Nuevamente, los resultados favorecieron tanto a un mecanismo temporal de entradas sinápticas sincronizadas (Stevens y Zador, 1998), como a un mecanismo basado en la integración multi-sináptica de potenciales de acción que arriban en forma secuencial o aleatoria a una neurona piramidal (Branco y Häusser, 2011).

Finalmente, uno de los abordajes experimentales que más información ha proporcionado sobre la modulación extrínseca de la actividad neuronal es el registro extracelular de los

potenciales de acción a través de microelectrodos (Adrian, 1934; Hubel y Wiesel, 1959; Powell y Mountcastle, 1959a). Contrario a otras técnicas ya mencionadas (ver arriba), el registro extracelular no aporta mayor detalle sobre los procesos intracelulares que las neuronas utilizan para integrar las señales externas, aunque sí permite asumir que los potenciales de acción de salida serían el resultado último de dicho proceso de integración (Parker y Newsome, 1998). Ahora bien, y como se describirá más adelante, este método permite asociar el registro de la actividad neuronal con diversas tareas perceptuales, las cuales, a diferencia de la estimulación pasiva o bajo anestesia, introducen al sujeto experimental en un contexto altamente cognitivo (Romo y Salinas, 1999). Esta técnica también permite el registro simultáneo de múltiples neuronas en varias áreas cerebrales (Hernández et al., 2008), así como el registro de los potenciales de campo local (LFP, por sus siglas en inglés) (Haegens et al., 2011a, 2011b).

3.4.2. Mecanismos neuronales para la codificación de la información sensorial.

Un código se define como un conjunto de reglas y mecanismos encaminados a representar y transmitir información. Un código también permite cambiar las piezas de información de un objeto o evento en otras formas físicas o virtuales de representación (Kreiman, 2004). En el campo neurofisiológico, un código permitiría que una neurona represente la información que obtiene del medio externo y enseguida la transmita a otras neuronas. Conforme la información se retransmite entre las diversas células que integran una red neuronal, cada una de ellas podría modificar la representación inicial del elemento o evento codificado (Hernández et al., 2010; Hung et al., 2005), hasta llegar al punto en que la señal resultante podría asociarse con otros procesos neurales no sensoriales (p. ej., un acto motor) (Romo y Schultz, 1992; Romo et al., 2002a; Salinas y Romo, 1998). Teóricamente, las posibilidades de manipulación de las representaciones sensoriales podrían ser muy vastas. Sin embargo, los mecanismos de codificación hasta ahora conocidos parecen poseer una combinación variable entre flexibilidad y robustez, la cual debe permitir el reconocimiento, la transformación y el almacenamiento de la información sensorial representada, en la actividad neuronal.

¿Cuáles son los mecanismos biológicos que las neuronas utilizan para codificar la información presente en los estímulos externos? Se ha propuesto que el principal medio de comunicación en el sistema nervioso son los potenciales de acción neuronales, también denominados como *espigas* (Perkel y Bullock, 1968; Barlow, 1972). A todas las espigas que una neurona evoque durante un periodo de tiempo determinado se les denomina *tren de espigas*. Una gran proporción del trabajo de investigación dirigido a esclarecer los mecanismos neuronales que sustentan la percepción se basa precisamente en el estudio de los trenes de espigas, los cuales pueden registrarse en toda la corteza cerebral, estructuras subcorticales, médula espinal y en las fibras nerviosas periféricas (Camarillo et al., 2012; Hernández et al., 2000; de Lafuente y Romo, 2005; Lemus et al., 2010; Luna et al., 2005; Merchant et al., 1997; Mountcastle et al., 1969; Perlmutter et al., 1998; Romo et al., 1999, 2002b, 2004; Romo y Schultz, 1992; Romo et al., 1993; Salinas et al., 2000; Talbot et al., 1968). E. D. Adrian fue pionero en el registro de los trenes de espigas de las neuronas sensoriales en distintas especies animales (Adrian, 1934). Además, describió algunas de sus características fundamentales: 1) Son señales estereotipadas discretas; 2) pueden codificar la información de acuerdo al orden temporal o a la frecuencia de las espigas (i. e., la tasa de disparo de las neuronas, cuando se consideran como entidades individuales [Adrian, 1926]); 3) la respuesta neuronal tiene un decaimiento adaptativo (Adrian, 1934; Rieke et al., 1997), y 4) se presenta una alta correlación entre algunas características físicas de los estímulos y los patrones de espigas registradas en diversas fibras aferentes sensoriales (Adrian, 1926, 1934; Adrian y Zotterman, 1926). Otros autores también reportaron hallazgos muy similares (Barlow, 1972; Hartline, 1948). La contribución principal de estos trabajos radica en que, por primera vez, se demostró la capacidad de las neuronas sensoriales para representar las diversas dimensiones físicas que poseen los estímulos por medio de sus trenes de espigas, no sólo en cuanto a su tipo y modalidad (forma, peso, tamaño, sonido, luminosidad, etcétera), sino también en cuanto a su magnitud.

Posteriormente, una gran cantidad de estudios han corroborado que en todos los sistemas sensoriales pueden representarse algunos de los parámetros físicos de los estímulos a través de diferentes mecanismos de codificación que las neuronas aplican para modular sus trenes de espigas (existen múltiples revisiones sobre el tema: deCharms y Zador, 2000;

Eggermont, 1998; Parker y Newsome, 1998; Romo y Salinas, 2001; Stanley, 2013). Por resultar de interés para nuestro trabajo, reservaré para una sección posterior la descripción de los códigos neurales que se han estudiado en el sistema somatosensorial (ver sección 3.5). Actualmente, se considera que son dos los mecanismos de codificación predominantes en las neuronas de las cortezas sensoriales: los códigos basados en tasa de disparo y aquellos basados en la codificación temporal de la información.

La tasa de disparo promedio se refiere a la cantidad de espigas emitidas por una neurona durante un lapso de tiempo determinado, sin importar si se representan o no otro tipo de dimensiones del estímulo en el tren de espigas, como podrían ser los intervalos temporales situados entre una espiga y otra (Hernández et al., 2000; Rieke et al., 1997; Shadlen y Newsome, 1994). De hecho, los códigos por tasa de disparo suelen caracterizarse por una gran variabilidad en el intervalo de disparo, la cual se mantiene incluso cuando el mismo estímulo se presenta en forma repetida (Shadlen y Newsome, 1998). Este fenómeno es conocido como “ruido” neuronal (del término *noise*, en el idioma inglés), y su estudio teórico y experimental también es materia de un amplio debate, dado que se le considera como un mecanismo de disparo poco confiable durante la transmisión de información. Existen en la literatura una amplia cantidad de estudios que han corroborado la presencia de este mecanismo de codificación en todos los sistemas sensoriales. Por ejemplo, se ha sugerido que las neuronas de la corteza auditiva primaria (A1) podrían percibir la ubicación espacial de un estímulo auditivo mediante la modulación de la tasa de disparo en neuronas individuales y el grado de sincronización de la actividad entre diferentes pares de las mismas neuronas (Ahissar et al., 1992; Eggermont y Mossop, 1998). Asimismo, la tasa de disparo es el código que las neuronas de A1 utilizan para representar la frecuencia de un estímulo auditivo compuesto por un tren de tonos puros (Bendor y Wang, 2007, 2010; Lemus et al., 2010). En una serie de trabajos sobre el área temporal medial (TM), la cual se asocia con la representación del movimiento visual y se localiza en el sistema extraestriado, Britten *et al.* (1992) obtuvieron una correlación muy cercana entre el desempeño estimado con la tasa de disparo neuronal y el desempeño del animal, durante la aplicación de una tarea de discriminación visual. También se obtuvo un resultado similar al estimar la

covariación entre la tasa de disparo y la elección conductual del animal (Britten et al., 1996).

En contraste con la tasa de disparo, los mecanismos temporales de codificación se basan en la representación de cualquier dimensión temporal que esté presente en el estímulo. Tales mecanismos podrían consistir en: 1) la información transmitida por una neurona a través de los intervalos de tiempo que se ubican entre las espigas; 2) la sincronía de disparo entre un ensamble de neuronas (ver más abajo), y 3) un patrón de disparo temporalmente muy preciso, el cual se podría asociar con un percepto en específico; un código análogo con este mecanismo es el sistema “Morse”. De acuerdo a la teoría propuesta por Shannon, un sistema que atiende con precisión los intervalos temporales de una señal puede proporcionar una mayor cantidad de información (Geisler et al., 1991; Richmond et al., 1990; revisado por Eggermont, 1998). A diferencia de la tasa de disparo, en un código temporal la cantidad de espigas que aparezcan durante un periodo de tiempo determinado no suelen influir en la representación temporal de la información, o por lo menos no de manera significativa (Mountcastle et al., 1967, 1969). También para el caso de los códigos temporales se han documentado algunos ejemplos. Durante la percepción de los parámetros físicos asociados con estímulos auditivos complejos, como son el *pitch* ó *timbre*, se requerirían mecanismos de codificación basados en la modulación temporal del disparo neuronal (Cariani y Delgutte, 1996a, 1996b), o una posible combinación de varios esquemas de codificación (Bizley et al., 2010; deCharms et al., 1998; para revisiones ver Bizley y Walker, 2010; Tramo et al., 2005).

Otro esquema de codificación temporal también parece estar presente durante la representación de estímulos cuyos parámetros son variables en el tiempo. Mediante un modelo de codificación temporal, Bialek *et al.* (1991) utilizaron los trenes de espigas registrados en las neuronas “H1” de la mosquilla de la fruta para reconstruir la velocidad variable de los estímulos visuales. Asimismo, estas neuronas también podrían utilizar un código basado en una colección de patrones temporales para representar la información en forma rápida y específica (de Ruyter van Steveninck et al., 1997). Finalmente, en un reporte que contrasta con los hallazgos descritos en las neuronas del área TM (ver arriba), Buracas

et al. (1998) encontraron que las mismas neuronas que utilizan la tasa de disparo para codificar un estímulo visual constante, podrían emplear un código temporal para representar otro estímulo que es variable en el tiempo.

Además de la tasa de disparo y los mecanismos temporales de codificación, también se han descrito otros códigos en los circuitos neuronales sensoriales. Uno de ellos se basa en las ráfagas de potenciales de acción, lo cual consiste en el disparo de un tren de espigas de alta frecuencia (i. e., con intervalos inter-espiga de corta duración), seguido por un intervalo temporal largo antes de evocar el siguiente tren de espigas (para mayores detalles ver la revisión de Krahe y Gabbiani, 2004). Se ha propuesto que la presencia de varias espigas durante un intervalo corto de tiempo incrementaría la probabilidad de que la neurona post-sináptica evoque uno o más potenciales de acción, lo cual mejoraría la transferencia de la información entre ambas neuronas (Lisman, 1997). Tal podría ser el caso de las neuronas de relevo del Núcleo Geniculado Lateral (NGL) del tálamo, las cuales representan mejor la información cuando se encuentran en un modo de disparo por ráfagas, que cuando disparan en forma tónica (Reinagel et al., 1999). En la corteza visual primaria (V1), las neuronas de tipo “complejo” también podrían sintonizar su actividad con la frecuencia espacial y orientación de un estímulo por medio de un código basado en ráfagas (Cattaneo et al., 1981). En este código también se podrían modular la cantidad de espigas por ráfaga para optimizar la representación de cualquiera de los parámetros visuales descritos (Kepecs et al., 2002; Martinez-Conde et al., 2002).

Un aspecto común en varios de los esquemas de codificación mencionados antes, consiste en la gran cantidad de espigas que son moduladas durante una ventana de tiempo relativamente larga (p. ej., >50 ms). Barlow, entre otros, propuso que durante el ascenso hacia las áreas cerebrales superiores, la información sensorial se vería sometida a un procesamiento selectivo cuyo número de neuronas involucradas sería cada vez menor (1972). De ser cierto, la gran densidad de espigas que representan un cierto parámetro del estímulo tendería a disminuir conforme esta información sensorial fuese transformada, por ejemplo, en su ascenso tálamo-cortical (Ahissar et al., 2000; Vázquez et al., 2013). Al final de la cadena de procesamiento, una señal integrada por unas cuantas espigas durante un

lapso temporal relativamente corto, podría resultar relevante para la conducta del sujeto. A esto último se le conoce como *código de escasa actividad* (traducido del término “sparse code”, en el idioma inglés). Durante el estudio de la percepción facial, Quiroga *et al.* (2005) demostraron que, en los humanos, algunas neuronas del lóbulo temporal medial (MTL) incrementan ligeramente el número de espigas durante un periodo breve después de la estimulación con imágenes faciales, pero sólo cuando el estímulo corresponde a un individuo en específico (p. ej., la actriz Halle Berry). En contraste, otro trabajo reportó que las neuronas de la corteza ífero-temporal (IT) del macaco sintonizan su tasa de disparo sólo con uno de los parámetros físicos que conforman una cara (labios, cejas, nariz, etc.) (Freiwald *et al.*, 2009; para una revisión ver Wolfe *et al.*, 2010).

Un mecanismo alternativo de codificación también podría utilizar unas cuantas espigas para representar la información sensorial, pero modulando la latencia de disparo con respecto al inicio del estímulo. En efecto, Johansson y Birznieks (2004) encontraron que las latencias de disparo de las primeras espigas en una población de aferentes cutáneas, codifican información sobre la dirección, fuerza y forma de una superficie que contacta la punta de los dedos. Un código similar se describió durante la percepción del *pitch*, en el sistema auditivo (Bizley *et al.*, 2010). Dicho código neural aportaría información con mayor rapidez que la tasa de disparo, además de ser fácil de decodificar y energéticamente eficiente (Heil, 2004).

Hasta este punto, los mecanismos de codificación ya descritos se basan en la capacidad individual de ciertas neuronas para representar fielmente la información sensorial. Sin embargo, es bien conocido que tanto los estímulos sensoriales como los actos motores pueden activar a un gran número de neuronas (deCharms y Zador, 2000; Romo y Salinas, 2001), sobre todo durante la ejecución de ciertas tareas cognitivas (Cohen y Maunsell, 2011; Hernández *et al.*, 2008). Un nuevo problema surge cuando se intenta determinar cómo se procesa la información en una población neuronal. Varios investigadores han sugerido algunas hipótesis interesantes al respecto (revisado por deCharms, 1998). Una primera posibilidad consiste en asumir que cada una de las neuronas de la población representa cierto parámetro del estímulo de manera independiente y, por lo tanto, cada

neurona sería la única fuente de la información que codifica. En una etapa posterior, se tendría que obtener una estimación global (p. ej., una promediación) de la información que todas las neuronas aportan de manera individual (deCharms y Zador, 2000; Kreiman, 2004). Un ejemplo muy conocido de este mecanismo lo constituye la codificación de la dirección del movimiento en la corteza motora, la cual se basa en un modelo vectorial que resume la actividad de una población de neuronas de acuerdo a la actividad individual e independiente de cada una de ellas (Georgopoulos et al., 1986). También las neuronas de la corteza S1 podrían codificar el desplazamiento de un estímulo sobre la piel de acuerdo a un modelo similar (Ruiz et al., 1995).

Otra hipótesis poblacional sostiene que la representación coordinada de la información sensorial sería a través de las múltiples relaciones que se establecen entre las neuronas de una población, como podría ser la sincronización de la actividad entre dos o más neuronas (Singer, 1999). En este caso, se asume que las neuronas no son independientes ni tampoco poseen la representación completa de un cierto parámetro del estímulo. Se requiere entonces que varias neuronas enlacen su actividad para poder decodificar la información (Abeles, 1991; deCharms, 1998). En el campo experimental se ha visto que la integración visuo-motora en el gato podría depender de la sincronización de la actividad neuronal entre dos áreas corticales (Roelfsema et al., 1997). Asimismo, otros estudios sugieren que la sincronización de la actividad neuronal podría elevarse durante los fenómenos de atención modal (Steinmetz et al., 2000) y también durante la atención espacial a estímulos relevantes (Fries et al., 2001). Sin embargo, estudios más recientes en el tema de la atención reportan lo contrario (Cohen y Maunsell, 2009). No abundaré en el gran debate que éstos y otros resultados han generado respecto a los mecanismos de codificación basados en la sincronía de la actividad neuronal. Sólo agregaré que tales mecanismos poblacionales podrían combinarse con los códigos unitarios; por ejemplo, una población correlacionada con base en las tasas de disparo de las células individuales, o una población sincronizada de acuerdo a la temporalidad de disparo.

3.4.3. Asociación entre la estimulación sensorial, la codificación neural de la información y el desempeño conductual.

De acuerdo a lo descrito en la sección previa, es muy amplia la cantidad de posibles mecanismos de codificación neuronal que pueden encontrarse en la circuitería del SNC y la lista podría incrementarse aún más en un futuro próximo. Por ende, más allá de la simple representación de la información física de los estímulos, se ha propuesto que durante el estudio de un código neural también se debe contemplar la posible asociación entre la señal codificada en los trenes de espigas y alguna función mental, sea perceptual o cognitiva (Perkel y Bullock, 1968; Barlow, 1972; deCharms y Zador, 2000; Mountcastle, 2005; Parker y Newsome, 1998; Romo y Salinas, 2001, 2003). Mejor aún, se considera que la evidencia en favor de un código neural sensorial es más contundente cuando la información que acarrea se correlaciona estadísticamente con la conducta del sujeto (Johnson, 2000; Parker y Newsome, 1998; Romo y Salinas, 1999). Dicho de otra forma, el hecho de que una neurona codifique la información sensorial con un alto grado de fidelidad, no necesariamente significa que éste sea el mecanismo neuronal directamente asociado con algún proceso perceptual subjetivo, el cual suele ligarse a la conducta del sujeto.

Un planteamiento clásico para el estudio de la percepción consiste en aplicar paradigmas que evalúen simultáneamente por lo menos dos de los siguientes aspectos: 1) las características de la estimulación; 2) la actividad neuronal en cierta área cerebral, y/o 3) la conducta resultante en los sujetos (Johnson, 2000; LaMotte y Mountcastle, 1975; Parker y Newsome, 1998). Los estudios psicofísicos dan cuenta de la correlación entre el primero y el tercero de dichos aspectos (p. ej., Stevens, 1953); muchos estudios neurofisiológicos realizados en animales anestesiados dan cuenta de la relación entre el primero y el segundo de estos aspectos (p. ej., Adrian y Zotterman, 1926), mientras que la evaluación experimental no simultánea de los tres aspectos apenas inició a partir de los estudios pioneros de Mountcastle en el sistema somatosensorial (Mountcastle et al., 1969). Más adelante, diversos estudios finalmente pusieron a prueba la evaluación experimental simultánea de los tres aspectos durante la ejecución de tareas cognitivas junto con un registro neuronal (p. ej., Romo et al., 1999). Aún con el rigor de este abordaje experimental,

cabe la posibilidad de que la asociación entre todos estos aspectos tuviera un origen casual. Se requeriría entonces de una intervención directa para reafirmar estas asociaciones, lo cual se ha logrado mediante la microestimulación del tejido neural (Romo et al., 1998, 2000; Salzman et al., 1990), o a través de lesiones focales (Zainos et al., 1997). Finalmente, todos estos paradigmas también ayudan a revelar los códigos neurales que subyacen en otros procesos cerebrales, como son la memoria de trabajo y la toma de decisiones (Hernández et al., 2010; de Lafuente y Romo, 2005).

Dos herramientas son de crucial importancia para implementar esta metodología experimental durante la búsqueda de un código neural (Parker y Newsome, 1998). La primera consiste en una tarea que promueva en el sujeto el uso de la información contenida en los estímulos, la cual se aplica bajo un estricto control psicofísico (Hernández et al., 1997; Mountcastle et al., 1990); previamente se mencionaron algunos ejemplos (ver sección 3.2). La segunda contempla los métodos estadísticos necesarios para validar las asociaciones entre estímulos, códigos neurales y la conducta. Un ejemplo es la estimación de los umbrales diferenciales (JND, descrito por Weber; ver sección 3.2) durante la ejecución de una tarea de comparación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles, los cuales se pueden calcular tanto para el desempeño del sujeto como para el desempeño estimado con base en la actividad neuronal (Hernández et al., 2000; Luna et al., 2005). En el primer caso, basta ajustar una curva sigmoideal² a los valores del desempeño conductual del sujeto y, de acuerdo a la función resultante y un cierto grado de error conocido, se obtiene el umbral de discriminación conductual (curva *psicométrica*). En el caso del desempeño basado en la actividad neuronal, primero es necesario recurrir a la Teoría de Detección de Señales (Green y Swets, 1966), en la cual se proponen las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*, en el idioma inglés), como una prueba estadística para comparar la información contenida en dos distribuciones de datos. Con esta prueba se pueden estimar los índices que se asumirán como el “desempeño neuronal”; enseguida se aplica la misma curva de ajuste y se obtiene el umbral de discriminación (curva *neurométrica*). Una vez que se conocen el rango de frecuencias de los estímulos así como

² Existen diferentes modelos para ajustar una función sigmoideal (logística, Weibull, normal, etcétera). Se puede encontrar una descripción muy completa en el libro de Kingdom y Prins (2009).

los umbrales *neurométricos* y *psicométricos* de la discriminación, se puede determinar la asociación estadística entre la estimulación, el código neural y la conducta del sujeto. También se pueden obtener otro tipo de umbrales, como es el umbral absoluto de un estímulo (descrito por Fechner; ver sección 1.2), el cual se ha explorado en diversos estudios que abordaron la percepción subjetiva durante la detección de estímulos (de Lafuente y Romo, 2005, 2006; LaMotte y Mountcastle, 1975; Vázquez et al., 2012).

3.5 Codificación neural somatosensorial.

Como parte de su estructura anatómica, el sistema somatosensorial se compone por varios canales relativamente independientes por donde fluye la información relacionada con distintas submodalidades sensoriales (ver sección 3.3). Casi todas ellas han sido objeto de un estudio neurofisiológico muy extenso, a partir de que Adrian realizara los primeros registros de espigas en las aferentes somáticas y Mountcastle enfocara sus esfuerzos en el estudio de este sistema sensorial. En esencia, los mecanismos de codificación neural descritos más frecuentemente en este sistema también se basan en dos modelos principales: códigos temporales ó códigos basados en tasa de disparo. Ambos códigos se han reportado tanto a nivel de las aferentes periféricas como en la corteza S1 (Mountcastle, 2005; Romo y Salinas, 2001, 2003).

3.5.1 Codificación periférica.

Previamente se comentaron las características generales de los cuatro tipos de mecanorreceptores cutáneos (QA, SA1, PC y SA2; ver sección 3.3.2 y Fig. T1), los cuales están relacionados con la percepción de algunas de las sensaciones somáticas que evocan los estímulos sensoriales al contactar la piel. En principio, un estímulo táctil puede activar simultáneamente a uno o más de dichos receptores. Sin embargo, la experiencia experimental demuestra que cada receptor representa la información mecánica dependiendo de los parámetros espacio-temporales del dicho estímulo (Darian-Smith, 1982; Romo y Salinas, 2001; Vallbo y Johansson, 1984).

Las aferentes de tipo SA1 se asocian con la percepción táctil de las texturas y, en general, de las características morfológicas presentes en la superficie de los objetos (Johnson, 2001). Para comprender los mecanismos que las aferentes SA1 utilizan para representar la información asociada con las texturas, Phillips y Johnson (1981) registraron en los nervios periféricos del macaco la actividad neuronal que varios estímulos fijos (barras, bordes y emparrillados) evocaron en las aferentes primarias. Aunque se registraron respuestas en las aferentes QA y SA1, solamente las SA1 codificaron la información espacial mediante la tasa de disparo, mientras que las QA sólo respondieron al desplazamiento vertical del estímulo. Más adelante, el grupo de Johnson estudio la percepción de la sensación de aspereza en el mono Rhesus, mediante la aplicación de estímulos compuestos por un patrón de puntos, cuyos parámetros (diámetro, espaciado y elevación) fueron variables en cada estímulo. Además, los autores consideraron cuatro posibles modelos de codificación neural que las aferentes de tipo QA, SA1 y PC podrían utilizar esta información: tasa de disparo promedio, varianza de la tasa de disparo, variación temporal de la tasa de disparo y variación espacial local de la tasa de disparo. Nuevamente, las aferentes de tipo SA1 aportaron el correlato neuronal más cercano con el desempeño de los animales, pero con base en la variación espacial de la tasa de disparo (Blake et al., 1997; Connor et al., 1990; Yoshioka et al., 2001). Posteriormente, un registro en la corteza S1 durante la ejecución de la misma tarea, reveló la estructura espacio-temporal de la actividad neuronal en el área 3b durante la percepción de los mismos estímulos. A partir de esta actividad, los autores decodificaron los estímulos utilizando un modelo de correlación reversa (DiCarlo et al., 1998; para una revisión ver Romo y Salinas, 2001).

Las aferentes de tipo adaptador rápido QA y PC están relacionadas con la percepción de los movimientos rápidos de un estímulo localizado en un punto fijo sobre la superficie de la piel. En específico, los receptores QA se asocian con la sensación de *aleteo* (del término *flutter*, en el idioma inglés; 5 a 50 Hz de frecuencia mecánica) y los PC con la sensación de la vibración (60 a 300 Hz de frecuencia mecánica; Mountcastle et al., 1967). Talbot *et al.* (1968) estimaron la relación entre la frecuencia y la amplitud de los estímulos vibrotáctiles con base en la respuesta neuronal de las aferentes de tipo QA y PC del mono Rhesus, y la compararon con la misma relación obtenida mediante un registro psicofísico en humanos.

Los resultados determinaron una clara separación funcional entre ambos tipos de receptores. Asimismo, los autores sugirieron que la información de los estímulos podría codificarse por un mecanismo temporal. Posteriormente, otros autores confirmaron estos hallazgos en los nervios periféricos de los humanos mediante el registro y la microestimulación de las aferentes (Ochoa y Torebjörk, 1983; Vallbo y Johansson, 1984), con resultados psicofísicos similares, tanto para la estimulación táctil como la microestimulación. Aunque ambos receptores también pueden responder durante la percepción de estímulos que se desplazan sobre la superficie de la piel, no parecen contribuir en el mismo grado que los SA1 durante la codificación de este tipo de estimulación (Blake et al., 1997; Phillips y Johnson, 1981; Romo et al., 2000; Ruiz et al., 1995).

3.5.2 Codificación central.

Los resultados fisiológicos obtenidos durante el estudio de las aferentes periféricas, condujo a varios investigadores a proponer que la información contenida en los estímulos táctiles podría representarse en la actividad neuronal periférica por medio de un mecanismo temporal de codificación. De ser cierto, el registro de la actividad neuronal en las cortezas somatosensoriales podría mostrar un patrón similar para representar la información de los estímulos. Además, la conducta estimada con esta información debería ser coincidente con el desempeño psicofísico de los sujetos experimentales (Parker y Newsome, 1998; Romo y Salinas, 2001).

En una serie de estudios psicofísicos y neurofisiológicos, el grupo de Mountcastle comparó la actividad neuronal registrada en la corteza S1 de varios animales, con los resultados conductuales obtenidos en humanos. Durante el registro neuronal, los autores aplicaron una serie de estímulos vibrotáctiles modulados en su frecuencia y amplitud sobre la superficie de la piel, tanto en gatos anestesiados (Mountcastle et al., 1957) como en monos Rhesus (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990); utilizando los mismos estímulos, los autores realizaron experimentos psicofísicos de detección y comparación en los humanos (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1967, 1969, 1990) y en los

monos (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1990). La comparación de ambos resultados experimentales condujeron a Mountcastle *et al.* a describir lo siguiente: primero, una elevada correlación entre los valores de frecuencia/amplitud de los estímulos y el desempeño psicofísico de los sujetos (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990; Talbot et al., 1968); segundo, una representación muy precisa de la frecuencia y la amplitud de los estímulos en la respuesta neuronal, con base en la periodicidad de disparo de las células (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990), y tercero, una correlación notoria entre los valores de frecuencia codificados en el disparo de las neuronas corticales del área S1 en el mono y el desempeño psicofísico medido tanto en los humanos (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990) como en el mono Rhesus (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1990). De acuerdo a los resultados descritos, Mountcastle y sus colaboradores propusieron que un mecanismo de codificación neural somatosensorial basado en la periodicidad de disparo de las neuronas, sería el encargado de representar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles y se asociaría fuertemente con la conducta observada en los sujetos (Mountcastle et al., 1969, 1990). Sin embargo, Mountcastle no determinó la asociación estadística precisa que la información codificada por las neuronas de S1 tendría con el desempeño psicofísico de los sujetos experimentales.

Recientemente, Romo y colaboradores estudiaron nuevamente la codificación de la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles en la corteza S1. Para ello, aplicaron una de las tareas utilizadas por Mountcastle: la discriminación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles secuenciales (Hernández et al., 1997, 2000). En esencia, durante esta tarea los sujetos determinan si la frecuencia de los pulsos mecánicos que integran un estímulo vibrotáctil es mayor ó menor que la frecuencia de los pulsos del otro estímulo. De esta manera, al finalizar cada ensayo de la tarea los animales reportan una de dos respuestas posibles: la frecuencia del segundo estímulo fue mayor que el primero ($f_2 > f_1$) ó, por el contrario, la frecuencia del segundo estímulo fue menor que el primero ($f_2 < f_1$). En un primer reporte psicofísico, Hernández *et al.* (1997) demostraron que los animales comparaban la frecuencia entre el f_1 y el f_2 solamente cuando la magnitud de la misma es

variable en ambos estímulos, lo cual contrasta con la tarea de discriminación utilizada por Mountcastle, en donde solamente el f2 tuvo un valor variable (Mountcastle et al., 1990).

Enseguida, Hernández *et al.* (2000) registraron la actividad neuronal de tipo QA en la corteza S1 (135 células en el área 3b y 88 en el área 1), mientras el animal realizaba la tarea de discriminación de frecuencias, y encontraron que casi un 75% de las células representaron la frecuencia de los estímulos con base en intervalos de disparo periódicos, tal y como Mountcastle ya lo había reportado (LaMotte y Mountcastle, 1975; Mountcastle et al., 1969, 1990). Sin embargo, poco más de un tercio de las neuronas (49 en el área 3b y 23 en el área 1) incrementaron su tasa de disparo en función de la frecuencia de los estímulos; además, 23 neuronas (14 en el área 3b y 9 en el área 1) representaron la frecuencia del estímulo en función tanto de la periodicidad como de la tasa de disparo promedio (Hernández et al., 2000). Para conocer la correlación estadística de estas respuestas neuronales con el desempeño conductual de los animales durante la resolución de la tarea, los autores estimaron el desempeño que tendría un observador ideal si utilizara la representación neuronal de la frecuencia del estímulo para resolver la tarea de comparación (i. e., el desempeño *neurométrico*), con base en los códigos por periodicidad y por tasa de disparo. Contrario a los reportes del grupo de Mountcastle, Hernández *et al.* (2000) demostraron una correlación más cercana entre el desempeño conductual de los animales y el desempeño *neurométrico* basado en el código por tasa de disparo; en cambio, la *neurometría* basada en un código por periodicidad de disparo mostró un desempeño mucho más alto que lo realmente observado en los animales. Enseguida, los autores aplicaron la misma tarea, pero ahora utilizando estímulos con una estructura temporal irregular (aperiódicos), y observaron que: 1) los monos obtuvieron desempeños similares a los observados durante la tarea con estímulos periódicos; 2) la *neurometría* basada en la tasa de disparo también fue muy similar al desempeño de los animales, y 3) no fue posible estimar la *neurometría* a partir de un código basado en la periodicidad de disparo, dado que la presencia de intervalos regulares de disparo fue prácticamente inexistente (Hernández et al., 2000).

Para comprender aún mejor el rol de las neuronas de tipo QA localizadas en la corteza S1 durante la percepción de la sensación de *aleteo*, Romo *et al.* activaron directamente estas células mediante la sustitución aleatoria en algunos ensayos del estímulo mecánico de comparación (f2) por microestímulos conformados por pulsos de corriente, en la misma tarea de discriminación de frecuencias (Romo *et al.*, 1998). Sorprendentemente, los animales mostraron un desempeño *psicométrico* muy similar en la discriminación de estímulos mecánicos así como en la de estímulos mecánico-eléctrico, tanto con estímulos periódicos como aperiódicos (Romo *et al.*, 1998). Enseguida, los autores sustituyeron el estímulo mecánico base (f1) por un estímulo eléctrico con frecuencia variable y registraron grupos de neuronas en el área 3b, las cuales poseían propiedades de tipo QA o de tipo SA1. En este caso, los animales fueron capaces de memorizar el f1 mecánico ó el f1 eléctrico, compararlo con el f2 mecánico y reportar la respuesta (Romo *et al.*, 2000). Al final de esta serie de experimentos, los autores sustituyeron ambos estímulos mecánicos (f1, f2) por estímulos eléctricos y observaron que al microestimar los mismos grupos de neuronas de tipo QA en el área 3b, los animales mostraron un desempeño prácticamente similar al que obtuvieron durante la comparación de los estímulos mecánicos (Romo *et al.*, 2000). Finalmente, Salinas *et al.* (2000) demostraron que la codificación de la frecuencia del estímulo basada en la tasa de disparo: 1) se encuentra en las áreas de S1 y S2; 2) su modulación conlleva cantidades similares de información durante la aplicación de estímulos periódicos y aperiódicos; 3) es modulada en ambas áreas de acuerdo a la relevancia conductual del estímulo, y 4) en algunas neuronas se correlaciona con el desempeño psicofísico de los animales con base en los ensayos individuales, lo cual no se demostró cuando el código se basa en la periodicidad de disparo.

Si bien el estudio de la codificación de información en la corteza somatosensorial ha tenido grandes avances, aún son muchas las interrogantes pendientes de resolver. Como se mencionó antes (sección 3.4.2), es posible que otros mecanismos codificadores de la frecuencia del estímulo también pudieran estar presentes en las neuronas de la corteza S1. Por ejemplo, en lugar de utilizar la tasa de disparo, la cual se basa en el número de espigas por unidad de tiempo, un observador ideal podría atender el número de ráfagas por unidad de tiempo; esto es, una tasa de ráfagas. Otra posibilidad sería que el observador sumara o

acumulara directamente cada una de las espigas conforme transcurre el estímulo; el mismo mecanismo también sería factible para sumar o acumular las ráfagas de disparo. Por otro lado, la dinámica temporal de integración de información que poseen cada uno de los posibles mecanismos de codificación de la frecuencia del estímulo aún no se comprende completamente. Siguiendo con el ejemplo anterior, se podría suponer que tanto el código basado en la periodicidad de disparo como los códigos basados en tasa de disparo o de ráfagas, tendrían una representación constante del valor de la frecuencia del estímulo durante el tiempo en que éste transcurre e independientemente de su duración. En cambio, los códigos basados en la suma de espigas o ráfagas acumularían progresivamente la información conforme transcurre el estímulo. Si las hipótesis antes mencionadas son ciertas, una modificación en la duración del estímulo no alteraría la frecuencia codificada en el primer caso, mientras que sí lo haría en el segundo. Como consecuencia, si alguno de estos mecanismos de codificación sustentara la percepción de la frecuencia del estímulo, el desempeño de los sujetos no se modificaría en el primer caso, mientras que sí lo haría en el segundo. De acuerdo a estas consideraciones, una modulación en la duración del estímulo podría aportar nuevas evidencias experimentales que ayuden a validar cuál de los mecanismos de codificación, además de representar la frecuencia de los estímulos, muestra una correlación cercana con la conducta del sujeto.

Tales interrogantes nos condujeron a ampliar el estudio sobre los códigos neurales somatosensoriales durante la discriminación perceptual de la frecuencia de estímulos vibrotáctiles. Para ello, se entrenaron a dos monos Rhesus (*Macacca mulata*) en una variante de la tarea de discriminación de frecuencias vibrotáctiles, en la cual se moduló la duración (250, 500 o 750 ms) de aquellos estímulos cuya frecuencia fue variable (rango: 14 – 30 Hz), mientras que los estímulos con una frecuencia fija tuvieron una duración constante (500 ms). Simultáneamente, los animales también compararon pares de frecuencias en donde ambos estímulos tuvieron la misma duración (500 ms) (ver artículo, Fig. 1, y Anexo I, Tabla A1). El análisis del desempeño *psicométrico* mostró que la modificación en la duración de los estímulos no alteró la capacidad de los animales para comparar los valores de frecuencia (Fig. 2), dado que no se encontraron variaciones significativas en los umbrales de discriminación, aún entre los pares de estímulos cuya

duración fue distinta. Sin embargo, sí se observó que los animales tuvieron un sesgo en la curva del desempeño *psicométrico* al comparar dos estímulos con duraciones distintas (Fig. 2), lo cual se expresó como un desplazamiento de la curva de desempeño sobre la escala de frecuencias correspondientes al estímulo cuya duración se modificó. Con base en estos resultados, el animal posiblemente habría considerado que un incremento en la duración del estímulo (750 ms) correspondió a un ligero incremento en la frecuencia del mismo, y viceversa, un decremento en la duración (250 ms) correspondió con una disminución en la frecuencia del estímulo. Este panorama psicofísico apoyaría la posibilidad de que, a nivel neuronal, la frecuencia del estímulo se codificaría a través de un mecanismo basado en la acumulación de información (i.e., número de espigas o de ráfagas en función del tiempo).

Una vez demostrados los sesgos psicofísicos inducidos por la modulación en la duración de los estímulos, se realizó el registro de la actividad neuronal en la corteza S1 mientras los animales ejecutaban la tarea de discriminación descrita. Para comprender la dinámica temporal de los códigos neurales propuestos, primero seleccionamos la actividad neuronal registrada durante la presentación de los estímulos más largos (750 ms) y la subdividimos en dos intervalos temporales (0 a 250ms, y 251 a 750 ms). Luego, con base en la escala de cada código neural, estimamos la magnitud de la respuesta neuronal en cada intervalo y las comparamos (Fig. 3a). El resultado mostró una mayor intensidad en las respuestas durante el primer segmento temporal (0 a 250 ms) comparado con el segmento restante, de acuerdo a cuatro de los cinco códigos utilizados. El código por periodicidad fue la excepción, dado que la intensidad de la respuesta durante ambos segmentos fue similar. Esta atenuación de la respuesta neuronal en los cuatro códigos restantes, sugiere que durante el intervalo inicial del estímulo las neuronas tendrían una mayor sensibilidad para codificar la frecuencia. Para corroborarlo, dividimos la actividad neuronal registrada durante la totalidad del estímulo en pequeñas ventanas temporales secuenciales, y estimamos en cada una el grado de sintonización de la actividad neuronal con la frecuencia del estímulo (Fig. 3b). De acuerdo a cada modelo de codificación, encontramos que la representación neuronal de la frecuencia: 1) fue prácticamente invariante en el tiempo, con los códigos de periodicidad y tasa de ráfagas; 2) mostró una cifra ligeramente mayor durante un primer segmento del

estímulo, con la tasa de disparo, y 3) tuvo un incremento gradual en función de la duración del estímulo, con los códigos acumulativos (espigas y ráfagas).

Con base en los resultados previos, enseguida nos cuestionamos acerca del correlato entre estos datos y el desempeño *psicométrico* de los animales. Por un lado, es posible que alguno de los mecanismos sensoriales de codificación explique los sesgos *psicométricos*; por ejemplo, en los códigos de acumulación se demostró que el grado de sintonización a la frecuencia del estímulo es mayor conforme se incrementa la duración del mismo, lo cual efectivamente podría correlacionarse con la percepción de un valor menor de frecuencia con los estímulos cortos (250 ms) y de un valor mayor con los estímulos más largos (750 ms). Asimismo, un mecanismo de adaptación en la actividad de las neuronas de S1 también podría influir en la codificación de información y, consecuentemente, en la conducta de los animales (Kohn y Movshon, 2003). Por otro lado, si ninguno de los modelos de codificación sensorial mostrara un correlato adecuado con el desempeño conductual, entonces podríamos considerar que un mecanismo central sería el responsable de procesar adicionalmente la información sensorial y establecer el correlato con la conducta de los animales.

Para obtener mayor evidencia a favor de alguna de estas posibilidades y con base en las frecuencias estimadas con cada código neural, calculamos el desempeño que obtendría un observador ideal al utilizar esta información para resolver la tarea de discriminación (curvas ROC, ver sección 1.4.3). De esta manera, es posible comparar directamente una estimación del desempeño neuronal contra el desempeño real de los animales. Acorde con la hipótesis de un mecanismo sensorial, primero consideramos que el observador ideal (p. ej., una área central a S1) asignaría un peso constante a la actividad neuronal presente durante los estímulos, independientemente de la duración de los mismos. Basados en este criterio, seleccionamos la actividad de una neurona del área 1 (Fig. 4a), estimamos sus pendientes de sintonización a la frecuencia de los estímulos (Fig. 4b) y obtuvimos las curvas de desempeño *neurométrico* (Fig. 4c). La misma operación la repetimos para el resto de la población neuronal (Fig. 5). Los resultados demostraron que: 1) los códigos por periodicidad y por tasa de ráfagas no presentaron sesgos al modular la duración de los

estímulos; 2) el código por tasa de disparo mostró un sesgo con la duración de 250 ms, pero en dirección contraria al sesgo *psicométrico* respectivo, y 3) los códigos por acumulación de espigas y ráfagas mostraron sesgos *neurométricos* en la misma dirección que los *psicométricos*, pero con una intensidad mucho mayor. En resumen, ninguno de los cinco modelos de codificación de la frecuencia fue capaz de emular adecuadamente los sesgos *psicométricos* antes descritos. Por lo tanto, es posible que las respuestas adaptativas somatosensoriales (ver arriba) no influyan directamente sobre el desempeño *psicométrico*, sino que otro mecanismo neuronal, posiblemente central, intervenga en el procesamiento adicional de esta información sensorial. Si lo anterior es cierto, entonces este último mecanismo tendría que mostrar una fuerte correlación estadística con el desempeño *psicométrico* de los animales.

¿Cuál podría ser la dinámica de procesamiento que un mecanismo central aplicaría sobre la información sensorial? Un código invariante en el tiempo, como resultó serlo la periodicidad de disparo, y el cual tampoco representa los valores de frecuencia cuando se utilizan estímulos aperiódicos, quedaría prácticamente descartado como un posible mecanismo asociado con los sesgos conductuales (Johnson, 2000). Por lo tanto, solamente nos quedarían cuatro mecanismos para la codificación de la frecuencia del estímulo, ya sea basados en tasa, ó conteo, de espigas, ó de ráfagas. Como se describió previamente, la cantidad de información relacionada con la frecuencia fue mayor durante el primer intervalo del estímulo que durante el intervalo restante, de acuerdo a estos cuatro mecanismos de codificación. Ahora, si las neuronas de las áreas centrales a S1 (p. ej., el área Motora Suplementaria) estuvieran al tanto de este fenómeno, podrían enfatizar la transferencia de información sensorial durante el intervalo inicial de los estímulos y reducirla en el intervalo restante.

Para evaluar esta posibilidad, se diseñó un modelo de codificación neural para simular la suma/integración de espigas, basado en la aplicación de pesos diferenciados durante tres intervalos temporales consecutivos cuyos límites coincidieron con cada una de las duraciones de los estímulos (250, 500 ó 750 ms). La constante de peso fue mayor para el primer intervalo y resultó ser progresivamente menor para los dos intervalos restantes (ver

sección *Results* del artículo, y Anexo I). Asimismo, se asumió que el proceso de ponderación de las espigas y de las ráfagas no dependería de la duración de cada estímulo, sino de la duración del estímulo más largo; es decir, 750 ms. Consecuentemente, las unidades calculadas con esta ventana para los códigos de tasa así como para los códigos de conteo de espigas ó ráfagas, se obtendrían por procesos de normalización proporcionales. Por este motivo, los cuatros mecanismos de codificación restantes se pueden reducir a dos: 1) una tasa ponderada de espigas, y 2) una tasa ponderada de ráfagas. Luego de ponderar la actividad neuronal con este modelo, se obtuvieron los promedios de la tasa ponderada de espigas y la tasa ponderada de ráfagas, y enseguida se calcularon los desempeños *neurométricos* respectivos. Al comparar estos resultados con los sesgos *psicométricos*, ambos mecanismos de codificación ponderada (espigas y ráfagas) mostraron una gran similitud con la conducta de los animales, tanto en la dirección del sesgo como en su magnitud. En detalle, los sesgos *neurométricos* generados por la duración corta (250 ms) del estímulo fueron mayores que los sesgos dependientes de la duración más larga (750 ms), tal y como se observó con los sesgos *psicométricos* (Fig. 6a, c y e; en el Anexo I se muestra el resultado de una neurona individual). Un resultado similar se obtuvo al aplicar un segundo modelo, cuyo esquema de ponderación de la actividad neuronal se basó en un intervalo inicial con peso constante, seguido de un decaimiento exponencial hasta el final de la ventana (Fig. 6b, d y f).

Por último, para diferenciar cuál de los dos mecanismos podría asociarse más cercanamente con el desempeño de los animales, se analizaron las covariaciones que se presentan ensayo por ensayo entre la actividad neuronal y la respuesta conductual del animal (Fig. 7). El resultado demostró que la señal basada en el código por tasa ponderada de espigas tuvo una covariación significativa con el desempeño conductual del sujeto cuando la duración de los estímulos fue de 250 y 500 ms; sin embargo, el resultado no fue significativo para la duración de 750 ms. Tampoco hubo una covariación significativa cuando se analizó la actividad neuronal por medio del código por tasa ponderada de ráfagas, con cualquiera de las duraciones de los estímulos. De esta forma, el mecanismo que las neuronas de la corteza S1 utilizarían para codificar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles con duración variable consistiría en una tasa/conteo ponderado de espigas, el cual muestra una

correlación muy cercana con la decisión perceptual de los sujetos, en el contexto de una tarea de discriminación somatosensorial. Tal mecanismo podría depender de, o estar localizado en, un área cerebral central a S1 (Luna et al., 2005).

4. Hipótesis.

Durante la realización de este trabajo, se plantearon las siguientes hipótesis:

- 1) Durante una tarea de discriminación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles, las neuronas de la corteza S1 del mono Rhesus representan el valor de este parámetro mediante alguno de los siguientes códigos: tasa de espigas, tasa de ráfagas ó periodicidad de disparo. Tales códigos son invariantes en el tiempo, por lo que una modificación en la duración del estímulo vibrotáctil no alterará el valor codificado de la frecuencia. Por lo tanto, la conducta basada en la percepción de la frecuencia de los estímulos tampoco se modificará.
- 2) De manera alternativa, durante la misma tarea las neuronas de la corteza S1 representan el valor de la frecuencia de los estímulos mediante un código basado en el conteo de espigas ó un código basado en el conteo de ráfagas. Estos códigos son variables en función de la duración del estímulo, por lo que una modificación en la duración del mismo alterará el valor codificado de la frecuencia y, por ende, modificará la conducta basada en la percepción de la frecuencia.
- 3) Ninguno de los mecanismos de codificación propuestos en (1) y (2) aportará un desempeño neuronal similar a la conducta observada en los sujetos al modificar la duración de los estímulos, sino que solamente un código basado en la ponderación de las espigas o de las ráfagas genera un correlato adecuado entre las frecuencias de los estímulos modificados en su duración, la codificación neuronal de esta información y la conducta observada en los sujetos.
- 4) Ninguno de los posibles mecanismos de codificación neuronal mencionados en los puntos previos sería capaz de emular los resultados conductuales observados en los sujetos al modular la frecuencia de ambos estímulos y la duración de uno de ellos, durante la comparación de los valores de frecuencia entre los dos estímulos consecutivos.

5. Objetivos.

Para determinar cuál o cuáles de las hipótesis antes planteadas son ciertas, se propusieron los siguientes objetivos:

- 1) Entrenar un par de monos Rhesus (*Macaca mulata*) en una tarea de discriminación de la frecuencia entre dos estímulos vibrotáctiles, con duración variable (250, 500 ó 750 ms) en uno de ellos y duración fija (500 ms) en el otro.
- 2) Registrar la actividad la actividad extracelular de las neuronas de las áreas 3b y 1, en la corteza somatosensorial primaria (S1) de los monos, mientras ejecutan la tarea mencionada.
- 3) Determinar el impacto psicofísico de la tarea descrita en los animales.
- 4) Modelar cinco mecanismos de codificación neural: periodicidad, tasa de disparo, tasa de ráfagas, conteo absoluto de espigas y conteo absoluto de ráfagas; todos ellos basados en la actividad neuronal registrada en S1.
- 5) Determinar si el desempeño estimado con los modelos de codificación propuestos corresponda con la conducta observada en los animales durante la ejecución de la tarea.
- 6) Si el punto (5) no demuestra una correlación adecuada, determinar si un modelo de ponderación temporal diferenciada de las espigas o las ráfagas de disparo puede emular una correlación cercana con la conducta de los animales.

6. Metodología.

La metodología de este trabajo se puede consultar en la sección *Methods* (página 8) del artículo original publicado en la revista *Nature Neuroscience* (Luna et al., 2005), del cual se incluye una copia en la página 50 de este manuscrito. También se puede consultar la información suplementaria del artículo en la página 60, en la cual se ilustra el procedimiento para estimar las ráfagas de disparo mediante un análisis de los trenes de espigas que se registraron en las neuronas de la corteza S1. Finalmente, en el Anexo I se explica con detalle los modelos matemáticos utilizados para ponderar las espigas o las ráfagas de disparo, cuando se analiza la actividad de una sola neurona.

7. Resultados.

Los resultados de este trabajo también se describen en el artículo original publicado en la revista *Nature Neuroscience*, en la sección *Results* (página 2 del artículo). Una copia del artículo se encuentra en la página 50 de este manuscrito. También se puede consultar la información suplementaria del artículo en la página 60 y los resultados obtenidos al analizar la actividad de una neurona por medio de los modelos de ponderación que se utilizaron en este trabajo (ver Anexo 1).

Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex

Rogelio Luna¹, Adrián Hernández¹, Carlos D Brody² & Ranulfo Romo¹

We sought to determine the neural code(s) for frequency discrimination of vibrotactile stimuli. We tested five possible candidate codes by analyzing the responses of single neurons recorded in primary somatosensory cortex of trained monkeys while they discriminated between two consecutive vibrotactile stimuli. Differences in the frequency of two stimuli could be discriminated using information from (i) time intervals between spikes, (ii) average spiking rate during each stimulus, (iii) absolute number of spikes elicited by each stimulus, (iv) average rate of bursts of spikes or (v) absolute number of spike bursts elicited by each stimulus. However, only a spike count code, in which spikes are integrated over a time window that has most of its mass in the first 250 ms of each stimulus period, covaried with behavior on a trial-by-trial basis, was consistent with psychophysical biases induced by manipulation of stimulus duration, and produced neurometric discrimination thresholds similar to behavioral psychophysical thresholds.

Investigations in several sensory systems have shown how neural activity represents the physical parameters of sensory stimuli in both the periphery and central areas of the brain. This knowledge has paved the way for new questions that are more closely related to cognitive processing. For example, are the neural representations of sensory stimuli related to perception? In this respect, it has been shown that quickly adapting neurons of the primary somatosensory cortex (S1) are directly involved in frequency discrimination of vibrotactile stimuli^{1,2}. But exactly which components of these neurons' stimulus-evoked activity are associated with the discrimination process is not known. Most of the quickly adapting neurons of S1 show phase-locked responses to the periodic mechanical sinusoids, in the form of single spikes or bursts of spikes^{3–6}. This suggests that discrimination could be based on observing the temporal intervals between responses to each stimulus period³. However, about one-third of the quickly adapting neurons in S1 also have a firing rate, averaged over the duration of a stimulus, that is a function of the periodic stimulus frequency, with higher firing rates in response to higher stimulus frequencies^{5,6}. Thus, an observer of the stimulus-evoked activity in the quickly adapting neuronal population of S1 could discriminate between two periodic vibrotactile stimuli either by comparing the precise temporal intervals between spikes or by comparing the overall spike rates elicited by the two stimuli^{7,8}.

Previously, we have computed neurometric thresholds⁶ for both spike periodicity-based codes and overall firing rate-based codes; we found that periodicity-based neurometric thresholds were far smaller than psychometric thresholds. In contrast, firing rate-based neurometric thresholds were similar to psychometric thresholds. This result favored firing rate over spike timing as the neural code for perception of

vibrotactile stimuli^{5,6}. Notably, monkeys are also able to discriminate the mean frequency of aperiodic stimuli, which lack any temporal regularity^{1,5,6}. It is assumed that under aperiodic stimulation, discrimination would be based on a comparison of overall spike rates^{5,6}. Monkeys could use different coding strategies for periodic versus aperiodic stimuli, but a parsimonious account covering both the periodic and aperiodic cases once again favored firing rate as the neural code.

There are, however, some further unexplored possibilities. For example, quickly adapting neurons of S1 typically respond to each stimulus pulse with a discrete burst of spikes. Encoding of vibrotactile stimuli could therefore be based on the number or rate of events, where each event is defined as a burst instead of being defined as a single spike. An observer counting bursts would obtain a good estimate of the count of stimulus pulses, and this estimate would be independent of variability in the number of spikes fired in response to each pulse. Indeed, there is experimental evidence suggesting that bursting activity could efficiently encode the stimulus features^{9–12}. But whether bursting actually contributes directly to psychophysical behavior is not known. Finally, the temporal window on which vibrotactile discrimination is based has not been determined. In our previous experiments, stimulus periods were always 500 ms long. Under those conditions, the use of a code based on counting events and the use of a code based on the rate of events could not be distinguished.

To distinguish between all these alternatives, we conducted new combined psychophysical and neurophysiological experiments in the vibrotactile discrimination task. We reasoned that if an observer uses firing rate, bursting rate or a measure of periodicity, then increases or decreases in the duration of either of the two stimuli used in each trial

¹Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 México, D.F., México. ²Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York 11724, USA. Correspondence should be addressed to R.R. (rromo@ifc.unam.mx).

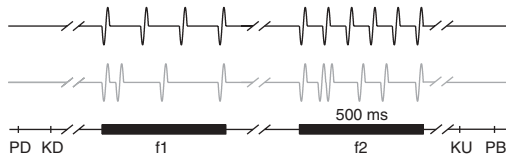


Figure 1 Discrimination task. Sequence of events during each trial. The mechanical probe is lowered (PD), indenting the glabrous skin of one digit of the hand, and the monkey places its free hand (KD) on an immovable key. The probe oscillates vertically at base frequency f_1 , and after a delay (3 s), a second mechanical vibration is delivered at the comparison frequency (f_2). The monkey releases the key (KU) after a delay (3 s) between f_2 and KU and presses one of two push buttons (PB) to indicate whether the second stimulus was higher or lower. In separate stimulus sets, monkeys discriminated between periodic (black line) and aperiodic (gray line) stimulus frequencies.

of the task should not lead to a systematic bias in discrimination in either of the two possible directions. (However, under this hypothesis, stimulus duration could affect the sensory signal-to-noise ratio and therefore the psychometric threshold.) Alternatively, if the observer uses a strategy based on the total number of spikes or bursts fired in response to each stimulus, then manipulation of the stimulus duration should systematically bias performance, with longer stimuli being perceived as having been of higher frequency than they actually were. We found that when the duration of one of the two stimuli was changed by 50% relative to the other stimulus, monkeys indeed biased their discrimination performance. Monkeys treated shortened stimuli as if the applied stimulus frequency had been slightly but significantly lower than it actually was; conversely, monkeys treated lengthened stimuli as if the applied frequency had been slightly but significantly higher than it actually was. These effects were observed with both periodic and aperiodic stimuli. We sought an explanation for these psychophysical biases by recording quickly adapting neurons of S1 while the monkeys performed in variable-stimulus length conditions. We found that the effects can be qualitatively explained if one assumes that the neural signal used by the observer to solve the task is a weighted sum of either spikes or bursts over a time window that concentrates most of its weight within the first 250 ms of the stimulus but also has a small tail in later parts of the stimulus. Finally, examining trial-by-trial covariations of weighted counts of spikes and weighted counts of bursts, we found that only the weighted count of spikes covaried with performance on a trial-by-trial basis.

RESULTS

Stimulus duration biases performance

Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained in the vibrotactile discrimination task (Fig. 1). Initially, the monkeys were trained to discriminate between pairs of periodic stimulus frequencies of equal duration (500 ms) up to their psychophysical thresholds^{3,13}. We then asked whether they could discriminate between pairs of aperiodic stimuli^{1,6}. In each

of these two task conditions, and in separate trial blocks, monkeys compared a second stimulus frequency that varied from trial to trial (range, 14–30 Hz) against a fixed first stimulus frequency (22 Hz), or they compared a fixed second stimulus frequency (22 Hz) against a varying first stimulus frequency (range, 14–30 Hz). The differences between the psychometric thresholds for the four cases (data not shown) were not significant (permutation test, $n = 1,000$, $P = 0.32$)¹⁴.

Experiments using fixed-duration stimuli cannot distinguish between a code based on the total number of events produced in response to each stimulus and a code based on the rate at which the events are produced. However, if discrimination is based on a total number of events over the stimulus periods, changing this number by changing the stimulus period durations should affect discrimination performance. In contrast, if we assume that the periodicity measure and the spike and burst rate measures are time invariant during a stimulus, and one of these is the code used, then changing stimulus duration should not affect discrimination performance. We used blocks of trials in which, on a pseudorandom trial-by-trial basis, monkeys were required to discriminate either between two vibrotactile stimuli of equal duration (500 ms, control condition) or between two stimuli where one of the two stimuli was modified in length. In separate blocks, the modified stimulus either shortened by 50% to 250 ms, or lengthened by 50% to 750 ms. The other stimulus was kept at 500 ms. As before, in some blocks of trials we kept f_1 fixed at 22 Hz and varied f_2 (Fig. 2a,b); in other blocks of trials, we varied f_1 and kept f_2 fixed (Fig. 2c,d). We compiled psychometric curves for the different stimulus conditions and fit a logistic function to each psychometric curve.

Quantitative changes in the psychometric curves can be assessed through two parameters of the logistic fits (Fig. 2): (i) the psychometric

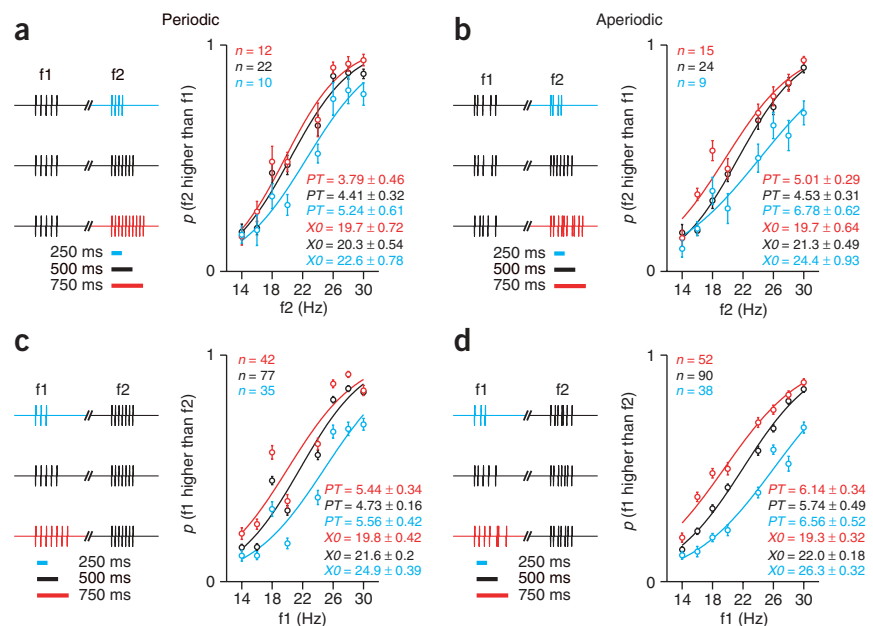


Figure 2 Psychophysical performance during the manipulation of the duration of one of the two stimuli. (a) Psychophysical performance when the duration of the second (f_2) periodic stimulus increased (red) or decreased (cyan) with respect to the first (f_1) periodic stimulus. (b) The same as in a, but with aperiodic stimuli. (c) Psychophysical performance when the duration of the periodic f_1 stimulus increased (red) or decreased (cyan) with respect to f_2 . (d) The same protocol as in c, but with aperiodic stimuli. n , number of sessions for each stimulus condition; PT , psychometric thresholds for each stimulus condition (mean \pm s.d.); X_0 , the frequency (mean \pm s.d.) that corresponds to a y -axis value of 0.5 value in the logistic fit for each stimulus condition.

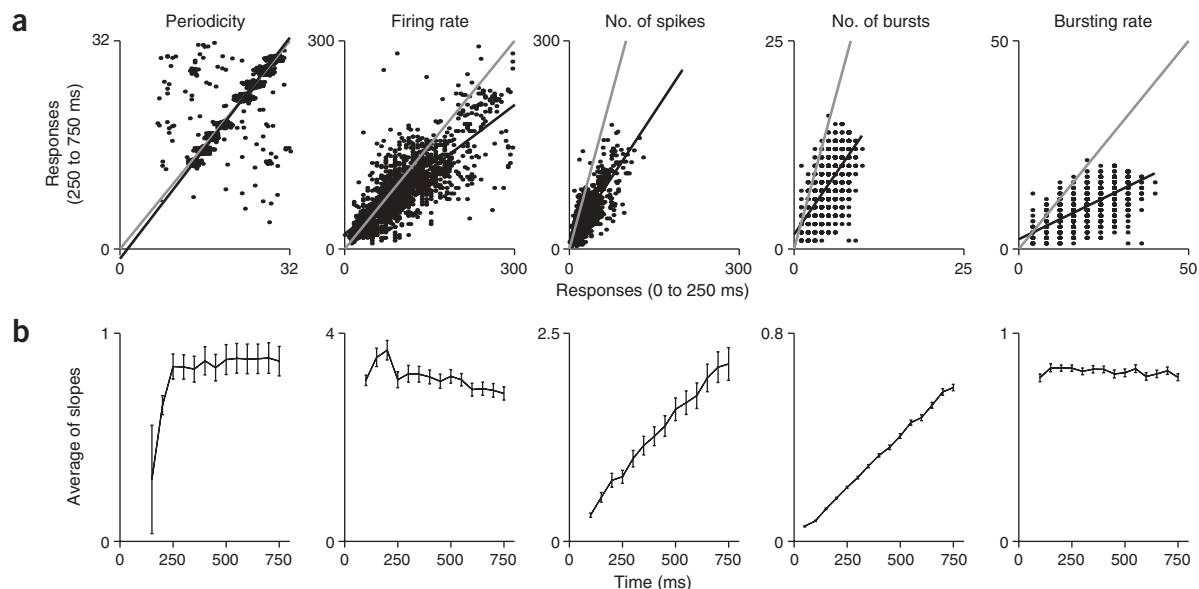


Figure 3 Responses of S1 neurons as a function of time during the stimulus period. **(a)** Comparison of responses, using 750-ms-long stimuli, from the first 250 ms versus the last 500 ms for each of the five measures. Each point represents data for one stimulus condition from one neuron. In the first panel, only the periodic stimulus trials are used, as no information can be calculated from the periodicity for aperiodic stimuli. Measures calculated during both periodic and aperiodic stimuli are plotted in all other panels. Diagonal gray line is the expected value when the response is time invariant; black line is the value obtained using the regression analysis in the data. **(b)** Response measure sensitivity, expressed as the linear regression slope (in units of response measure change per 1 Hz change in stimulus frequency), averaged over all neurons, as a function of time for each of the five measures in panel **a**. Aperiodic stimulus trials are not used in the first panel; both periodic and aperiodic trials are used in all other panels.

threshold, which measures the steepness of the logistic curve and represents the minimal change in stimulus frequency that produces a reliable change in behavior, and (ii) the $X0$ value, which is a measure of the displacement of the curve along the horizontal axis and which represents the frequency at which the stimulus being varied ($f1$ or $f2$) is indistinguishable from the stimulus kept fixed at 22 Hz. Values of $X0$ greater than 22 Hz (rightward displacement of the psychometric curve) indicate that the subject judges the varying stimulus to have a lower frequency than its actual value. Values of $X0$ lower than 22 Hz (leftward displacement of the psychometric curve) indicate that the subject judges the varying stimulus to have a higher frequency than its actual value. In extreme cases, large displacements of the logistic curve preclude an accurate estimation of $X0$.

In general, we found that psychometric thresholds were only minimally affected by changes in stimulus duration (Fig. 2). The single exception was the condition in which $f2$ was decreased in length by 50% with respect to $f1$ for aperiodic stimuli (Fig. 2b, cyan; permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.001$)¹⁴. In contrast, $X0$ values were systematically and significantly affected by stimulus duration. Monkeys treated shortened stimuli as if they had a frequency that was 2.3–4.3 Hz lower than the actual applied value (compare $X0$ values and psychometric curve shifts in Fig. 2a–d for shortened stimuli (cyan) versus control-length stimuli (black); permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.04$)¹⁴. This bias effect was observed for both periodic (Fig. 2a,c) and aperiodic (Fig. 2b,d) stimuli. The opposite effect was observed when lengthened stimuli were used: monkeys treated lengthened stimuli as if they had a frequency that was 0.6–2.7 Hz higher than the actual applied value (compare $X0$ values and psychometric curve shifts in Fig. 2a–d for lengthened stimuli (red) versus control-length stimuli (black); permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.04$)¹⁴. Although the sign of the lengthening effect was the same in all conditions, the effect was strongest and statistically significant

only when the first stimulus, $f1$, was lengthened (red in Fig. 2c,d; Permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.001$)¹⁴. Again, the effect was observed for both periodic (Fig. 2c) and aperiodic (Fig. 2d) stimuli. The bias effects persisted over many trials despite the fact that monkeys were rewarded only for correct discrimination of the actual applied frequencies.

These results show that manipulations of the stimulus duration biased psychophysical performance in a direction consistent with an accumulative–event number code, such as integrating the number of spikes or bursts over each stimulus. However, the magnitude of the effect suggests that the accumulation of spikes or bursts does not occur equally over the entire stimulus period. For example, if firing rates were constant over the stimulus periods, and spikes were accumulated with equal weight over the entire period, then halving the stimulus length would have halved $X0$ values with respect to the control (that is, shortened stimuli would have had $X0 = 11$ Hz), and increasing stimulus lengths by 50% should have led to an increase of 50% in $X0$ values (lengthened stimuli would have had $X0 = 33$ Hz). Although the sign of the observed effect was in all cases consistent with the sign of this prediction, the observed magnitude was much lower. In addition, the effect was consistently stronger for shortening of stimuli than for lengthening of stimuli, which suggests that the initial part of the stimulus may have greater weight than the later part of the stimulus in determining discrimination performance. However, as there was a discernible effect when stimuli were lengthened from 500 to 750 ms, the later part of the stimulus must also have some influence on the perceptual process, though perhaps less influence than the earlier part of the stimulus.

There are two distinct alternatives that could contribute towards a greater weighting for the initial part of this stimulus than for the later part. First, the response of S1 neurons, which are known to be causally

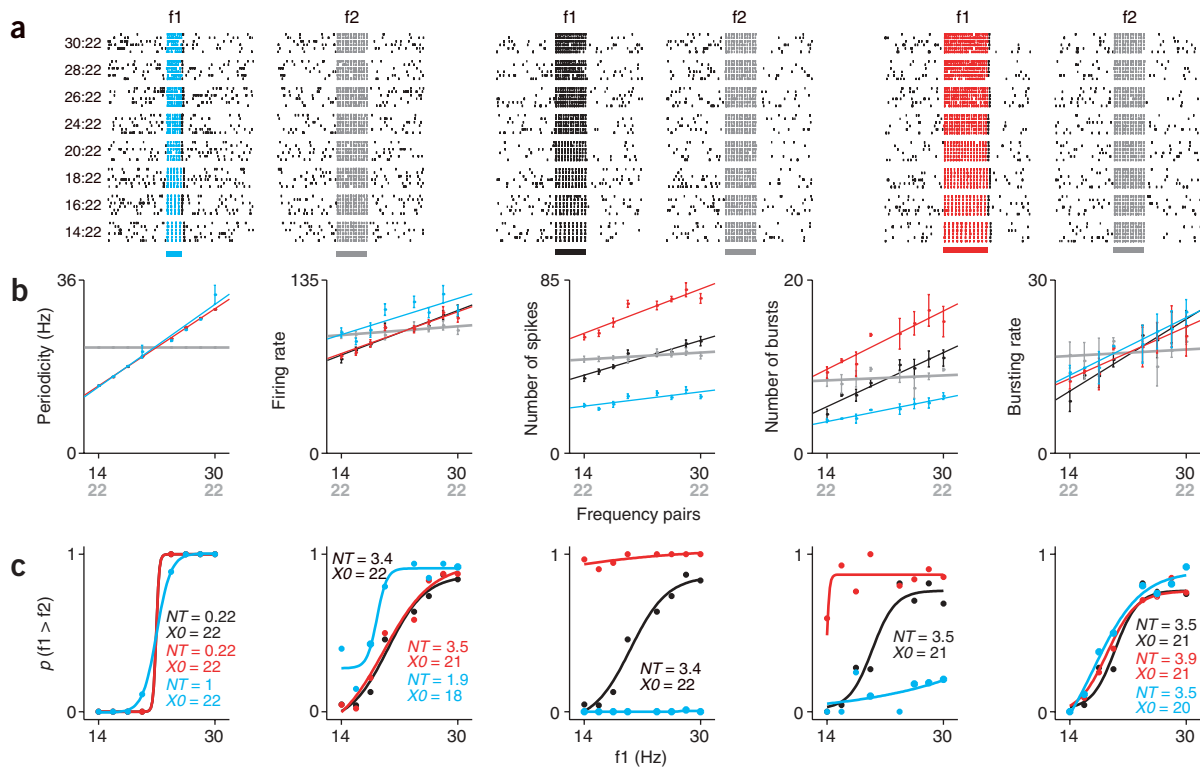


Figure 4 Responses of an area 1 neuron during the discrimination of the periodic stimulus set in **Figure 2c**. **(a)** Raster plots. Here, the duration of the first stimulus (f1) decreased (50%, cyan) or increased (50%, red) with respect to the comparison frequency (500 ms, gray). Middle panel: responses during discrimination of frequencies of equal duration. **(b)** Five different response measures, plotted as a function of stimulus frequency, during the manipulation of the stimulus duration. **(c)** Neurometric curves using the different measures during each stimulus condition. *NT*, neurometric threshold; *X0*, the frequency that gives a *y*-axis value of 0.5 value from the logistic fit.

related to perception of vibrotactile stimuli^{1,2}, could adapt during the stimulus, being more sensitive to stimulus parameters during the earlier versus the later parts of the stimulus^{15–18}. Alternatively, a process subsequent to S1 involved in perception could preferentially weight the S1 responses from the earlier, versus the later, parts of the stimulus. We first explore S1 neuron adaptation and then turn to the second alternative.

Response adaptation in S1 does not explain performance

To investigate whether S1 neuron responses were differentially stimulus-sensitive during different portions of the stimulus, we recorded single, quickly adapting neurons in S1 (**Table 1**) while the monkeys discriminated between the periodic or aperiodic stimulus pairs shown in **Figure 2**. We examined the sensitivity over time of five candidate neural codes: spike timing periodicity, overall spike rate, overall spike count, overall burst rate and overall burst count. We took responses to 750-ms-long stimuli and compared, for each measure, the first 250 ms of the stimulus to the last 500 ms of the stimulus (**Fig. 3a**). We found that spike periodicity was time invariant (**Fig. 3a**) but that for all other measures, responses were significantly attenuated from the initial 250 ms to the final 500 ms of the stimulus (black slope below gray line; permutation test on distribution of responses for initial versus later part of the stimulus period, $n = 1,000$; $P < 0.01$)¹⁴. We also compiled trials in which both the first (f1) and the second (f2) stimulus were 500 ms long, and compared the response attenuation in the first stimulus with the response attenuation in the second stimulus (data not shown). No significant differences were found (permutation test,

$n = 1,000$; $P = 0.41$)¹⁴. The initially stronger response to the stimulus could carry information about the stimulus value itself, or it could be a response common to all stimulus values and therefore uninformative. For each measure, we calculated a linear regression of the measure as a function of stimulus frequency (as in **Fig. 4** below) and used the slope of this linear regression to quantify the sensitivity of each measure to changes in stimulus frequency. We did this for a range of time windows all beginning at the start of the stimulus and extending into the stimulus in steps of 50 ms. We averaged these sensitivity slopes over neurons (**Fig. 3b**, lower panels) and found that the sensitivity of the periodicity and burst rate measures remained roughly constant over time during the stimulus. However, the sensitivity of the spike rate measure peaked approximately 200 ms after stimulus onset, suggesting that spikes from this time period would be particularly informative when used for stimulus discrimination.

These results suggest that for some codes, differential stimulus sensitivity in S1 neurons to different times during the stimulus could contribute to psychophysical biases induced by using varying stimulus lengths. But for each of the five candidate codes (periodicity, spike number, spike rate, burst number and burst rate), we must address the issue in a manner that allows quantitative comparison between the neuronal response measure and psychophysical results. We therefore used our five candidate measures to compute neurometric thresholds from S1 neuron responses⁶. These can be directly compared with the monkeys' psychometric threshold^{6,19}. In our initial neurometric calculations, we weighted all parts of each stimulus equally, corresponding to an observer central to S1 that weights all parts of the stimulus equally.

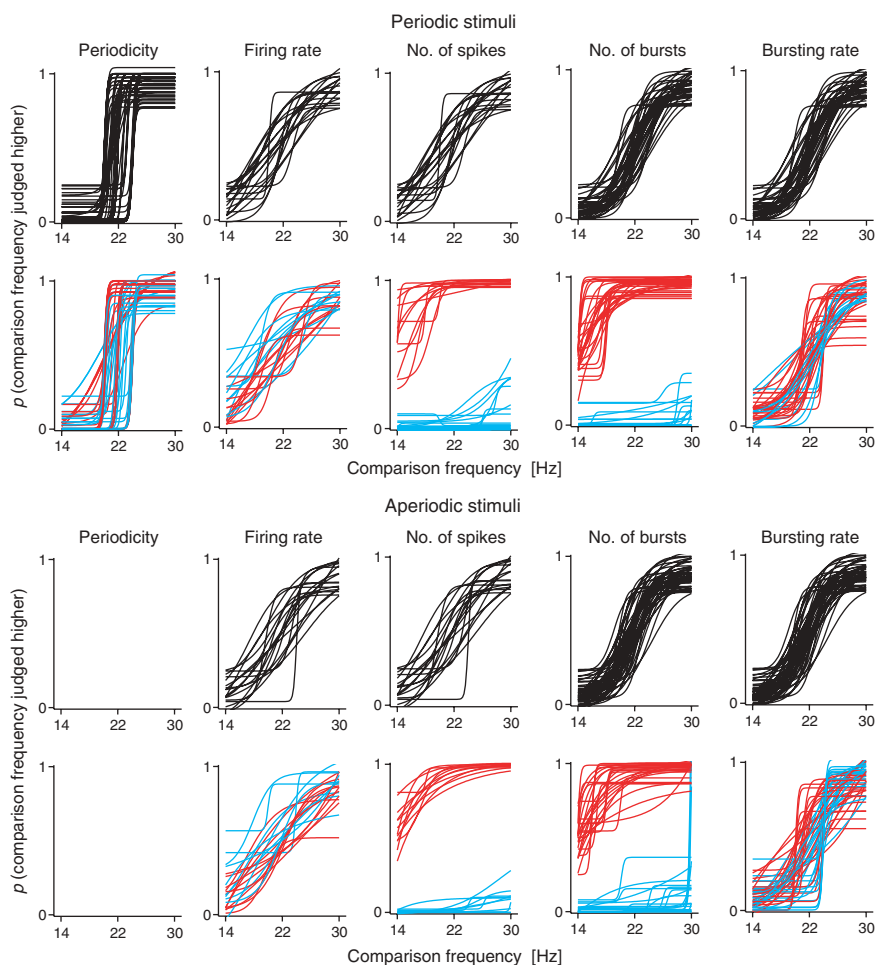


Figure 5 Individual neurons' neurometric functions, using different measures, while monkeys performed the discrimination task using the stimulus sets in **Figure 2**. Color codes and display format as in **Figure 4c**. Note the large changes produced by manipulation of the stimulus duration compared to the control neurometric functions (black). These changes occurred for both periodic and aperiodic stimulus discriminations. Black, equal duration of the two stimuli: 500 ms. Cyan, the duration of one of the two stimuli decreased (50%) as compared with the other. Red, the duration of one of the two stimuli increased (50%) as compared with the other.

stimulus duration. In contrast, neurometric X_0 values calculated from a spike-rate code were affected by stimulus duration but in a direction opposite to the effect found with psychometric X_0 values (compare **Fig. 4c** with **Fig. 2c**). Neurometric X_0 values for either spike number or burst number calculated from a total-event-number code were affected in the same direction as the psychometric X_0 values, but the magnitude of the neurometric effect was far stronger than the psychometric effect. Finally, neurometric X_0 values calculated from a burst-rate code were not significantly affected by stimulus duration. The trends shown for the example neuron of **Figure 4** were similar across the population of recorded neurons (**Fig. 5**).

This result shows that when all parts of the stimulus response of S1 neurons are weighted equally, none of the five codes considered so far produces stimulus duration effects on neurometric curves that mimic those seen in the psychometric curves. Thus, none of the five codes can explain the psychophysical biases produced by the manipulation of the stimulus duration.

Weighted integration of S1 responses explains performance

We therefore considered the alternative option: namely, that a process involved in perception but subsequent to S1 could differentially weight different portions of the stimulus. This corresponds to carrying out neurometric calculations that assign different weights to different portions of the stimulus response. Because the periodicity code did not depend on the portion of time used to measure it, we did not include periodicity in this analysis, restricting ourselves to spike- and burst-based codes.

Having measured psychometric curves at three different stimulus lengths, we used a weighting window composed of three fixed-duration intervals corresponding to the three stimulus lengths (**Fig. 6a**). We now assume that an observer central to S1 would use the same weighting window for all stimulus lengths. This makes event-rate and event-count codes equivalent to each other: the relationship between event-rate and event-count codes is defined by the weighting window in that rate can be defined as the weighted event count divided by the area of the weighting window. In this sense, **Figures 4** and **5** assume a rectangular weighting window whose width varies with the stimulus length and is always as long as the stimulus. But here we turn to the assumption that the weighting window is constant over all stimulus lengths. The rate

The results for one sample neuron are shown in **Figure 4**. As can be seen in the spike rasters of **Figure 4a**, this neuron was strongly entrained by the periodic stimuli. Consistent with **Figure 3a**, the periodicity measure for this neuron was similar for all stimulus durations (leftmost panel, **Fig. 4b**). Similarly, the burst rate measure was similar for all stimulus durations (rightmost panel, **Fig. 4b**). However, other measures were significantly affected by stimulus duration. Spike rates, calculated over each stimulus period length, were slightly but significantly higher for the short, 250-ms stimulus durations (**Fig. 4b**, cyan), compared with spike rates for 500 and 750 ms durations (**Fig. 4b**, black and red lines, respectively). Compared with control-stimulus period lengths, total spike or burst numbers were markedly higher for long, 750-ms stimulus durations (**Fig. 4b**, red versus black) and markedly lower for 250-ms stimulus durations, (**Fig. 4b**, cyan versus black). Similar trends were observed during discrimination of aperiodic stimuli (with the exception of periodicity, which cannot be calculated when aperiodic stimuli are used). Thus, except for periodicity and burst rate, different measures were considerably affected by the manipulation of the stimulus duration.

The neuronal response distributions elicited by the stimuli are the basis for constructing neurometric functions, which can then be compared directly to the psychometric functions. **Figure 4c** shows neurometric curves, based on response distributions using different measures, for the neuron of **Figure 4a**. As expected from **Figure 4b**, X_0 values based on the periodicity measure were not affected by the

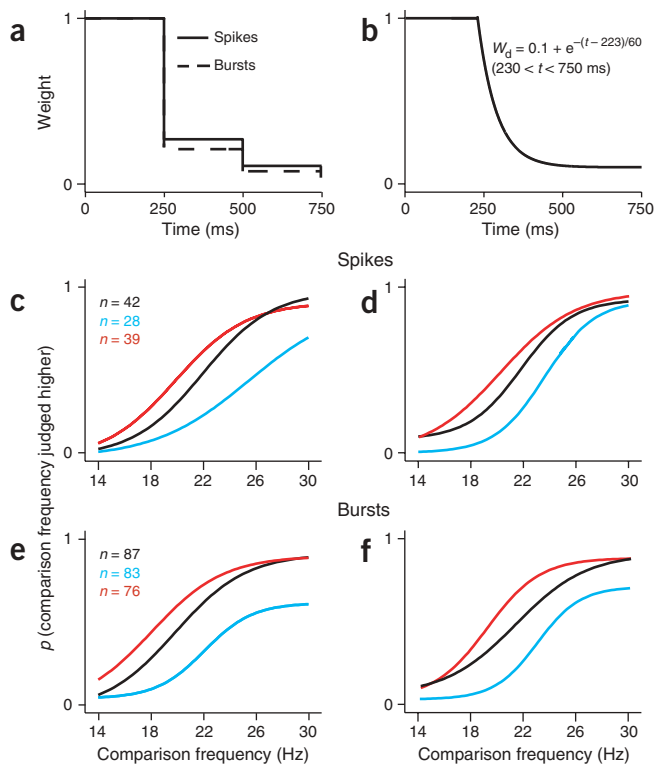


Figure 6 An integration time window, for event-number codes, that produces neurometric biases consistent with the psychophysical biases induced by stimulus lengthening and shortening. (a) Weighting windows, $W(t)$, composed of three rectangular portions, each 250 ms wide. The response measure for events at time t_i using this kernel is defined as the sum over i of $W(t_i)$. Time $t = 0$ corresponds to the start of the stimulus. The windows for spike events and for burst events shown here are those that produced the neurometric curves in c and e below most similar to the psychometric curves. (b) A smoother weighting window with properties similar to those shown in a. (c) Neurometric curves, averaged over neurons, that follow from using the spike weighting window in a when each event is an individual spike. (d) Neurometric curve as in c but using the weighting window of b. (e) The neurometric curves that follow from using the burst weighting window in a when each event is a burst of spikes. (f) Neurometric curve as in e but using the weighting window of b.

squared differences between the averaged neurometric curves and the monkeys' psychometric curves. The window shapes that gave the minimal squared difference are shown in **Figure 6a**. **Figures 6c** and **e** show the corresponding neurometric curves, averaged over neurons, for spike integration and for burst integration, respectively. Results based on these integration measures show that such windows can indeed lead to psychophysical biases of a sign and magnitude comparable to those found experimentally, with shortening (cyan) having a greater effect than lengthening (red). These results are also consistent with the idea that the earlier components of the neuronal responses have a greater impact than later components on the perceptual signal used to perform the task.

The weighting window in **Figure 6a** was based on three rectangular portions, but this was determined by data from three specific stimulus lengths. In general, our data are roughly consistent with window shapes that have a gradual fall-off as a function of time, and any actual window used by the subjects is unlikely to have a strictly stepwise shape. We therefore constructed a time window with a square shape for 230 ms followed by an exponential fall-off, with a time constant of 60 ms (**Fig. 6b**). We used this window, placed beginning at stimulus onset, as a weighting window to integrate spikes or bursts. The results of using this window (**Fig. 6d** and **f**, for spike integration and for burst integration, respectively, with the same window used for both) are essentially similar to those obtained using the stepwise window of **Figure 6a**, with shortening (cyan) having a greater effect than lengthening (red). The window is placed at the peak of spike sensitivity to stimulus frequency.

codes and weighted-event-count codes therefore differ only in a fixed normalization constant (the area of weighting window) and thus become equivalent to each other.

What should be the shape of this weighting window? Only the relative weights for the different stimulus portions are of importance in determining shape. We therefore kept the weight of the initial 250-ms portion fixed at an arbitrary value of 1 and systematically varied the weights for each of the other two intervals in the range $[0, 1.9]$ in steps of 0.1 (20 different values for each interval, leading to 400 different total window shapes). Each of the possible window shapes was used to integrate spikes or bursts, and the resulting values were considered as spike- or burst-response measures. Distributions of these response measures were then used to compute neurometric functions as before, and the result was averaged over neurons. We computed the sum of

Figure 7 Weighted counts of spikes covary with behavior on a trial-by-trial basis, but weighted counts of bursts do not. Each panel shows the cumulative distribution of normalized responses for correct (solid lines) versus incorrect (dotted lines) trials for trials with the stimulus lengths shown. Events in each stimulus are integrated using the weighting window of **Figure 6a**. In the top row, events are defined as single spikes, whereas in the bottom row, events are defined as bursts of spikes. Only neurons for which the weighted measure (spikes or bursts) was significantly stimulus-dependent were used in each panel, leading to different numbers of neurons in upper versus lower panels. ROC, receiver operating characteristic measure comparing the two distributions. The probability of observing this ROC value or greater by chance is 0.5, estimated using a permutation test. n , number of permutations.

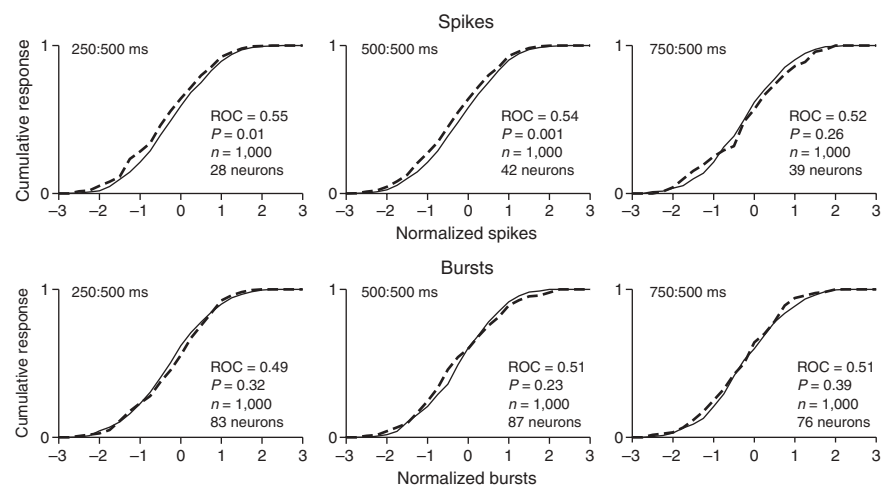


Table 1 Neurons recorded in primary somatosensory cortex (S1) during vibrotactile discrimination with variable stimulus length

f1:f2 duration (ms)	Periodic (f1: 14–30 Hz, f2: 22 Hz)	Aperiodic (f1: 14–30 Hz, f2: 22 Hz)	Periodic (f1: 22 Hz, f2: 14–30 Hz)	Aperiodic (f1: 22 Hz, f2: 14–30 Hz)
250:500	83 ($p = 61$, $fr = 22$, $b = 63$)	86 ($p = 5$, $fr = 27$, $b = 64$)	–	–
750:500	101 ($p = 75$, $fr = 31$, $b = 78$)	131 ($p = 6$, $fr = 38$, $b = 95$)	–	–
500:250	–	–	23 ($p = 16$, $fr = 8$, $b = 17$)	15 ($p = 0$, $fr = 6$, $b = 11$)
500:750	–	–	29 ($p = 20$, $fr = 9$, $b = 21$)	40 ($p = 2$, $fr = 7$, $b = 28$)

f1, first stimulus. f2, second stimulus. First number in each column under 'periodic' or 'aperiodic' represents number of those neurons tested with a modification in the stimulus duration of a total of 146 neurons. Each stimulus set of variable stimulus length had an equal number of trials in which the two stimulus periods were always 500 ms long. Numbers in parentheses after '=' correspond to the numbers of neurons that had significant slopes for the measures of periodicity (p), firing rate (fr) and bursts (b). The slopes were calculated using the stimulus periods of 500:500 ms.

Weighted sum of spikes covaries with performance

Our results using the weighting windows suggest that either spikes or bursts, when integrated using the windows of the top panels of **Figure 6**, could form the basis for an S1 neuronal code that is consistent with the psychophysical results of **Figure 2**. To further test the relationship between these two neuronal response measures and behavioral performance, we carried out an analysis that distinguished between correct and error trials. We assumed that on each trial, the animal's performance was based on comparing the activity of S1 neurons during the first stimulus with the activity of S1 neurons during the second stimulus. Trial-to-trial variations in the activity of these neurons is then expected to affect the animal's performance^{5,19}. For each neuron, for each trial and for each of the two response measures (weighted spikes and weighted bursts, using the window of **Fig. 6a**), we calculated the difference between the measure applied to the spikes fired in response to the second stimulus in the trial, and the measure applied to the response to the first stimulus in the trial. We then grouped trials into classes defined by the f1, f2 stimulus frequency pair used in each trial. When $f2 > f1$, we expected correct trials to be associated with more positive measure differences than error trials; conversely, when $f2 < f1$, we expected correct trials to be associated with more negative measure differences. We multiplied each trial's measure difference by the sign of $(f2 - f1)$ so that all trial classes would have the same expected tendencies. We then normalized each trial's measure difference into a Z-score by (i) subtracting the mean measure difference over those trials that shared the same (f1,f2) stimulus values and were recorded from the same neuron and then (ii) dividing by the standard deviation of that group of trials. We could now collapse together all trials from all classes, allowing us to search for what could be very weak correlations between single S1 neurons and behavior. We asked whether the distribution of normalized measure differences for correct trials had a significantly more positive mean than the distribution of normalized measure differences for error trials. We found that the two distributions were very slightly but quite significantly different only for the weighted spiking rate measure (**Fig. 7**; permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.01$)¹⁴, but not for the weighted bursting rate measures (**Fig. 7**; permutation test, $n = 1,000$, $P > 0.2$)¹⁴. The effect was of a magnitude comparable to similar correct-versus-error trial tendencies found in the middle temporal area during a perceptual discrimination task²⁰. The effect was found for weighted spike measures during comparison of 250-ms-long stimuli with 500-ms-long stimuli, as well as during comparison of 500-ms-long stimuli with 500-ms-long stimuli. However, no significant effect was found when one stimulus was 750 ms long and the other was 500 ms long (upper panels of **Fig. 7**); we have no explanation for the lack of effect in this case.

DISCUSSION

The frequency of the vibrotactile stimulus can be defined as (i) the number of pulses per unit of time, or as (ii) the inverse of the period of

time between two consecutive mechanical sinusoid periods. To identify the stimulus frequency, a subject could count the number of mechanical sinusoid periods per unit of time or measure the interval between two consecutive sinusoid periods. Here, we have addressed the following questions: first, whether we can identify in the neuronal activity of S1 which strategy an observer might use to discriminate between two vibrotactile stimuli, and second, which of the potential strategies are actually used by the subjects. Quickly adapting neurons of S1 typically produce a brief burst of spikes in response to each mechanical sinusoid period. We found that depending on the stimulus sets and conditions, an observer of the evoked-neuronal responses in S1 could extract information from either (i) the overall spiking rates during the stimuli, (ii) the rates of bursting, (iii) a count of the number of spikes or (iv) a count of the number of bursts elicited by the vibrotactile stimuli. Count and rate codes are different only when the stimulus can vary in duration. We note that by 'count codes' we do not necessarily mean that the observer consciously counts the exact number of pulses during the stimulus—an observer could simply judge whether there are more pulses in one stimulus period than there are in the other. However, as we explain further below, when we further consider which of these potential codes might be actually used by subjects performing the task, we find reasons to reject burst-based codes, suggesting that the most likely neural code for vibrotactile discrimination is one based on spike rate or count.

To distinguish whether a code based on spike rate or a code based on spike count was more to be used by subjects when discriminating between two stimuli, we manipulated stimulus duration. We assumed that if the observer used a rate-based code, or even a periodicity-based code, manipulation of stimulus duration should have no effect on psychometric curves. But if the observer used a simple accumulative counting strategy, stimulus duration manipulation should result in consistent and predictable biases in behavior. Monkeys biased their psychophysical performance in a manner consistent with an accumulative counting strategy. In other words, when the duration of one of the two stimuli increased, monkeys behaved as if the frequency of that stimulus were higher than it actually was, and when the duration of a stimulus was shortened, monkeys behaved as if the frequency of that stimulus were lower than it actually was. However, although the sign of the bias was consistent with an accumulative-counting code, the magnitude of the bias was much smaller than that predicted by accumulation over the entirety of the stimulus periods. Consequently, we considered a weighting window, defining a kernel over which spikes might be accumulated (that is, integrated), with most of the window concentrated over a time period significantly shorter than the standard 500-ms-long stimulus. We found that a spike integration time window with a 230-ms width, followed by an exponential fall-off with a time constant of 60 ms, can qualitatively account for both sign and magnitude of the psychophysical biases observed experimentally, can be used for both periodic and aperiodic stimuli, covaries on a

trial-by-trial basis with behavior and produces neurometric discrimination thresholds that are similar to psychometric thresholds. We do not propose this time window as the precisely shaped unique window with these properties; other windows of approximately the same shape and size, but differing in the details of their shape (for instance, a gamma function instead of flat followed by exponential fall-off) would share the same properties. In sum, spike integration over a window of this form is the single candidate neural code for vibrotactile discrimination that is consistent with all the data examined to date. The output of such spike integration from quickly adapting neurons of S1 could form the input to more central areas, in which a spike-rate code encodes the stimulus frequency during the stimulus presentation, working memory, comparison and decision-making processes of this task^{6,21–26}. The specific mechanisms by which integration over such a time window might be carried out remain to be determined.

Our findings are closely reminiscent of psychophysical evidence found for integration time windows during detection of vibrotactile stimuli in the vibration frequency range (250 Hz; ref. 27). Some of these authors found no evidence for integration in sensations transduced by non-Pacinian receptors, which are thought to underlie perception of stimuli in the flutter frequency range (6–40 Hz; ref. 27). But their use of a detection task at high frequencies, as opposed to the discrimination task in the flutter frequency range we used here, precludes a direct contrast between the two studies.

We have previously found that modifying the amplitude of the mechanical stimuli has no detectable effect on discrimination bias or performance, as long as the stimuli remain well above threshold for detection¹, as they are here. This is consistent with our present results: well above detection threshold, modest changes in stimulus amplitude do not change the firing rate of mechanosensory afferents with receptive fields centered at the stimulation site. Instead, amplitude changes affect the number of afferents with receptive field centers away from the stimulation site that are recruited into responding to the stimulus²⁸. Thus, we might expect S1 neurons with receptive fields centered at the stimulation site to be similarly insensitive to modest changes in stimulus amplitudes²⁹. If discrimination is based on the weighted integration of spikes from these neurons, then discrimination would not be affected by amplitude changes that keep the stimulus above detection threshold.

An important criterion for accepting any of the neural measures we have considered as candidates for encoding the stimuli is that the code should covary, on a trial-by-trial basis, with behavior¹⁹. In S1, we found that weighted spike counts, but not weighted burst counts or our periodicity measure, covaried with discrimination performance (in ref. 6 and the current study), supporting weighted spike count (that is, spike rate when computed with a kernel window with a shape similar to those of Fig. 6) as the most likely neural code for frequency discrimination (Fig. 7). In all areas central to S1 studied during the vibrotactile task, spike rate not only carries information about stimulus frequency during the different phases of the vibrotactile discrimination task, but also covaries, on a trial-by-trial basis, with the behavioral performance^{6,21–26}.

In conclusion, over the past several years there has been a debate over how information of sensory stimuli is encoded by cortical neurons. Depending on the stimulus characteristics, tasks and brain areas chosen, some investigators have proposed the firing rate^{30,31}, detailed precision of the neuronal responses^{3,29,32–35}, bursting rate^{9–12,36} and sparse temporal codes³⁷ as codes for the sensory stimuli. In our case, we have shown that the frequency of the vibrotactile stimulus is encoded in several different measures of the stimulus-evoked responses of S1 neurons. However, the acid test is whether any of these neural codes

accounts for behavior during task performance. Our results show that firing rate of S1 neurons, computed as a weighted spike count with a weighted window that has most of its mass in the first 250 ms and yet has a small tail extending beyond 500 ms, best covaries with the animal's psychophysical performance and therefore is the most likely neural code for vibrotactile discrimination. Although we have rejected all but one of the corresponding codes as the basis of vibrotactile discrimination, there is nevertheless the possibility that each of the rejected codes might be useful for different purposes during the vibrotactile task. Given that our analysis is based on single units, it is possible that a temporal code based on interactions between multiple neurons (for example, one based on spike synchrony), for either or both periodic or aperiodic stimuli, has escaped our scrutiny.

METHODS

General. Two monkeys (*Macaca mulatta*) were trained to discriminate the difference in frequency between two mechanical vibrations delivered sequentially to their fingertips (Fig. 1). Neurophysiological recordings were made in S1 (areas 3b and 1) contralateral to the mechanical stimulation while the monkeys performed the discrimination task^{1,3,5,6,13}. The neurons selected for study had small, cutaneous receptive fields confined to the smooth, glabrous skin of one fingertip of digits 2, 3 or 4. All neurons had quickly adapting properties. The neuronal responses from S1 were collected while the monkeys discriminated frequencies at psychophysical thresholds (Figs. 1 and 2). Animals were handled according to institutional standards of the US National Institutes of Health and the Society for Neuroscience.

Discrimination task. The discrimination task used here has been described before^{3,13}. Briefly, stimuli were delivered to the skin of the distal segments of one digit of the right, restrained hand by means of a computer-controlled motor stimulator (BME Systems; 2-mm round tip). The initial indentation was 500 μm . Vibrotactile stimuli were trains of short mechanical pulses. Each of these pulses consisted of single-cycle sinusoid lasting 20 ms. Stimulus amplitudes were adjusted to equal subjective intensities^{3,13}; for example, 71 μm at 12 Hz and 51 μm at 34 Hz (1.4% per Hz). During trials, two vibrotactile stimuli were delivered consecutively to the glabrous (hairless) skin, separated by an inter-stimulus delay period of 3 s, and the animal was rewarded with a drop of liquid. Discrimination was indicated by pressing one of two push-buttons. Performance was measured through psychometric techniques^{1,3,6,13}. Initially, the two monkeys were trained to discriminate between pairs of periodic stimulus frequencies up to their psychophysical thresholds^{3,13}. We then tested whether the two animals could discriminate between pairs of aperiodic stimuli. Aperiodic stimuli were also composed of pulses that were each 20 ms wide. To generate an aperiodic stimulus with N pulses, the 500-ms-long stimulus period was first divided into 20-ms bins, the first and last of the bins were then assigned to contain a pulse, and $(N - 2)$ of the remaining bins were randomly chosen to also contain a pulse. Fixing the initial and final pulse ensured that aperiodic stimuli could not be discriminated based on total stimulus length. Periodic and aperiodic stimuli were used in different blocks of trials. For both periodic and aperiodic conditions, and again in separate blocks of trials, monkeys either compared a variable second stimulus frequency (range 14–30 Hz) against a fixed first stimulus frequency (22 Hz; Fig. 2a,b), or they compared a fixed second stimulus frequency (22 Hz) against a variable first stimulus frequency (range 14–30 Hz; Fig. 2c,d). In these stimulus sets, monkeys discriminated between stimulus frequencies of equal duration (500 ms) or unequal duration (Fig. 2), with one stimulus 50% longer (750 ms) or shorter (250 ms) than the other.

Recording sessions and sites. Neuronal recordings were obtained with an array of seven independent, moveable microelectrodes (2–3 M Ω , inserted into S1; areas 3b and 1; two monkeys)^{1,3}. Recording sites changed from session to session, and standard histological procedures were used to construct surface maps of all of the penetrations in S1. This was done first by marking the edges of the small chamber (7 mm in diameter) placed above S1. Additionally, in the last recording sessions, we made small lesions at different depths in the recording area. Neurons recorded from the top of the cortex to

2,500 μm below the surface fell into area 1; neurons recorded 2,500 μm from the insertion site and below fell into area 3b. All of these neurons had small cutaneous receptive fields confined to the distal segments of fingertips 2, 3 or 4 and had quickly adapting properties.

Data analysis. For each neuron studied during the discrimination task, offline analysis and statistical tests were done with custom and Matlab software (Mathworks). The analysis was restricted to the stimulus periods according to three criteria. First, we devised a measure that quantified the capacity of the neurons to represent the periodicity of the stimulus. For each trial, the power spectrum of the spike train evoked during the stimulus period was computed (fast Fourier transform, $n = 216$; sampling frequency, 10 kHz; resolution, 0.15; range, 6–100 Hz)^{38,39}. As an estimate of the periodicity, we calculated the median frequency around the peak power spectrum frequency. The frequencies used for this measure were limited to those within a factor of 1.8 of the peak (to avoid contamination by harmonics) and to frequencies with a power greater than 0.15 of the power at the peak (to avoid noise). The median frequency calculated in this way was considered a quantitative measure of periodicity evoked in S1 neurons by the periodic or aperiodic mechanical stimuli. Second, neurons were classified as responding with bursts to the mechanical stimuli according to two criteria. First, an elevated firing rate criterion: we required the number of spikes recorded during the interval that separates two consecutive mechanical sinusoids to be higher than the activity of 950 of 1,000 intervals of the same duration, randomly selected within the period of 1.5 s that preceded the stimulus presentation (permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.05$)¹⁴. Second, a mechanical event detection criterion: we required that in 95% of the intervals between two mechanical stimuli, the number of spikes in the first half of the interval was higher than the number of spikes in the second half of the same interval (**Supplementary Fig. 1**). Individual cycles for which the mechanical event detection criterion was satisfied were considered as containing a burst. This definition of bursts was intended to capture how an observer of an S1 neuron might try to detect the application of individual mechanical pulse events. The definition was not intended to capture detection of spike bursts caused by intrinsic biophysical properties of the neuron. Third, for each trial, we calculated the mean firing rate over the stimulus periods. For each stimulus frequency, we computed the mean \pm s.d. of periodicity, bursting rate and firing rate over all trials with that stimulus frequency. For further analysis, we selected those neurons that had the best linear fit (χ^2 , $Q > 0.05$) of the periodicity, bursting rate, number of bursts, number of spike or firing rate values as a function of the stimulus frequency^{38,39}. We also required the slope of this linear fit to be significantly different from zero (permutation test, $n = 1,000$, $P < 0.05$)¹⁴. Under this combined test, not all neurons carried information in all of the codes tested. For each of the codes tested, we selected for further analysis only the subset of neurons that carried statistically significant stimulus information using that code. The discrimination task requires the comparison of the second stimulus frequency against the first. The quickly adapting neurons of S1 provide a reliable representation of the two stimulus frequencies^{3,5,6}. We determined the probability that an observer (for example, a cortical region central to S1) could distinguish the difference between the two stimuli. This could be based on a comparison of the neuronal response distributions of the second stimulus frequency (f_2) made against the neuronal response distributions of the first stimulus frequency (f_1). According to this, the observer could use a simple rule: if the number of spikes or bursts during f_2 is higher than during f_1 , then f_2 is higher than f_1 . The same rule can be used when considering the periodicity values: if the periodicity values during f_2 are higher than during f_1 , then f_2 is higher than f_1 (refs. 6,40). This rule can be tested by determining the area under the curve receiver operating characteristic (ROC) generated by the neuronal response distributions for each pair of stimulus frequencies, using periodicity, bursting rate and firing rate values^{6,40}. In pairs of stimulus frequencies in which the neuronal response distributions of f_2 are much higher than the neuronal distributions of f_1 , ROC values are close to 1. If the neuronal response distributions of f_2 are much lower than the neuronal response distributions of f_1 , ROC values are close to 0. For overlapping distributions, intermediate ROC values are found (0.5). The ROC values were then used to compute neurometric functions. Psychometric and neurometric discrimination thresholds were calculated as half of the difference between the stimulus frequency identified as higher than the base in 75% of the trials and

that frequency identified as higher in 25% of the trials^{3,6,13}. These were directly read from the logistic functions (Boltzmann's equation) expressed in Hz. Because the manipulation of the stimulus duration altered both psychometric and neurometric curves, these changes can be quantified by calculating two parameters in the logistic function: (i) the psychometric and neurometric threshold is the minimal difference (in Hz) between f_1 and f_2 that the subject and the neuron can discriminate, and (ii) the $X0$ value is the frequency with a 0.5 probability in the logistic function. The $X0$ value measures the displacement of the logistic function along the x -axis. Rightward displacement of the psychometric function (compared with the control psychometric function calculated in the same run) indicates that the observer judges the comparison stimulus frequency lower than the first, whereas leftward displacement indicates the opposite.

Note: Supplementary information is available on the Nature Neuroscience website.

ACKNOWLEDGMENTS

The research of R.R. was supported by an International Research Scholars Award from the Howard Hughes Medical Institute and grants from Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología and Dirección del Personal Académico of the Universidad Nacional Autónoma de México. C.D.B. is supported in part by the US National Institutes of Health (grant R01-MH067991).

COMPETING INTERESTS STATEMENT

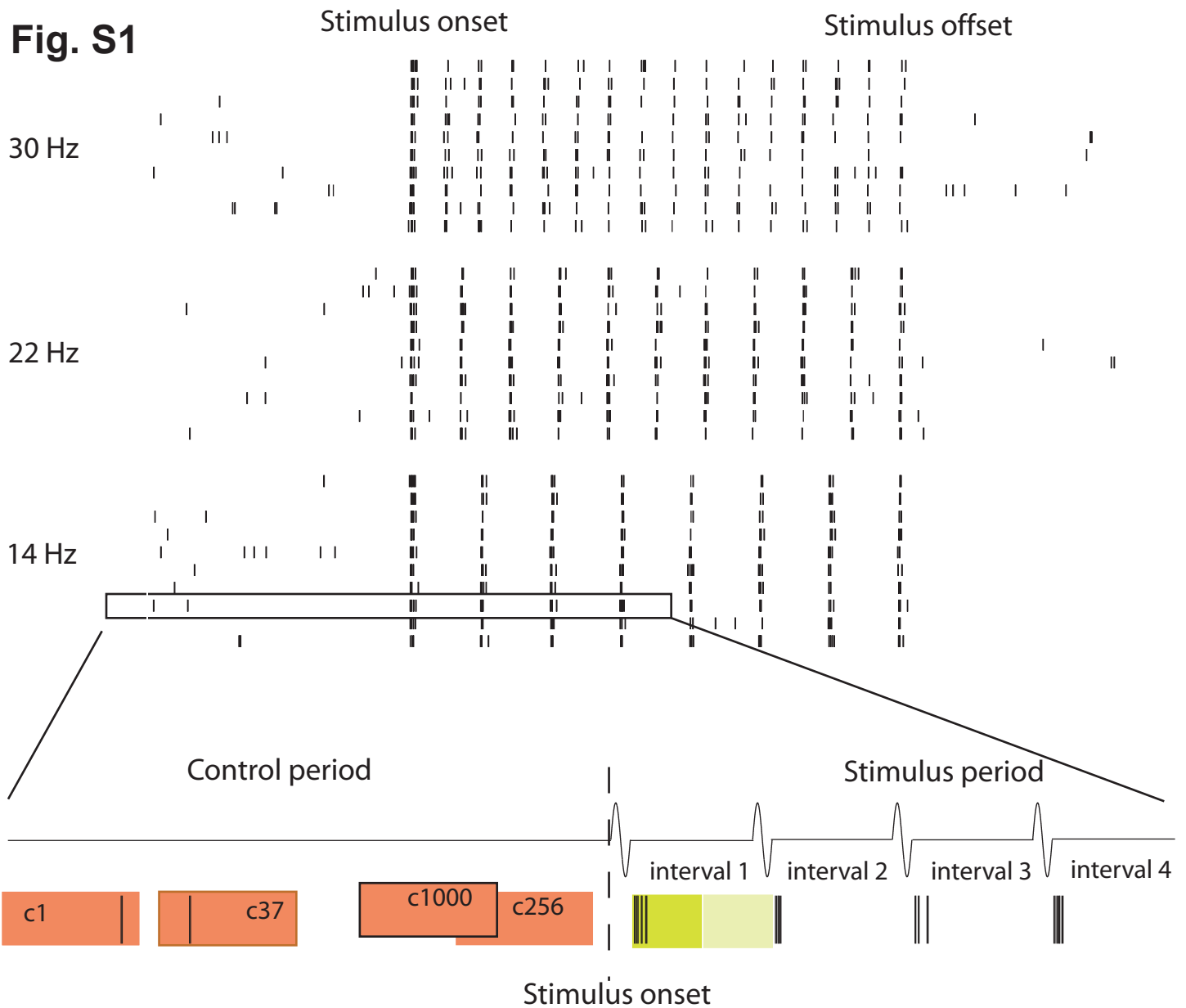
The authors declare that they have no competing financial interests.

Received 29 March; accepted 8 July 2005

Published online at <http://www.nature.com/natureneuroscience/>

- 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. & Lemus, L. Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* **26**, 273–278 (2000).
- Mountcastle, V.B., Steinmetz, M.A. & Romo, R. Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J. Neurosci.* **10**, 3032–3044 (1990).
- Recanzone, G.H., Merzenich, M.M. & Schreiner, C.E. Changes in the distributed temporal response properties of S1 cortical neurons reflect improvements in performance on a temporally based tactile discrimination task. *J. Neurophysiol.* **67**, 1071–1091 (1992).
- 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).
- Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 6191–6196 (2000).
- Romo, R. & Salinas, E. Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu. Rev. Neurosci.* **24**, 107–137 (2001).
- Romo, R. & Salinas, E. Flutter discrimination: Neural codes, perception, memory and decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 203–218 (2003).
- Reinagel, P., Godwin, D., Sherman, M. & Koch, C. Encoding of visual information by LGN bursts. *J. Neurophysiol.* **81**, 2558–2569 (1999).
- Martínez-Conde, S., Macknik, S.L. & Hubel, D.H. The function of bursts of spikes during visual fixation in the awake primate lateral geniculate nucleus and primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 13920–13925 (2000).
- Kepecs, A., Wang, X.J. & Lisman, J. Bursting neurons signal input slope. *J. Neurosci.* **22**, 9053–9062 (2002).
- Krahe, R. & Gabbiani, F. Burst firing in sensory systems. *Nat. Rev. Neurosci.* **5**, 13–24 (2004).
- Hernández, A., Salinas, E., García, R. & Romo, R. Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J. Neurosci.* **17**, 6391–6400 (1997).
- Siegel, S. & Castellan, N.J. *Nonparametric Statistics for the Behavioral Science* (McGraw-Hill, New York, 1988).
- Connors, B.W. & Gutnik, M.J. Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci.* **13**, 99–104 (1990).
- Carandini, M. Visual cortex: fatigue and adaptation. *Curr. Biol.* **10**, R605–R607 (2000).
- Nowak, L.G., Azouz, R., Sánchez-Vives, M., Gray, C.M. & McCormick, D.A. Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons *in vivo* as revealed by quantitative analyses. *J. Neurophysiol.* **89**, 1541–1566 (2003).
- Kohn, A. & Movshon, J.A. Neuronal adaptation to visual motion in area MT of the macaque. *Neuron* **39**, 681–691 (2003).
- Parker, A.J. & Newsome, W.T. Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu. Rev. Neurosci.* **21**, 227–277 (1998).
- 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).
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L. & Brody, C.D. Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* **5**, 1217–1225 (2002).

22. Romo, R., Hernández, A., Zainos, A. & Salinas, E. Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* **38**, 649–657 (2003).
23. Romo, R., Hernández, A. & Zainos, A. Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* **41**, 165–173 (2004).
24. Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* **33**, 959–972 (2002).
25. Romo, R., Brody, C.D., Hernández, A. & Lemus, L. Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* **399**, 470–473 (1999).
26. Brody, C.D., Hernández, A., Zainos, A. & Romo, R. Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb. Cortex* **13**, 1196–1207 (2003).
27. Gescheider, G.A., Berryhill, M.E., Verrillo, R.T. & Bolanowski, S.J. Vibrotactile temporal summation: probability summation or neural intergration? *Somatosens. Mot. Res.* **16**, 229–242 (1999).
28. Talbot, W.H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H.H. & Mountcastle, W.T. The sense of flutter-vibration: comparison of human capacity with response patterns of mechanoreceptors afferents from the monkey hand. *J. Neurophysiol.* **31**, 301–334 (1968).
29. Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Sakata, H. & Hyvarinen, J. Cortical neuronal mechanisms in flutter vibration studied in unanesthetized monkeys. *J. Neurophysiol.* **32**, 452–484 (1969).
30. Shadlen, M.N. & Newsome, W.T. Noise, neural codes and cortical organization. *Curr. Opin. Neurobiol.* **4**, 569–579 (1994).
31. Shadlen, M.N. & Newsome, W.T. The variable discharges of cortical neurons: Implications for connectivity, computation, and information coding. *J. Neurosci.* **18**, 3870–3896 (1998).
32. Ahissar, E., Sosnik, R. & Haidarliu, S. Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* **406**, 302–306 (2000).
33. Poggio, G.F. & Viernstein, L.J. Time series analysis of impulse sequences of thalamic somatic sensory neurons. *J. Neurophysiol.* **27**, 517–545 (1964).
34. Abeles, M. *Corticonics* (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1990).
35. Bialek, W., Rieke, F., Vansteveninck, R.R.D. & Warland, D. Reading a neural code. *Science* **252**, 1854–1857 (1991).
36. Bair, W., Koch, C., Newsome, W.T. & Britten, K. Power spectrum analysis of bursting cells in area MT in the behaving monkey. *J. Neurosci.* **14**, 2870–2892 (1994).
37. deCharms, R.C. & Zador, A. Neural representation and the cortical code. *Annu. Rev. Neurosci.* **23**, 613–647 (2000).
38. Draper, N. & Smith, H. *Applied Regression Analysis* 2nd edn. (Wiley, New York, 1966).
39. Press, W.H., Flannery, B.P., Teukolsky, S.A. & Vetterling, W.T. *Numerical Recipes in C* 2nd edn. (Cambridge Univ. Press, Cambridge, 1992).
40. Green, D.M. & Swets, J.A. *Signal Detection Theory and Psychophysics* (Wiley, New York, 1966).



Example rasters from a neuron that responded to each stimulus cycle with a burst of spikes. A raster from one trial is used to illustrate the burst definition. Salmon boxes indicate four of the possibly overlapping time segments from the control period used to estimate spontaneous firing rate. The green box indicates an interval between two stimulus pulses; to be considered an interval in which the neuron had fired a burst in response to the stimulus, the number of spikes in the dark green half of the box had to be higher than the number of spikes in the light green half of the box.

As described in the Methods, neurons were classified as responding with bursts to the mechanical stimuli according to two criteria. (1) An elevated firing rate criterion: we required the number of spikes recorded during the interval that separates two consecutive mechanical sinusoids to be higher than the activity of 950 of 1000 intervals of the same duration, randomly selected within the period of 1.5 s that preceded the stimulus presentation (Permutation test, $n = 1000$, $p < 0.05$). (2) A mechanical event detection criterion: We required that in 95% of the intervals between two mechanical stimuli, the number of spikes of the first half of the interval was higher than the number of spikes in the second half of the same interval. Individual cycles for which criterion (2) was satisfied were considered as containing a burst. This definition of bursts was intended to capture how an observer of an S1 neuron might try to detect the application of individual mechanical pulse events. The definition was not intended to capture detection of spike bursts caused by intrinsic biophysical properties of the neuron.

8. Discusión.

A la fecha, se han logrado aislar y comprender algunos de los mecanismos neuronales encargados de representar la información física de los estímulos sensoriales durante la percepción y otras funciones cerebrales. Además, se han descrito o propuesto varias dinámicas posibles de codificación de información en los sistemas sensoriales de diversas especies de vertebrados e invertebrados, las cuales abarcan desde los códigos más sencillos basados en, por ejemplo, la tasa de disparo promedio durante un periodo de estimulación vibrotáctil en el mono (Hernández et al., 2010), hasta un mecanismo de integración de información espectro-temporal mediante la sincronía de disparo de un grupo de neuronas de la langosta, las cuales participan en la detección de olores (Theunissen, 2003). Asimismo, el conocimiento acumulado sobre los posibles mecanismos de codificación neural se ha convertido en el principal cuestionamiento de los modelos psicofísicos de Weber-Fechner y Stevens (Johnson, 2000; Johnson et al., 2002; ver sección 3.2), dado que los modelos lineales y no lineales de codificación no corresponden con lo planteado en las propuestas psicofísicas. Por lo pronto, la discusión respecto a cuáles son los mecanismos neuronales que codifican la información sensorial y también se asocian con la percepción y otras funciones cerebrales cognitivas, se mantiene abierta (Johnson, 2000; Romo y Salinas, 2003; Stanley, 2013).

El debate sobre la codificación neural también incluye al sistema somatosensorial, en donde hace más de 40 años Mountcastle propuso por primera vez los posibles mecanismos que las neuronas de las aferentes somáticas y de la corteza S1 utilizarían para representar la frecuencia y amplitud de los estímulos vibrotáctiles. Desde entonces y hasta la fecha, diversos investigadores continúan con el estudio de la codificación neural somatosensorial mediante un abordaje experimental sencillo y bien controlado que permite medir conjuntamente los parámetros físicos de los estímulos, los mecanismos neuronales que representarían tales parámetros y la influencia que esta información neuronal podría ejercer sobre la conducta del individuo (Camarillo et al., 2012; Hernández et al., 2000; de Lafuente y Romo, 2005; Lemus et al., 2007; Luna et al., 2005; Romo et al., 1998; Vázquez et al., 2012). De la misma manera enfocamos el estudio del código neural somatosensorial

durante este trabajo. Basándonos en una tarea propuesta inicialmente por Mountcastle (Mountcastle et al., 1990; Talbot et al., 1968) y modificada posteriormente por Romo y colaboradores (Hernández et al., 1997), introdujimos una variación en la tarea de discriminación de la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles, para evaluar nuevas alternativas en cuanto a los posibles mecanismos de codificación que las neuronas de tipo QA de la corteza S1 utilizarían para representar la frecuencia de un estímulo vibrotáctil.

Como se ha descrito, un aspecto fundamental durante la búsqueda de los mecanismos que subyacen a la percepción radica en la posibilidad de controlar los parámetros físicos de los estímulos. En la tarea que utilizamos en este trabajo, el parámetro a considerar es la frecuencia del estímulo vibrotáctil, la cual se puede definir como el número de pulsos mecánicos por unidad de tiempo o también como el inverso del periodo temporal entre dos pulsos mecánicos. Ambas definiciones también sugieren cuáles podrían ser algunas de las estrategias que un sujeto utilizaría para percibir la frecuencia de un estímulo. Por un lado, se podrían contar el número de pulsos mecánicos por unidad de tiempo para obtener una estimación de la tasa de eventos mecánicos. Por otro, se podría estimar el intervalo temporal entre un pulso y otro, para determinar el ritmo de aparición de los pulsos mecánicos. Para favorecer la distinción entre ambas estrategias, agregamos una variante de la misma tarea de comparación, pero utilizando estímulos con intervalos temporales irregulares entre los pulsos mecánicos (Hernández et al., 2000). En este caso, la determinación del ritmo de los pulsos mecánicos podría ser más complicada. Finalmente, los sujetos también podrían contar el número de pulsos mecánicos, o por lo menos obtener un estimado del mismo, durante el tiempo que dura el estímulo. Ahora bien, si suponemos que tanto la estimación basada en una tasa de pulsos como la basada en la temporalidad de los pulsos permanecen invariantes en el tiempo, sería difícil distinguirlas de la estrategia basada en el conteo de los pulsos, dado que ambas son proporcionales cuando la duración de los estímulos es constante a lo largo de los ensayos de la tarea de discriminación. Por lo tanto, en algunos de los ensayos de la tarea se modificó la duración de uno de los estímulos (f_1 ó f_2 ; 250, 500 ó 750 ms), mientras que la duración del otro estímulo se mantuvo constante (500 ms). De esta manera, se podría diferenciar la estimación de una tasa de pulsos, invariante en el tiempo, de un conteo acumulado de pulsos, el cual sí se modificaría

al cambiar la duración del estímulo. Una vez que el sujeto percibiera los valores de frecuencia de cada estímulo, podría compararlos y emitir su decisión a través de un acto motor.

Aunque es posible que los individuos no utilicen las estrategias mencionadas tal y como se describen, algunas neuronas de la corteza S1 podrían utilizar mecanismos similares para codificar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles en sus trenes de espigas (Hernández et al., 2000; Salinas et al., 2000). Además, ciertas neuronas también pueden utilizar las ráfagas de disparo para representar la información (Krahe y Gabbiani, 2004; Reinagel et al., 1999). De ser así, una neurona podría representar la frecuencia del estímulo mediante un código basado en: 1) la periodicidad de disparo; 2) la tasa de disparo; 3) la tasa de ráfagas; 4) el conteo absoluto de espigas, ó 5) el conteo absoluto de ráfagas. Las mismas consideraciones comentadas en el párrafo anterior podrían aplicar en estos mecanismos de codificación. Por ejemplo, la utilización de estímulos con estructura temporal irregular o *aperiódicos* permitiría determinar si un código basado en la periodicidad de disparo puede representar la frecuencia de estos estímulos (Fig. 1); además, la modificación de la duración de uno de los dos estímulos ayudaría a diferenciar si la frecuencia se representa mediante un mecanismo invariante en el tiempo (i. e., periodicidad, tasa de disparo o tasa de ráfagas) o por un mecanismo dependiente de la acumulación de información (i. e., conteo de espigas o conteo de ráfagas).

Podemos entonces suponer que si las neuronas QA de la corteza S1 utilizaran un mecanismo de conteo durante la ejecución de la tarea de discriminación de frecuencias, una modificación en la duración de los estímulos provocaría un sesgo conductual en las curvas *psicométricas* de los monos. En cambio, si las neuronas utilizaran un código periódico o alguno de los códigos de tasa, no se observarían sesgos en la *psicometría* de los animales. En efecto, los resultados psicofísicos confirmaron un sesgo en el desempeño de los animales (Fig. 2), lo cual sería congruente con una estrategia de conteo/acumulación. Cuando la duración del estímulo fue mayor (750 ms), los monos posiblemente percibieron un valor de frecuencia ligeramente más alto de su valor real, y cuando la duración fue menor (250 ms), ligeramente más bajo de su valor real. También se observó que los

umbrales de discriminación no mostraron cambios importantes al modular la duración de los estímulos, lo cual sugiere que los monos mantuvieron su apego a la comparación de las frecuencias como criterio para resolver la tarea (Fig. 2). Es importante resaltar que la magnitud de los sesgos psicofísicos fue mayor con los estímulos cortos (250 ms), que con los estímulos más largos (750 ms; Fig. 2). Esto último sugirió que la sensibilidad de las neuronas para codificar la frecuencia podría ser mayor durante el intervalo inicial de los estímulos, que durante el intervalo restante. Previamente se ha descrito que la adaptación en la intensidad del disparo neural (Carandini, 2000; Connors y Gutnick, 1990; ver sección 3.4.1), podría impactar en la capacidad neuronal para representar la información sensorial y, consecuentemente, en la conducta del sujeto (Kohn y Movshon, 2003). Bajo esta primera hipótesis, procedimos a revisar la actividad de las neuronas registradas en la corteza S1.

Inicialmente, seleccionamos los estímulos largos (750 ms) y, con base en cada modelo de codificación neural, comparamos la actividad neuronal registrada durante el primer intervalo de los estímulos (0-250 ms) con la actividad del intervalo restante (251-750 ms). El código por periodicidad no mostró diferencias entre ambos intervalos; es decir, fue invariante en el tiempo. En cambio, los mecanismos restantes de codificación mostraron mayor actividad (en la escala respectiva) durante el primer intervalo de los estímulos (Fig. 3a). De esta forma, en cuatro de los códigos propuestos se confirmó una adaptación en la actividad neuronal en el transcurso del estímulo. Enseguida, determinamos si las neuronas también mostrarían mayor sensibilidad para representar la frecuencia durante el primer intervalo del estímulo (Fig. 3b). Tanto el código por periodicidad como el código por tasa de ráfagas mostraron la misma sensibilidad para representar la frecuencia durante todo el estímulo; sin embargo, no fue posible estimar el código por periodicidad cuando se presentaron estímulos *aperiódicos*. En cambio, el código por tasa de disparo mostró mayor sensibilidad durante el primer intervalo del estímulo, para luego decaer durante el intervalo restante (Fig. 3b). Finalmente, los códigos por conteo de espigas y de ráfagas mostraron una baja sensibilidad durante el intervalo inicial del estímulo, la cual se incrementó gradualmente al acumularse la actividad neuronal en función de la duración del estímulo (Fig. 3b). Estos resultados demostraron que todos los modelos de codificación propuestos son capaces de representar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles. Sin embargo, cada

uno posee una dinámica de codificación muy particular, la cual, en algunos casos, puede variar en función de la duración de los estímulos, pero en otros no.

Una vez establecidas las dinámicas de disparo en cada uno de los modelos de codificación, estudiamos la asociación que mostrarían con los sesgos psicofísicos de los animales. Para ello, cuantificamos los desempeños que obtendrían las neuronas registradas en la corteza S1 al comparar la frecuencia de los estímulos, con base en cada uno de los códigos y las diferentes duraciones que se aplicaron en la tarea. Como se describió previamente (ver sección 3.5.2), ninguno de los desempeños *neurométricos* estimados mediante cada uno de los cinco mecanismos de codificación neural mostró una correlación cercana con los desempeños *psicométricos*, ni tampoco con los sesgos dependientes de la duración de los estímulos. En resumen, la neurometría basada en la periodicidad o en la tasa de ráfagas prácticamente no se moduló por la duración de los estímulos, mientras que la neurometría basada en la tasa de disparo mostró un sesgo con los estímulos de corta duración (250 ms), pero en dirección contraria al sesgo conductual respectivo, y la neurometría basada en los códigos por conteo de espigas o por conteo de ráfagas mostró sesgos coincidentes con la dirección de los sesgos psicométricos, pero con una mayor intensidad. Por lo tanto, tal parece que una dinámica de adaptación en la actividad de las neuronas de la corteza S1 no contribuiría en la generación de los sesgos conductuales dependientes de la duración de los estímulos, los cuales tampoco parecen depender de la dinámica de representación de la frecuencia conforme transcurren los estímulos en sus diferentes duraciones. Por lo pronto, un código basado en la periodicidad de disparo, además de no variar en el tiempo, tampoco fue capaz de representar la frecuencia de los estímulos *aperiódicos*, tal y como ya se había reportado (Hernández et al., 2000; Salinas et al., 2000). Por lo tanto, este mecanismo difícilmente podría asociarse con los sesgos conductuales dependientes de la duración del estímulo y quedaría descartado (Johnson, 2000).

Ante este panorama, cabe la posibilidad de que un mecanismo adicional podría modular la información que las neuronas de S1 representan en sus trenes de espigas. Previamente se consideró que la propia dinámica de disparo de estas neuronas, decodificada a través de cinco diferentes mecanismos, podría explicar los sesgos conductuales observados. Además,

también asumimos que la información codificada durante cada uno de los segmentos del estímulo tendría un peso equitativo sobre la conducta del sujeto al comparar los valores de frecuencia entre ambos estímulos. Por ende, una alternativa a la hipótesis inicial podría consistir en la presencia de un mecanismo regulador del peso que se le otorga a la información que posee cada uno de los intervalos del estímulo. Dicho mecanismo podría, por ejemplo, otorgar más peso al intervalo del estímulo que muestra mayor sensibilidad para codificar la información; es decir, el intervalo inicial. Luego, el peso otorgado a los intervalos restantes sería progresivamente menor. Un sistema de procesamiento como este, posiblemente ubicado en alguna región central (p. ej., la corteza S2, ó la CPM), podría estar ligado con la percepción de los estímulos.

Para evaluar esta posibilidad, se aplicó un modelo que ponderó la actividad de las neuronas durante cada uno de los intervalos temporales correspondientes a la duración de los estímulos vibrotáctiles (Fig. 6a), otorgando un peso mayor a la información del intervalo inicial y un peso menor para los intervalos subsecuentes. Por la justificación matemática antes expuesta (ver sección 3.5.2), el uso de este modelo redujo nuevamente las posibilidades de codificación a sólo dos mecanismos: una tasa ponderada de espigas y una tasa ponderada de ráfagas. Luego de estimar la representación de la frecuencia en las escalas respectivas para cada código, se obtuvieron los desempeños *neurométricos*. (Fig. 6c, e). Al cotejar estos resultados con los sesgos *psicométricos*, ambos esquemas ponderados de codificación mostraron una coincidencia muy cercana con la conducta de los animales, tanto en el sentido como en la magnitud de los sesgos evocados por la duración corta (250 ms) y la duración larga (750 ms) de los estímulos. Los mismos resultados se obtuvieron al aplicar un segundo modelo con un esquema continuo de ponderación (Fig. 6b), el cual también abarcó la totalidad del estímulo. Este último resultado sugiere, además, que el proceso de ponderación de la información no estaría sujeto a una escala temporal discreta, como experimentalmente se estableció para la duración de los estímulos, sino que posiblemente funcionaría como un proceso continuo, el cual podría depender de un circuito neuronal situado fuera de la corteza S1.

Finalmente, se ha insistido sobre la importancia de demostrar una correlación cercana entre

las señales neuronales y la conducta del sujeto, cuando se busca un mecanismo de codificación neural (Parker y Newsome, 1998; Romo y Salinas, 2003). Acorde con este criterio, se utilizaron los resultados obtenidos con el modelo de ponderación para estimar la covariación que cada uno de los códigos mostraría con la conducta de los animales, ensayo por ensayo (Fig. 7). Los resultados mostraron que solamente el código por tasa ponderada de espigas mostró una covariación significativa con la conducta de los animales cuando la duración de los estímulos fue de 250 y 500 ms, aunque ésta no fue significativa con aquellos ensayos en donde alguno de los estímulos duró 750 ms. En cambio, el código por tasa ponderada de ráfagas no mostró una covariación significativa con la conducta en ninguno de los casos. En conjunto, los resultados apoyan la posibilidad de que un mecanismo basado en la codificación ponderada por tasa de disparo y posiblemente dependiente de una región central, pondría un mayor énfasis en la “lectura” de los valores de frecuencia que las neuronas de S1 representan al inicio de los estímulos, y un menor peso hacia el final de los mismos. Aún siguiendo dicha dinámica, es notable que la información codificada durante la totalidad del estímulo parece contribuir con los procesos cognitivos que suceden a la percepción de la frecuencia. De esta forma, el mecanismo de codificación neural descrito se constituye como un puente bastante congruente entre los parámetros físicos modulados en los estímulos vibrotáctiles y el impacto perceptual observado en la conducta de los animales.

Los hallazgos encontrados en este trabajo sugieren que el mecanismo de codificación más apegado a la percepción de la frecuencia de un estímulo vibrotáctil no dependería de las neuronas corticales de tipo QA que se encuentran en S1, sino que podría localizarse más adelante, en alguna área central de asociación. Este mecanismo ponderaría la información que se representa durante la estimulación en la corteza S1 y posteriormente la trasladaría a las áreas superiores encargadas de otros procesos cognitivos. De hecho, diversos trabajos que también utilizaron la tarea de discriminación de frecuencias para estudiar la percepción y otras funciones cognitivas, han demostrado que la frecuencia de los estímulos también se codifica en otras áreas superiores mediante la tasa de disparo, ya sea durante la presentación del primer y segundo estímulos en la corteza S2 (Salinas et al., 2000), CPV (Romo et al., 2004), CPM (Hernández et al., 2002) y M1 (sólo el segundo estímulo;

Hernández et al., 2010); la memorización del primer estímulo en la corteza prefrontal (Brody et al., 2003; Romo et al., 1999), CPV (Romo et al., 2004) y CPM (Hernández et al., 2002), y la comparación de los estímulos y toma de decisiones también en S2 (Romo et al., 2002b), CPV (Romo et al., 2004), CPM (Hernández et al., 2002) y M1 (Hernández et al., 2010). Por otro lado, una conclusión similar se obtuvo durante una tarea de detección de estímulos vibrotáctiles, cuyos resultados mostraron que la actividad mejor correlacionada con la percepción del estímulo se encontró en las neuronas de la CPM, y no en la corteza S1 (de Lafuente y Romo, 2005), como clásicamente se ha propuesto. Es importante resaltar que los autores también obtuvieron el mismo resultado al microestimular directamente la CPM. Finalmente, un par de estudios recientes sobre la codificación sensorial en el núcleo VPL talámico durante la percepción táctil del *alateo*, mostraron que ni en la detección (Vázquez et al., 2012), ni en la discriminación de frecuencias (Camarillo et al., 2012), las señales talámicas mostraron una covariación con la conducta de los sujetos. Esto sugiere que el tálamo somatosensorial actuaría como una estación de paso para la información, sin participar directamente en el proceso perceptual. Todo este cúmulo de evidencias, junto con la que podemos agregar gracias al presente estudio, sugieren fuertemente que el código neural asociado con la percepción de la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles se basa en la tasa de disparo neuronal, la cual se pondera por un proceso externo a la corteza S1.

¿Cuál sería el área encargada de ponderar la representación somatosensorial de la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles y cómo lo haría? En la sección 3.3.4 se describieron las vías anatómicas que la información somatosensorial podría seguir una vez que abandona la corteza S1. Como se mencionó en el párrafo previo, las señales sensoriales de S1 asociadas con la frecuencia de cada estímulo suelen representarse en la corteza S2, CPV, CPF, CPM, CPD y M1, en ese orden (Hernández et al., 2010). Asimismo, las señales asociadas con la decisión del animal suelen aparecer simultáneamente a partir de los 200 ms en todas las áreas mencionadas, exceptuando la corteza S1. Coincidentemente, nuestros resultados mostraron que las neuronas de S1 presentan una gran sensibilidad para codificar la frecuencia entre 200 a 250 ms de iniciado el estímulo (Fig. 3b). Asimismo, la variabilidad de la señal podría ser menor durante este periodo, lo cual favorecería la representación fidedigna de la información (Churchland et al., 2010). Lo anterior sugiere

que un intercambio ponderado del valor codificado de la frecuencia entre las neuronas de S1 y el resto de las áreas mencionadas, podría llevarse a cabo predominantemente durante el intervalo inicial de la estimulación. El mecanismo preciso para realizar esta transferencia de información aún se desconoce, aunque podría depender tanto de los sistemas intrínsecos de disparo de las neuronas involucradas (i. e., disparo regular en las células piramidales; ver sección 3.4.1), como de la estructura de algunos circuitos en los que posiblemente se transforme la señal sensorial, como recientemente se ha demostrado entre el núcleo VPL talámico y la corteza S1 durante una tarea de detección (Vázquez et al., 2013), en la vía paralelniscal de la rata (Ahissar et al., 2000) o en el hipocampo (Henze et al., 2002). De acuerdo a lo anterior, se requieren nuevos registros neuronales en las cortezas frontal y parietal del mono Rhesus durante la aplicación de la misma tarea de discriminación de frecuencias con duración variable de uno de los estímulos, para obtener mayor evidencia que ayude a resolver estas interrogantes.

Finalmente, las evidencias encontradas en este trabajo en favor de un código neural por tasa ponderada de disparo, no excluyen la presencia ni tampoco la funcionalidad de otros mecanismos de codificación en las neuronas de la corteza S1. Otro tipo de tareas perceptuales podrían valerse de estos mecanismos para representar y trasladar la información a las áreas centrales. La propia duración del estímulo podría codificarse con base en un código por acumulación de espigas o de ráfagas, en caso de que ésta fuese el parámetro físico a considerar en una tarea de comparación. Por otro lado, aunque Lisman propone que el patrón de disparo por ráfagas podría ser el código neural ideal (1997), las neuronas corticales capaces de generarlo no son muy abundantes y solamente se pueden localizar en ciertas capas de la corteza cerebral, como es la capa Vb de la corteza somatosensorial (Connors y Gutnick, 1990). Por otro lado, es posible que un código por ráfagas también funcione como un código temporal, al representar fielmente la estructura regular (*periódica*) e irregular (*aperiódica*) de los estímulos vibrotáctiles, lo cual sería un mecanismo más versátil que la periodicidad de disparo. Sin embargo, al menos en este estudio, este código no mostró una covariación con la conducta de los sujetos. También es posible que la codificación poblacional esté presente en las neuronas de S1. Romo *et al.* (2003) demostraron que las correlaciones entre las descargas neuronales podrían

incrementar la eficiencia de la codificación durante la comparación de frecuencias. De igual forma, un código basado en la sincronía de disparo podría asociarse con otros códigos durante la codificación de la frecuencia (Stanley, 2013), pero aún se requieren más experimentos para evaluar ambas posibilidades. Al respecto, Barlow (1972) propuso que la codificación sensorial no debiera tener un mecanismo complicado, sino que éste tendría que ser sencillo, dada la segregación que existe para el flujo de la información sensorial a través de canales individuales para cada una de las modalidades y submodalidades, por lo menos en el caso de los primates y otros mamíferos. De ser así, el completo entendimiento de los códigos neurales no debería estar ya muy lejos de nuestro alcance.

9. Conclusiones.

En su conjunto, los resultados aquí descritos aportan nuevos elementos para la discusión sobre los posibles mecanismos de codificación neural somatosensorial, en específico, y sobre el código neural sensorial, en general. Estas nuevas evidencias soportan fuertemente la posibilidad de que las neuronas de la corteza S1 utilicen un mecanismo de codificación basado en la tasa de disparo ponderada para representar la frecuencia de los estímulos vibrotáctiles durante una tarea de discriminación, y también, muy probablemente, en el contexto de otras tareas. Asimismo, también apoyan la existencia de otros mecanismos neuronales, posiblemente ubicados en áreas más centrales de la corteza cerebral, los cuales optimizarían la extracción de información sensorial a través de una mayor ponderación de las señales presentes durante el intervalo inicial de los estímulos. Tales mecanismos podrían ser cruciales para la integración de la información sensorial dentro de otros procesos cognitivos, como son la memoria de trabajo y la toma de decisiones, los cuales, como ya se ha demostrado (Romo y de Lafuente, 2013; Romo y Salinas, 2003), tienen un rol determinante en la generación de los planes motores más apropiados para resolver la tarea de discriminación de estímulos vibrotáctiles. De esta manera, los resultados de nuestro trabajo permiten comprender mejor los mecanismos perceptuales somáticos que normarían la conducta de los sujetos durante una tarea de comparación de frecuencias vibrotáctiles, cuyos estímulos poseen una duración distinta.

10. Anexo I. Modelos matemáticos para la ponderación de espigas ó ráfagas.

En la primera etapa del análisis de la actividad neuronal registrada en este trabajo, se decodificaron los valores de frecuencia de los estímulos vibrotáctiles por medio de cinco modelos de codificación neural (ver Fig. 4b del artículo). La ventana temporal que se utilizó para determinar las unidades correspondientes a cada código neural fue equivalente a la duración del estímulo. Por ejemplo, para estimar la tasa de ráfagas durante un estímulo de 250 ms, se usó una ventana temporal de 250 ms. Sin embargo, las curvas de desempeño neurométrico basadas en estos resultados no fueron similares a las observadas durante el desempeño conductual de los animales (Fig. 4c, y sección 3.5.2). También es importante destacar que durante estos cálculos se aplicó un peso uniforme a los eventos (espigas o ráfagas) presentes durante la ventana temporal, lo cual, matemáticamente, sería equivalente a convolucionar esta información con una ventana cuadrada. Lo anterior también podría asumirse como el acto en el que un observador ideal otorgaría un peso constante a cada uno de los eventos registrados durante el período de estimulación. Sin embargo, el mismo observador ideal también podría ponderar en forma dinámica la información sensorial de la corteza S1.

Para evaluar esta posibilidad, modulamos el peso de los eventos que se registraron durante la estimulación vibrotáctil a través de dos modelos de ponderación. En el primero, se consideró que el proceso de ponderación no estaría sujeto a una ventana temporal cuya duración equivale a la duración de cada estímulo, sino que siempre abarcaría la duración máxima posible de los estímulos; esto es, 750 ms. Siendo así, la constante de normalización (área de la ventana de ponderación) para estimar las unidades sería equivalente tanto para la tasa como para el conteo de los eventos. Luego, la ventana de ponderación se dividió en tres intervalos, cuyos límites fueron coincidentes con las tres duraciones de los estímulos (i. e., 0 a 250, 251 a 500 y 501 a 750 ms). Cada intervalo tuvo una constante de ponderación, la cual fue uniforme a lo largo del mismo (Fig. 6a). Si consideramos que la mayor sensibilidad de las neuronas al codificar la frecuencia se ubicó en los primeros 250 ms del estímulo (Fig. 3), durante este intervalo se asignó un valor fijo de ponderación igual a 1, mientras que en los dos periodos restantes se aplicaron constantes de ponderación en un rango de 0.1 a 2, con incrementos de 0.1, en cada uno de ellos. De las 400 combinaciones,

se seleccionó aquella cuya ponderación de los eventos neuronales generó un desempeño y sesgos neurométricos tales que, en promedio, fueron más parecidos al desempeño y sesgos conductuales, tanto con las espigas como con las ráfagas (Fig. 6c, e). A este modelo lo denominamos como “ponderación escalonada”.

En el segundo modelo, consideramos que la dinámica de ponderación de la información codificada por las neuronas de S1 no dependería de los intervalos coincidentes con la duración de los estímulos, sino que podría corresponder a un proceso independiente y continuo, posiblemente ubicado en alguna área cerebral que sucede a la corteza S1. Por ello, al inicio del estímulo nuevamente se aplicó un intervalo temporal de integración/contabilización de espigas ó ráfagas, cuya duración fue de 230 ms, con una constante de ponderación igual a 1. El siguiente intervalo abarcó de los 230 ms a los 750 ms y los eventos se ponderaron mediante la siguiente función exponencial negativa:

$$W_d = 0.1 + e^{-(t-223)/60}, (230 < t < 750 \text{ ms}) \quad (\text{A1})$$

en donde el peso de un evento (W_d) equivale a una constante mínima (0.1), más un valor exponencial cuya potencia depende del tiempo t del evento menos un intervalo temporal constante (223 ms), la cual es proporcional a una constante de tiempo (60 ms; ver Fig. 6b). Las unidades de tasa/conteo de eventos también se estimaron con base en una ventana temporal fija de 750 ms. La ponderación de la actividad neuronal poblacional obtenida con este modelo también generó, en promedio, un desempeño y sesgos neurométricos muy similares a los conductuales (Fig. 6d, f). Este modelo se denominó como “ponderación por caída exponencial”.

Para ilustrar con mayor detalle el efecto que los distintos métodos de ponderación tendrían sobre la actividad neuronal, seleccionamos los trenes de espigas registrados en una neurona de la corteza S1, mientras el mono ejecutaba la tarea de discriminación de pares de frecuencias. La tarea consistió en una ronda de ensayos con pares de estímulos (f_1 , f_2) en donde solamente el f_1 tuvo una frecuencia variable (14 – 30 Hz), mientras que el f_2 mantuvo una frecuencia fija (22 Hz). Los mismos pares de frecuencias se presentaron con duraciones $f_1:f_2$ de 500:500 ms, así como con duraciones de 250:500 ms. Enseguida, se aplicó una segunda ronda de discriminación de pares de estímulos con las mismas

características, salvo que las duraciones f1:f2 fueron de 500:500 ms ó de 750:500 ms. Ambas rondas de estimulación se aplicaron en la misma sesión experimental.

Utilizando las espigas de la neurona de S1, agrupamos los ensayos de cada ronda de pares de frecuencias de acuerdo a la duración f1:f2 (Tabla A1, primera columna) y calculamos los valores promedio de la tasa/conteo de espigas (TCE) durante la presentación del f1 y del f2 (Tabla A1, sólo se muestran los resultados del f1). La estimación de la TCE promedio mediante la ponderación constante mostró una relación inversa entre estos valores y la duración del estímulo; es decir, la TCE fue mayor cuando la duración del f1 fue de 250 ms, comparado con el f1 de 500 ms, mientras que en este último la TCE fue mayor que en los estímulos de 750 ms. En contraste, al analizar los mismos datos con cada uno de los modelos de ponderación, la TCE promedio mostró una relación positiva con la duración del estímulo; es decir, el valor de la TCE promedio fue menor cuando la duración del f1 fue más corta (250 ms), y viceversa, fue mayor cuando la duración del f1 fue más larga (500 ó

Tabla A1. Tasa/conteo promedio de espigas durante el f1, en una neurona registrada en la corteza S1.

Duración de f1:f2 (ms)	Tasa por ponderación constante			Tasa/conteo por ponderación escalonada	Tasa/conteo ponderado por caída exponencial
	T=250 ms	T=500 ms	T=750 ms	T=750 ms	T=750 ms
250:500 ¹	311 ± 52.8	--	--	113 ± 17.3	101 ± 16.7
500:500 ¹	--	265 ± 44.3	--	125 ± 20.5	104 ± 18.1
500:500 ²	--	220 ± 53.7	--	107 ± 23.8	90.6 ± 20.2
750:500 ²	--	--	214 ± 55.1	119 ± 28.2	102 ± 24.4

f1, primer estímulo. f2, segundo estímulo. T, duración de la ventana temporal para integrar la tasa/conteo de espigas. ms, milisegundos. Los valores mostrados corresponden a la tasa de espigas promedio ± D.S. durante el f1, los cuales se estimaron considerando todos los ensayos pertenecientes a uno de los dos segmentos descritos en la columna de duración de f1:f2, durante una ronda de registro neuronal. No se muestran los valores estimados durante el f2. ¹Segmentos con pares de frecuencias correspondientes a una ronda de registro; ²segmentos con pares de frecuencias correspondientes a otra ronda de registro, durante la misma sesión experimental.

750 ms). Tales resultados muestran una diferencia sustancial en la TCE promedio obtenida con cada uno de los métodos de ponderación de espigas, cuando la duración del f1 es variable. Lo anterior también sugiere que la aplicación de una ventana temporal equivalente a la duración del estímulo más largo ($T = 750$ ms), junto con una mayor ponderación de las espigas localizadas en el intervalo inicial de la ventana, son factores que podrían incidir en la decodificación del valor de la frecuencia del estímulo a partir de la actividad neuronal.

Para conocer el efecto de estos modelos sobre la representación de la frecuencia del estímulo, reagrupamos los ensayos registrados en la misma neurona de acuerdo a la frecuencia y la duración del f1, y nuevamente estimamos los valores de la TCE con los tres métodos de ponderación. Al aplicar una ponderación constante sobre las espigas, se observó que la neurona mostró una modulación significativa en la TCE en función de la frecuencia del f1, tanto en los pares de frecuencias con duraciones f1:f2 de 500:500 ms y 750:500 ms (Fig. A1a, panel superior), como en aquellos pares de frecuencias con duraciones f1:f2 de 500:500 ms y 250:500 ms (Fig. A1a, panel inferior). Al aplicar la ponderación escalonada (Fig. A1b) o la ponderación por caída exponencial (Fig. A1c), las pendientes de la TCE se redujeron, pero mantuvieron su validez estadística. De esta forma, el efecto de la ponderación dinámica de las espigas no pareció afectar la codificación de la frecuencia del f1. Sin embargo, los rangos de magnitud de la TCE observados en cada una de las duraciones f1:f2, nuevamente mostraron una relación contrastante dependiendo del método de ponderación de las espigas. Al aplicar la ponderación constante (Fig. A1a), encontramos que el menor rango de magnitud en la TCE correspondió al f1 con duración de 750 ms, seguido por los estímulos con duraciones de 500 y 250 ms. En cambio, al aplicar las ponderaciones escalonada y por caída exponencial (Fig. A1b y c, respectivamente), dicha relación se invirtió, correspondiendo ahora a la duración de 250 ms el menor rango de TCE, y a la de 750 ms, el mayor rango de TCE.

Por lo tanto, estos resultados podrían impactar en forma distinta el desempeño estimado de la neurona durante la discriminación de los pares de frecuencias. Para comprobarlo, utilizamos los valores de TCE que se muestran en la figura A1 para calcular el desempeño *neurométrico* durante la comparación de f1 y f2 (ver sección 3.4.3 de la **Introducción**). En

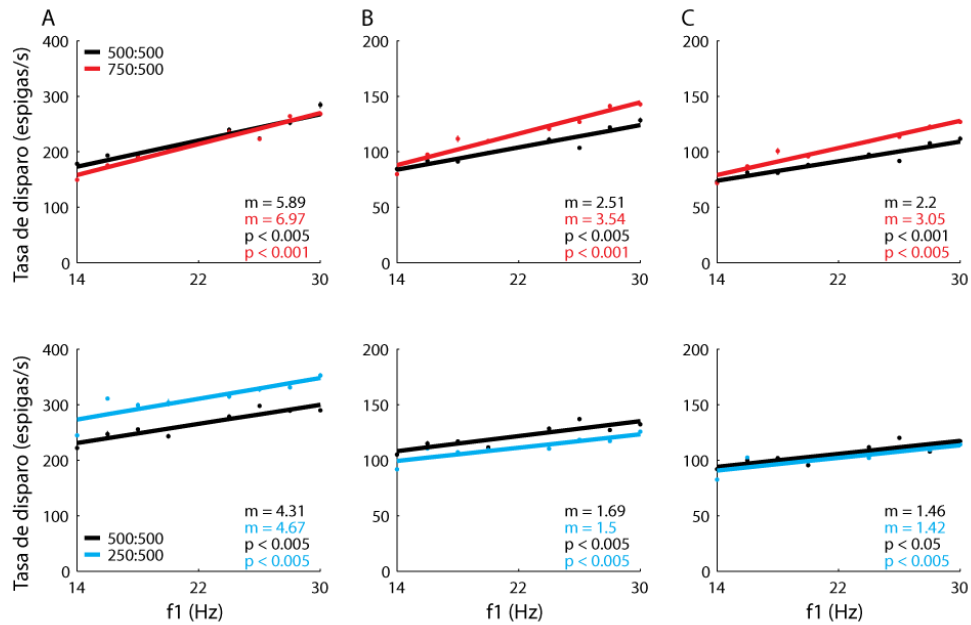


Figura A1. Tasa/conteo de espigas de una neurona de la corteza de S1 en función de la frecuencia del f1. (a) Sintonización de la tasa de disparo con la frecuencia del f1, cuando su duración fue de 500 ms (puntos y ajuste lineal en color negro; panel superior) ó de 750 ms (puntos y ajuste lineal en color rojo), y de 500 ms (puntos y ajuste lineal en color negro; panel inferior) ó de 250 ms (puntos y ajuste lineal en color azul); los valores de tasa de disparo se estimaron con una ventana temporal con ponderación uniforme, cuya duración fue equivalente a la del estímulo. (b) Igual que en (a), pero cuando la tasa de disparo se estimó con un modelo de ponderación escalonada, cuya ventana temporal tuvo una duración constante de 750 ms para todos los estímulos. (c) Similar a (b), al estimar las tasas de disparo con un modelo de ponderación por caída exponencial durante una ventana temporal de 750 ms en todos los estímulos. m , pendiente del ajuste lineal; p , significancia de m (prueba de permutación; número de permutaciones = 1000); Hz, ciclos/s. No se muestran las tasas/conteos de espigas estimadas durante el f2. Nótese la diferencia entre las escalas de la tasa de disparo de (a) con (b) y (c).

el caso particular de esta célula, la ponderación constante de las espigas se asoció con un sesgo en el desempeño, el cual dependió de la duración del f1. Comparado con el desempeño cuando las duraciones f1:f2 fueron de 500:500 ms, al aplicar las duraciones de 250:500 ms, se incrementó la probabilidad de que f1 fuera mayor que 22 Hz (Fig. A2a, panel inferior); el sesgo también fue similar cuando las duraciones fueron de 750:500 ms (Fig. A2a, panel superior). Sin embargo, al comparar estos sesgos con los que realmente obtuvo el animal al discriminar ambas rondas de pares de frecuencias (Fig. A2d), fue claro que el sesgo neurométrico con las duraciones 250:500 ms tuvo una dirección inconsistente con el sesgo psicométrico respectivo, mientras que el sesgo dependiente de las duraciones 750:500 ms sí fue consistente con el sesgo psicométrico. En forma opuesta, los sesgos neurométricos que se obtuvieron mediante la ponderación escalonada (Fig. A2b) y la ponderación por caída exponencial (Fig. A2b), fueron consistentes con el sentido de los

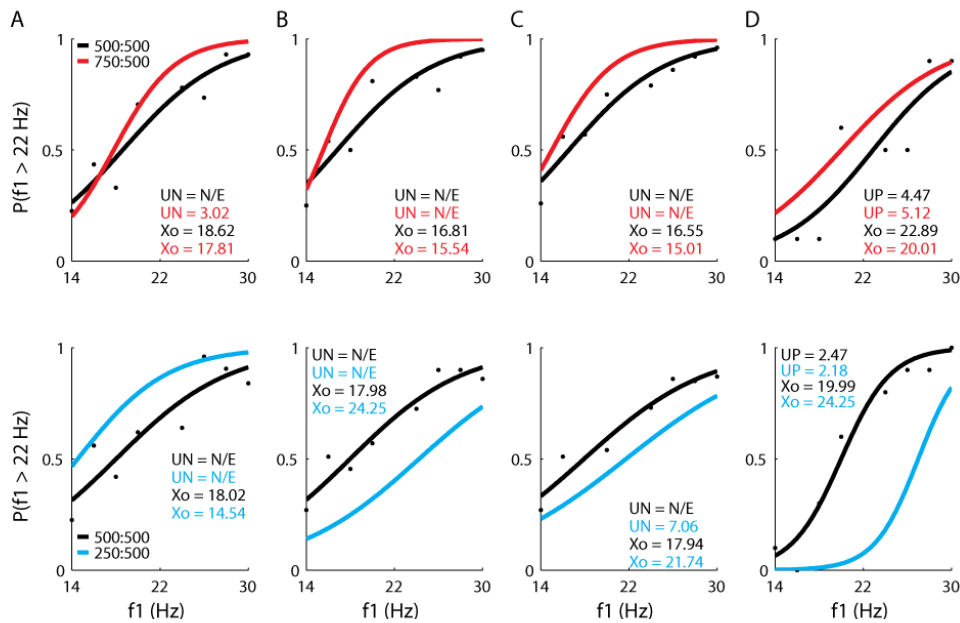


Figura A2. Desempeños neurométricos de la misma neurona mostrada en la fig. A1, durante la comparación de frecuencias (f_1 , f_2). **(a)** Desempeño neurométrico durante una primera ronda de pares de frecuencias (panel superior), en donde la duración del f_1 fue de 500 ms (puntos y ajuste sigmoideal en color negro) ó de 750 ms (puntos y ajuste sigmoideal en color rojo), y durante una segunda ronda (panel inferior), en donde la duración del f_1 fue de 500 ms (puntos y ajuste sigmoideal en color negro) ó de 250 ms (puntos y ajuste sigmoideal en color azul); duración de $f_2 = 500$ ms en ambas rondas. **(b)** Igual que en **(a)**, pero al estimar los desempeños neurométricos con los valores de tasa/conteo de espigas por ponderación escalonada (ver fig. A1b). **(c)** Desempeños neurométricos estimados con la tasa/conteo de espigas ponderada por caída exponencial (ver fig. A1c). **(d)** Desempeños obtenidos por el animal durante el registro de esta neurona. $P(f_1 > 22 \text{ Hz})$, probabilidad de que la neurona (o el mono) determine que f_1 fue mayor que 22 Hz; Hz, ciclos/s; UN, umbral neurométrico; UP, umbral psicométrico; Xo, frecuencia del estímulo en la que $P(f_1 > 22 \text{ Hz}) = 0.5$; N/E, umbral no estimable.

sesgos psicométricos (Fig. A2d), tanto en la duración de 750:500 ms como en la de 250:500 ms. Aunque varios de los umbrales de discriminación no se pudieron estimar en estas curvas de desempeño neuronal, es claro que una mayor ponderación de las espigas al inicio del f_1 induce sesgos neurométricos en el mismo sentido que los sesgos psicométricos, dependiendo de la duración del f_1 . Un resultado similar se podría encontrar al realizar este mismo ejercicio matemático durante el cálculo de la tasa/conteo de ráfagas, previa determinación de las mismas con base en las espigas de la neurona (ver información suplementaria del artículo, incluida en la sección de **Métodos**).

11. Bibliografía.

Abeles, M. (1991). *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex* (Cambridge University Press).

Adrian, E.D. (1926). The impulses produced by sensory nerve endings: Part I. *J. Physiol.* *61*, 49–72.

Adrian, E.D. (1934). *The Basis of Sensation: The Action of the Sense Organs.* (Christophers (printed by Lowe and Brydone)).

Adrian, E.D., and Zotterman, Y. (1926). The impulses produced by sensory nerve-endings: Part II. The response of a Single End-Organ. *J. Physiol.* *61*, 151–171.

Ahissar, E., Sosnik, R., and Haidarliu, S. (2000). Transformation from temporal to rate coding in a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* *406*, 302–306.

Ahissar, M., Ahissar, E., Bergman, H., and Vaadia, E. (1992). Encoding of sound-source location and movement: activity of single neurons and interactions between adjacent neurons in the monkey auditory cortex. *J. Neurophysiol.* *67*, 203–215.

Barlow, H.B. (1972). Single units and sensation: a neuron doctrine for perceptual psychology? *Perception* *1*, 371–394.

Bendor, D., and Wang, X. (2007). Differential neural coding of acoustic flutter within primate auditory cortex. *Nat. Neurosci.* *10*, 763–771.

Bendor, D., and Wang, X. (2010). Neural coding of periodicity in marmoset auditory cortex. *J. Neurophysiol.* *103*, 1809–1822.

Bialek, W., Rieke, F., de Ruyter van Steveninck, R.R., and Warland, D. (1991). Reading a neural code. *Science* *252*, 1854–1857.

Bizley, J.K., and Walker, K.M.M. (2010). Sensitivity and selectivity of neurons in auditory cortex to the pitch, timbre, and location of sounds. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* *16*, 453–469.

Bizley, J.K., Walker, K.M.M., King, A.J., and Schnupp, J.W.H. (2010). Neural ensemble codes for stimulus periodicity in auditory cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *30*, 5078–5091.

Blake, D.T., Hsiao, S.S., and Johnson, K.O. (1997). Neural coding mechanisms in tactile pattern recognition: the relative contributions of slowly and rapidly adapting mechanoreceptors to perceived roughness. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 7480–7489.

Branco, T., and Häusser, M. (2011). Synaptic integration gradients in single cortical pyramidal cell dendrites. *Neuron* 69, 885–892.

Britten, K.H., Shadlen, M.N., Newsome, W.T., and Movshon, J.A. (1992). The analysis of visual motion: a comparison of neuronal and psychophysical performance. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 12, 4745–4765.

Britten, K.H., Newsome, W.T., Shadlen, M.N., Celebrini, S., and Movshon, J.A. (1996). A relationship between behavioral choice and the visual responses of neurons in macaque MT. *Vis. Neurosci.* 13, 87–100.

Brodman, K. (1909). *Brodman's: Localisation in the Cerebral Cortex* (Springer).

Brody, C.D., Hernández, A., Zainos, A., and Romo, R. (2003). Timing and neural encoding of somatosensory parametric working memory in macaque prefrontal cortex. *Cereb. Cortex New York N* 1991 13, 1196–1207.

Buracas, G.T., Zador, A.M., DeWeese, M.R., and Albright, T.D. (1998). Efficient discrimination of temporal patterns by motion-sensitive neurons in primate visual cortex. *Neuron* 20, 959–969.

Camarillo, L., Luna, R., Nácher, V., and Romo, R. (2012). Coding perceptual discrimination in the somatosensory thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 21093–21098.

Carandini, M. (2000). Visual cortex: Fatigue and adaptation. *Curr. Biol. CB* 10, R605–607.

Cariani, P.A., and Delgutte, B. (1996a). Neural correlates of the pitch of complex tones. II. Pitch shift, pitch ambiguity, phase invariance, pitch circularity, rate pitch, and the dominance region for pitch. *J. Neurophysiol.* 76, 1717–1734.

Cariani, P.A., and Delgutte, B. (1996b). Neural correlates of the pitch of complex tones. I. Pitch and pitch salience. *J. Neurophysiol.* 76, 1698–1716.

Cattaneo, A., Maffei, L., and Morrone, C. (1981). Two firing patterns in the discharge of complex cells encoding different attributes of the visual stimulus. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 43, 115–118.

Cavada, C., and Goldman-Rakic, P.S. (1989). Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *J. Comp. Neurol.* 287, 393–421.

Churchland, M.M., Yu, B.M., Cunningham, J.P., Sugrue, L.P., Cohen, M.R., Corrado, G.S., Newsome, W.T., Clark, A.M., Hosseini, P., Scott, B.B., et al. (2010). Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nat. Neurosci.* 13, 369–378.

- Cohen, M.R., and Maunsell, J.H.R. (2009). Attention improves performance primarily by reducing interneuronal correlations. *Nat. Neurosci.* *12*, 1594–1600.
- Cohen, M.R., and Maunsell, J.H.R. (2011). Using neuronal populations to study the mechanisms underlying spatial and feature attention. *Neuron* *70*, 1192–1204.
- Collins, D.F., Refshauge, K.M., Todd, G., and Gandevia, S.C. (2005). Cutaneous receptors contribute to kinesthesia at the index finger, elbow, and knee. *J. Neurophysiol.* *94*, 1699–1706.
- Connor, C.E., Hsiao, S.S., Phillips, J.R., and Johnson, K.O. (1990). Tactile roughness: neural codes that account for psychophysical magnitude estimates. *J. Neurosci.* *10*, 3823–3836.
- Connors, B.W., and Gutnick, M.J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends Neurosci.* *13*, 99–104.
- Darian-Smith, I. (1982). Touch in primates. *Annu. Rev. Psychol.* *33*, 155–194.
- Darian-Smith, I. (1984). The sense of touch: performance and peripheral neural processes. In *The Nervous System*, (USA: Oxford University Press, USA), pp. 739–788.
- Darian-Smith, C., Darian-Smith, I., Burman, K., and Ratcliffe, N. (1993). Ipsilateral cortical projections to areas 3a, 3b, and 4 in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* *335*, 200–213.
- Darian-Smith, I., Sugitani, M., Heywood, J., Karita, K., and Goodwin, A. (1982). Touching textured surfaces: cells in somatosensory cortex respond both to finger movement and to surface features. *Science* *218*, 906–909.
- deCharms, R.C. (1998). Information coding in the cortex by independent or coordinated populations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *95*, 15166–15168.
- deCharms, R.C., and Zador, A. (2000). Neural representation and the cortical code. *Annu. Rev. Neurosci.* *23*, 613–647.
- deCharms, R.C., Blake, D.T., and Merzenich, M.M. (1998). Optimizing sound features for cortical neurons. *Science* *280*, 1439–1443.
- Delmas, P., Hao, J., and Rodat-Despoix, L. (2011). Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat. Rev. Neurosci.* *12*, 139–153.
- DiCarlo, J.J., Johnson, K.O., and Hsiao, S.S. (1998). Structure of receptive fields in area 3b of primary somatosensory cortex in the alert monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *18*, 2626–2645.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., and Traynelis, S.F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol. Rev.* *51*, 7–61.

- Edin, B.B., and Johansson, N. (1995). Skin strain patterns provide kinaesthetic information to the human central nervous system. *J. Physiol.* *487* (Pt 1), 243–251.
- Eggermont, J.J. (1998). Is there a neural code? *Neurosci. Biobehav. Rev.* *22*, 355–370.
- Eggermont, J.J., and Mossop, J.E. (1998). Azimuth coding in primary auditory cortex of the cat. I. Spike synchrony versus spike count representations. *J. Neurophysiol.* *80*, 2133–2150.
- Fechner, G.T. (1860). *Elemente der Psychophysik* (BoD – Books on Demand).
- Freiwald, W.A., Tsao, D.Y., and Livingstone, M.S. (2009). A face feature space in the macaque temporal lobe. *Nat. Neurosci.* *12*, 1187–1196.
- Friedman, D.P., and Jones, E.G. (1981). Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J. Neurophysiol.* *45*, 59–85.
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E., and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* *291*, 1560–1563.
- Geisler, W.S., Albrecht, D.G., Salvi, R.J., and Saunders, S.S. (1991). Discrimination performance of single neurons: rate and temporal-pattern information. *J. Neurophysiol.* *66*, 334–362.
- Georgopoulos, A.P., Schwartz, A.B., and Kettner, R.E. (1986). Neuronal population coding of movement direction. *Science* *233*, 1416–1419.
- Goldstein, E.B. (2013). *Sensation and Perception* (Cengage Learning).
- Green, D., and Luce, R.D. (1974). Variability of magnitude estimates: A timing theory analysis. *Percept. Psychophys.* *15*, 291–300.
- Green, D.M., and Swets, J.A. (1966). *Signal detection theory and psychophysics* (Wiley).
- Haegens, S., Nácher, V., Hernández, A., Luna, R., Jensen, O., and Romo, R. (2011a). Beta oscillations in the monkey sensorimotor network reflect somatosensory decision making. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *108*, 10708–10713.
- Haegens, S., Nácher, V., Luna, R., Romo, R., and Jensen, O. (2011b). α -Oscillations in the monkey sensorimotor network influence discrimination performance by rhythmical inhibition of neuronal spiking. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *108*, 19377–19382.
- Hartline, H.K. (1948). Retinal action potentials of photoreceptor cells and the discharge of nerve impulses in their axones. *Am. J. Med. Sci.* *215*, 714.
- Heil, P. (2004). First-spike latency of auditory neurons revisited. *Curr. Opin. Neurobiol.* *14*, 461–467.
- Henze, D.A., Wittner, L., and Buzsáki, G. (2002). Single granule cells reliably discharge targets in the hippocampal CA3 network in vivo. *Nat. Neurosci.* *5*, 790–795.

- Hernández, A., Salinas, E., García, R., and Romo, R. (1997). Discrimination in the sense of flutter: new psychophysical measurements in monkeys. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *17*, 6391–6400.
- Hernández, A., Zainos, A., and Romo, R. (2000). Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *97*, 6191–6196.
- Hernández, A., Zainos, A., and Romo, R. (2002). Temporal evolution of a decision-making process in medial premotor cortex. *Neuron* *33*, 959–972.
- Hernández, A., Nácher, V., Luna, R., Alvarez, M., Zainos, A., Cordero, S., Camarillo, L., Vázquez, Y., Lemus, L., and Romo, R. (2008). Procedure for recording the simultaneous activity of single neurons distributed across cortical areas during sensory discrimination. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *105*, 16785–16790.
- Hernández, A., Nácher, V., Luna, R., Zainos, A., Lemus, L., Alvarez, M., Vázquez, Y., Camarillo, L., and Romo, R. (2010). Decoding a perceptual decision process across cortex. *Neuron* *66*, 300–314.
- Hille, B. (1978). Ionic channels in excitable membranes. Current problems and biophysical approaches. *Biophys. J.* *22*, 283–294.
- Hochberg, J. (1984). Perception. In *The Nervous System*, (USA: Oxford University Press, USA), pp. 75–102.
- Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (1959). Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J. Physiol.* *148*, 574–591.
- Hubel, D.H., and Wiesel, T.N. (1968). Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol.* *195*, 215–243.
- Hung, C.P., Kreiman, G., Poggio, T., and DiCarlo, J.J. (2005). Fast readout of object identity from macaque inferior temporal cortex. *Science* *310*, 863–866.
- Hyvarinen, J., Sakata, H., Talbot, W.H., and Mountcastle, V.B. (1968). Neuronal coding by cortical cells of the frequency of oscillating peripheral stimuli. *Science* *162*, 1130–1132.
- Iwamura, Y., Iriki, A., and Tanaka, M. (1994). Bilateral hand representation in the postcentral somatosensory cortex. *Nature* *369*, 554–556.
- Johansson, R.S., and Birznieks, I. (2004). First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat. Neurosci.* *7*, 170–177.
- Johansson, R.S., and Vallbo, A.B. (1979). Tactile sensibility in the human hand: relative and absolute densities of four types of mechanoreceptive units in glabrous skin. *J. Physiol.* *286*, 283–300.
- Johnson, K.O. (2000). Neural coding. *Neuron* *26*, 563–566.

- Johnson, K.O. (2001). The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr. Opin. Neurobiol.* *11*, 455–461.
- Johnson, K.O., Hsiao, S.S., and Yoshioka, T. (2002). Neural coding and the basic law of psychophysics. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* *8*, 111–121.
- Jones, E.G. (1975). Lamination and differential distribution of thalamic afferents within the sensory-motor cortex of the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* *160*, 167–203.
- Jones, E.G. (1983). Distribution patterns of individual medial lemniscal axons in the ventrobasal complex of the monkey thalamus. *J. Comp. Neurol.* *215*, 1–16.
- Jones, E.G. (1998). Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience* *85*, 331–345.
- Jones, E.G., and Friedman, D.P. (1982). Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophysiol.* *48*, 521–544.
- Jones, E.G., and Powell, T.P. (1969). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. I. Ipsilateral cortical connexions. *Brain J. Neurol.* *92*, 477–502.
- Jones, E.G., Coulter, J.D., and Hendry, S.H. (1978). Intracortical connectivity of architectonic fields in the somatic sensory, motor and parietal cortex of monkeys. *J. Comp. Neurol.* *181*, 291–347.
- Jones, E.G., Friedman, D.P., and Hendry, S.H. (1982). Thalamic basis of place- and modality-specific columns in monkey somatosensory cortex: a correlative anatomical and physiological study. *J. Neurophysiol.* *48*, 545–568.
- Jung, R. (1984). Sensory research in historical perspective: some philosophical foundations of perception. In *The Nervous System*, (USA: Oxford University Press, USA), pp. 1–74.
- Kaas, J.H., and Collins, C.E. (2001). The organization of sensory cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* *11*, 498–504.
- Kaas, J.H., Nelson, R.J., Sur, M., Lin, C.S., and Merzenich, M.M. (1979). Multiple representations of the body within the primary somatosensory cortex of primates. *Science* *204*, 521–523.
- Kaas, J.H., Nelson, R.J., Sur, M., Dykes, R.W., and Merzenich, M.M. (1984). The somatotopic organization of the ventroposterior thalamus of the squirrel monkey, *Saimiri sciureus*. *J. Comp. Neurol.* *226*, 111–140.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., and Hudspeth, A.J. (2012). *Principles of Neural Science, Fifth Edition* (McGraw Hill Professional).

- Kant, I., Guyer, P., and Wood, A.W. (1998). *Critique of Pure Reason* (Cambridge University Press).
- Kepecs, A., Wang, X.-J., and Lisman, J. (2002). Bursting neurons signal input slope. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 9053–9062.
- Kingdom, F.A.A., and Prins, N. (2009). *Psychophysics: A Practical Introduction* (Academic Press).
- Kohl, M.M., and Paulsen, O. (2010). The roles of GABAB receptors in cortical network activity. *Adv. Pharmacol. San Diego Calif* 58, 205–229.
- Kohn, A., and Movshon, J.A. (2003). Neuronal adaptation to visual motion in area MT of the macaque. *Neuron* 39, 681–691.
- Krahe, R., and Gabbiani, F. (2004). Burst firing in sensory systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 13–23.
- Kreiman, G. (2004). Neural coding: computational and biophysical perspectives. *Phys. Life Rev.* 1, 71–102.
- De Lafuente, V., and Romo, R. (2005). Neuronal correlates of subjective sensory experience. *Nat. Neurosci.* 8, 1698–1703.
- De Lafuente, V., and Romo, R. (2006). Neural correlate of subjective sensory experience gradually builds up across cortical areas. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 14266–14271.
- LaMotte, R.H., and Mountcastle, V.B. (1975). Capacities of humans and monkeys to discriminate vibratory stimuli of different frequency and amplitude: a correlation between neural events and psychological measurements. *J. Neurophysiol.* 38, 539–559.
- Leibniz, G.W.F. von (1989). *Philosophical Essays* (Hackett Publishing).
- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., Nácher, V., and Romo, R. (2007). Neural correlates of a postponed decision report. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 17174–17179.
- Lemus, L., Hernández, A., Luna, R., Zainos, A., and Romo, R. (2010). Do sensory cortices process more than one sensory modality during perceptual judgments? *Neuron* 67, 335–348.
- Lisman, J.E. (1997). Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends Neurosci.* 20, 38–43.
- Luna, R., Hernández, A., Brody, C.D., and Romo, R. (2005). Neural codes for perceptual discrimination in primary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 8, 1210–1219.

- Macefield, V.G., Häger-Ross, C., and Johansson, R.S. (1996). Control of grip force during restraint of an object held between finger and thumb: responses of cutaneous afferents from the digits. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 108, 155–171.
- Mann, E.O., Kohl, M.M., and Paulsen, O. (2009). Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 29, 7513–7518.
- Martinez-Conde, S., Macknik, S.L., and Hubel, D.H. (2002). The function of bursts of spikes during visual fixation in the awake primate lateral geniculate nucleus and primary visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 13920–13925.
- Merchant, H., Zainos, A., Hernández, A., Salinas, E., and Romo, R. (1997). Functional properties of primate putamen neurons during the categorization of tactile stimuli. *J. Neurophysiol.* 77, 1132–1154.
- Merzenich, M.M., Kaas, J.H., Sur, M., and Lin, C.S. (1978). Double representation of the body surface within cytoarchitectonic areas 3b and 1 in “SI” in the owl monkey (*Aotus trivirgatus*). *J. Comp. Neurol.* 181, 41–73.
- Mountcastle, V.B. (1984). Central nervous mechanisms in mechanoreceptive sensibility. In *The Nervous System*, (USA: Oxford University Press, USA), pp. 789–878.
- Mountcastle, V.B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain J. Neurol.* 120 (Pt 4), 701–722.
- Mountcastle, V.B. (1998). *Perceptual Neuroscience: The Cerebral Cortex* (Harvard University Press).
- Mountcastle, V.B. (2005). *The Sensory Hand: Neural Mechanisms of Somatic Sensation* (Harvard University Press).
- Mountcastle, V.B., Davies, P.W., and Berman, A.L. (1957). Response properties of neurons of cat’s somatic sensory cortex to peripheral stimuli. *J. Neurophysiol.* 20, 374–407.
- Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Darian-Smith, I., and Kornhuber, H.H. (1967). Neural basis of the sense of flutter-vibration. *Science* 155, 597–600.
- Mountcastle, V.B., Talbot, W.H., Sakata, H., and Hyvärinen, J. (1969). Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *J. Neurophysiol.* 32, 452–484.
- Mountcastle, V.B., Steinmetz, M.A., and Romo, R. (1990). Frequency discrimination in the sense of flutter: psychophysical measurements correlated with postcentral events in behaving monkeys. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 10, 3032–3044.
- Müller, J. (1840). *Hanbuch Der Physiologie Des Menschen* (Germany: Verlag Von J. Hölscher).

- Murray, D.J. (2010). A perspective for viewing the history of psychophysics. *Behav. Brain Sci.* *16*, 115.
- Nelson, R.J., and Kaas, J.H. (1981). Connections of the ventroposterior nucleus of the thalamus with the body surface representations in cortical areas 3b and 1 of the cynomolgus macaque, (*Macaca fascicularis*). *J. Comp. Neurol.* *199*, 29–64.
- Nowak, L.G., Azouz, R., Sanchez-Vives, M.V., Gray, C.M., and McCormick, D.A. (2003). Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. *J. Neurophysiol.* *89*, 1541–1566.
- Ochoa, J., and Torebjörk, E. (1983). Sensations evoked by intraneural microstimulation of single mechanoreceptor units innervating the human hand. *J. Physiol.* *342*, 633–654.
- Parker, A.J., and Newsome, W.T. (1998). Sense and the single neuron: probing the physiology of perception. *Annu. Rev. Neurosci.* *21*, 227–277.
- Pashler, H.E. (2002). *Stevens' handbook of experimental psychology* (New York: John Wiley & Sons).
- Perlmutter, S.I., Maier, M.A., and Fetz, E.E. (1998). Activity of spinal interneurons and their effects on forearm muscles during voluntary wrist movements in the monkey. *J. Neurophysiol.* *80*, 2475–2494.
- Phillips, J.R., and Johnson, K.O. (1981). Tactile spatial resolution. II. Neural representation of Bars, edges, and gratings in monkey primary afferents. *J. Neurophysiol.* *46*, 1192–1203.
- Phillips, J.R., Johnson, K.O., and Hsiao, S.S. (1988). Spatial pattern representation and transformation in monkey somatosensory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *85*, 1317–1321.
- Plateau, J. (1872). Sur la mesure des sensations physiques et sur la loi qui lie l'intensité de ces sensations à l'intensité de la cause excitante. *Bull. Acad. R. Belg.* *2*, 33.
- Poggio, G.F., and Mountcastle, V.B. (1963). The functional properties of ventrobasal thalamic neurons studied in unanesthetized monkeys. *J. Neurophysiol.* *26*, 775–806.
- Pons, T.P., and Kaas, J.H. (1986). Corticocortical connections of area 2 of somatosensory cortex in macaque monkeys: a correlative anatomical and electrophysiological study. *J. Comp. Neurol.* *248*, 313–335.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Cusick, C.G., and Kaas, J.H. (1985). The somatotopic organization of area 2 in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* *241*, 445–466.
- Pons, T.P., Garraghty, P.E., Friedman, D.P., and Mishkin, M. (1987). Physiological evidence for serial processing in somatosensory cortex. *Science* *237*, 417–420.

- Pons, T.P., Garraghty, P.E., and Mishkin, M. (1992). Serial and parallel processing of tactual information in somatosensory cortex of rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* *68*, 518–527.
- Powell, T.P., and Mountcastle, V.B. (1959a). Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* *105*, 133–162.
- Powell, T.P., and Mountcastle, V.B. (1959b). The cytoarchitecture of the postcentral gyrus of the monkey *Macaca mulatta*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* *105*, 108–131.
- Quiroga, R.Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., and Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* *435*, 1102–1107.
- Rasmussen, T., and Penfield, W. (1947). The human sensorimotor cortex as studied by electrical stimulation. *Fed. Proc.* *6*, 184.
- Reinagel, P., Godwin, D., Sherman, S.M., and Koch, C. (1999). Encoding of visual information by LGN bursts. *J. Neurophysiol.* *81*, 2558–2569.
- Richmond, B.J., Optican, L.M., and Spitzer, H. (1990). Temporal encoding of two-dimensional patterns by single units in primate primary visual cortex. I. Stimulus-response relations. *J. Neurophysiol.* *64*, 351–369.
- Rieke, F., Warland, D., De Ruyter van Stevenick, R.R., and Bialek, W. (1997). *Spikes: Exploring the Neural Code* (Cambridge, Mass.: MIT Press).
- Roelfsema, P.R., Engel, A.K., König, P., and Singer, W. (1997). Visuomotor integration is associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* *385*, 157–161.
- Romo, R., and de Lafuente, V. (2013). Conversion of sensory signals into perceptual decisions. *Prog. Neurobiol.* *103*, 41–75.
- Romo, R., and Salinas, E. (1999). Sensing and deciding in the somatosensory system. *Curr. Opin. Neurobiol.* *9*, 487–493.
- Romo, R., and Salinas, E. (2001). Touch and go: decision-making mechanisms in somatosensation. *Annu. Rev. Neurosci.* *24*, 107–137.
- Romo, R., and Salinas, E. (2003). Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making. *Nat. Rev. Neurosci.* *4*, 203–218.
- Romo, R., and Schultz, W. (1992). Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. III. Neuronal activity in the supplementary motor area. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *91*, 396–407.
- Romo, R., Ruiz, S., Crespo, P., Zainos, A., and Merchant, H. (1993). Representation of tactile signals in primate supplementary motor area. *J. Neurophysiol.* *70*, 2690–2694.

- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., and Salinas, E. (1998). Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392, 387–390.
- Romo, R., Brody, C.D., Hernández, A., and Lemus, L. (1999). Neuronal correlates of parametric working memory in the prefrontal cortex. *Nature* 399, 470–473.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Brody, C.D., and Lemus, L. (2000). Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* 26, 273–278.
- Romo, R., Hernández, A., Salinas, E., Brody, C.D., Zainos, A., Lemus, L., de Lafuente, V., and Luna, R. (2002a). From sensation to action. *Behav. Brain Res.* 135, 105–118.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., Lemus, L., and Brody, C.D. (2002b). Neuronal correlates of decision-making in secondary somatosensory cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 1217–1225.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., and Salinas, E. (2003). Correlated neuronal discharges that increase coding efficiency during perceptual discrimination. *Neuron* 38, 649–657.
- Romo, R., Hernández, A., and Zainos, A. (2004). Neuronal correlates of a perceptual decision in ventral premotor cortex. *Neuron* 41, 165–173.
- Romo, R., Lemus, L., and de Lafuente, V. (2012). Sense, memory, and decision-making in the somatosensory cortical network. *Curr. Opin. Neurobiol.* 22, 914–919.
- Ruiz, S., Crespo, P., and Romo, R. (1995). Representation of moving tactile stimuli in the somatic sensory cortex of awake monkeys. *J. Neurophysiol.* 73, 525–537.
- De Ruyter van Steveninck, R.R., Lewen, G.D., Strong, S.P., Koberle, R., and Bialek, W. (1997). Reproducibility and variability in neural spike trains. *Science* 275, 1805–1808.
- Sakmann, B., and Neher, E. (2009). *Single-channel Recording* (Springer).
- Salinas, E., and Romo, R. (1998). Conversion of sensory signals into motor commands in primary motor cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 18, 499–511.
- Salinas, E., Hernandez, A., Zainos, A., and Romo, R. (2000). Periodicity and firing rate as candidate neural codes for the frequency of vibrotactile stimuli. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 20, 5503–5515.
- Salzman, C.D., Britten, K.H., and Newsome, W.T. (1990). Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. *Nature* 346, 174–177.
- Shadlen, M.N., and Newsome, W.T. (1994). Noise, neural codes and cortical organization. *Curr. Opin. Neurobiol.* 4, 569–579.

- Shadlen, M.N., and Newsome, W.T. (1998). The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *18*, 3870–3896.
- Shanks, M.F., Pearson, R.C., and Powell, T.P. (1985). The ipsilateral cortico-cortical connexions between the cytoarchitectonic subdivisions of the primary somatic sensory cortex in the monkey. *Brain Res.* *356*, 67–88.
- Sinclair, R.J., and Burton, H. (1993). Neuronal activity in the second somatosensory cortex of monkeys (*Macaca mulatta*) during active touch of gratings. *J. Neurophysiol.* *70*, 331–350.
- Softky, W.R., and Koch, C. (1993). The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *13*, 334–350.
- Stanley, G.B. (2013). Reading and writing the neural code. *Nat. Neurosci.* *16*, 259–263.
- Steinmetz, P.N., Roy, A., Fitzgerald, P.J., Hsiao, S.S., Johnson, K.O., and Niebur, E. (2000). Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* *404*, 187–190.
- Stevens, S.S. (1953). On the brightness of light and loudness of sound. In: NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES: Abstracts of Papers Presented at the Autumn Meeting, November 9-11, 1953 Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts. *Science* *118*, 567–578.
- Stevens, S.S. (1961). To Honor Fechner and Repeal His Law: A power function, not a log function, describes the operating characteristic of a sensory system. *Science* *133*, 80–86.
- Stevens, C.F., and Zador, A.M. (1998). Input synchrony and the irregular firing of cortical neurons. *Nat. Neurosci.* *1*, 210–217.
- Stevens, S.S., and Stevens, G. (1975). *Psychophysics: Introduction to Its Perceptual, Neural, and Social Prospects* (New Brunswick, U.S.A.: Transaction Publishers).
- Sur, M., Nelson, R.J., and Kaas, J.H. (1978). The representation of the body surface in somatosensory area I of the grey squirrel. *J. Comp. Neurol.* *179*, 425–449.
- Sur, M., Wall, J.T., and Kaas, J.H. (1984). Modular distribution of neurons with slowly adapting and rapidly adapting responses in area 3b of somatosensory cortex in monkeys. *J. Neurophysiol.* *51*, 724–744.
- Talbot, W.H., Darian-Smith, I., Kornhuber, H.H., and Mountcastle, V.B. (1968). The sense of flutter-vibration: comparison of the human capacity with response patterns of mechanoreceptive afferents from the monkey hand. *J. Neurophysiol.* *31*, 301–334.
- Theunissen, F.E. (2003). From synchrony to sparseness. *Trends Neurosci.* *26*, 61–64.

- Tramo, M.J., Cariani, P.A., Koh, C.K., Makris, N., and Braidá, L.D. (2005). Neurophysiology and neuroanatomy of pitch perception: auditory cortex. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1060*, 148–174.
- Vallbo, A.B., and Johansson, R.S. (1984). Properties of cutaneous mechanoreceptors in the human hand related to touch sensation. *Hum. Neurobiol.* *3*, 3–14.
- Vázquez, Y., Zainos, A., Alvarez, M., Salinas, E., and Romo, R. (2012). Neural coding and perceptual detection in the primate somatosensory thalamus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* *109*, 15006–15011.
- Vázquez, Y., Salinas, E., and Romo, R. (2013). Transformation of the neural code for tactile detection from thalamus to cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*
- Vogt, B.A., and Pandya, D.N. (1978). Cortico-cortical connections of somatic sensory cortex (areas 3, 1 and 2) in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* *177*, 179–191.
- Weber, E.H. (1996). *E.H. Weber on the Tactile Senses* (Hove: Erlbaum (UK) Taylor & Francis).
- Werner, G. (1980). The study of sensation in physiology: psychophysical neurophysiologic correlations. In *Medical Physiology*, (USA: Mosby), pp. 605–628.
- Werner, G., and Mountcastle, V.B. (1963). The variability of central neural activity in a sensory system, and its implications for the central reflection of sensory events. *J. Neurophysiol.* *26*, 958–977.
- Werner, G., and Mountcastle, V.B. (1965). Neural activity in mechanoreceptive cutaneous afferents: stimulus-response relations, weber functions, and information transmission. *J. Neurophysiol.* *28*, 359–397.
- Wolfe, J., Houweling, A.R., and Brecht, M. (2010). Sparse and powerful cortical spikes. *Curr. Opin. Neurobiol.* *20*, 306–312.
- Yoshioka, T., Gibb, B., Dorsch, A.K., Hsiao, S.S., and Johnson, K.O. (2001). Neural coding mechanisms underlying perceived roughness of finely textured surfaces. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* *21*, 6905–6916.
- Zainos, A., Merchant, H., Hernández, A., Salinas, E., and Romo, R. (1997). Role of primary somatic sensory cortex in the categorization of tactile stimuli: effects of lesions. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* *115*, 357–360.