

# Neuronal basis of auditory adaptation and temporal discrimination in the auditory cortex of the awake freely moving rat

Juan Manuel Abolafia Moya

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Programa de Doctorado en Biomedicina

Área: Neurociencias

Línea de investigación: Neurofisiología y computación en sistemas corticales.

***BASES NEURONALES DE LA  
ADAPTACIÓN AUDITIVA Y LA  
DISCRIMINACIÓN TEMPORAL EN LA  
CORTEZA AUDITIVA DE LA RATA  
DESPIERTA EN MOVIMIENTO.***



Institut d'investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer - IDIBAPS

Área: Neurociencias clínicas y experimentales

Grupo: Neurociencia de Sistemas



Facultad de Medicina

Doctorando: Juan Manuel Abolafia Moya

Directora de tesis: Dra. María Victoria Sanchez-Vives

Noviembre 2010

## INTRODUCCIÓN

La adaptación que ocurre en el sistema auditivo es un fenómeno que todos experimentamos cuando dejamos de oír sonidos irrelevantes, constantes o incluso molestos. La adaptación para sonidos conocidos aumenta también la sensibilidad y la percepción para estímulos nuevos o poco conocidos. Por tanto, la similitud entre la historia previa de estimulación y la subsiguiente también puede influenciar la adaptación. La adaptación a la estimulación repetida es un fenómeno que se ha visto en diferentes modalidades sensoriales o especies de animales. El curso temporal de la adaptación en corteza auditiva primaria (A1) se ha estudiado principalmente en intervalos entre estímulos muy rápidos (<400ms) y diferentes mecanismos han sido sugeridos (inhibición sináptica, desbalance excitación-inhibición, inhibición lateral, disminución de la excitación, o inhibición aumentada), aunque los mecanismos intrínsecos neuronales casi no han sido considerados. Por otro lado, numerosos estudios han mostrado el efecto que tiene la anestesia sobre la excitabilidad cortical, pudiendo, por tanto, afectar al estudio de la adaptación. Por último, la adaptación podría estar influenciada por estructuras subcorticales (como el colículo inferior o el tálamo) aunque la influencia intracortical también se ha demostrado. El primer estudio presentado en este trabajo tiene como objetivo caracterizar, en la rata despierta en movimiento, el curso temporal de la adaptación auditiva en las neuronas únicas de A1 aisladas con tetrodos. Con este propósito, se estudió cómo el intervalo entre estímulos, la duración o la intensidad de la estimulación previa afectaba a la amplitud de respuesta y su latencia de respuesta. También se estudió el curso temporal durante la estimulación sostenida y el fenómeno de la postadaptación.

La comprensión de cómo la actividad neuronal codifica la información sensorial sigue siendo una cuestión fundamental en el campo de la atención auditiva. Así, la codificación de la información temporal es un aspecto clave en A1. El análisis de la "información mutua" de la respuesta neuronal nos permite cuantificar el contenido de la información de la actividad neuronal. Por otro lado, la variabilidad de la respuesta neuronal podría ser un parámetro clave para la codificación de los estímulos relevantes durante una tarea. También, la respuesta neuronal sostenida se ha sugerido que podría aportar información adicional en el animal en comportamiento. Hasta el momento, se desconoce cómo las neuronas únicas de A1 codifican la categoría temporal de los

estímulos auditivos. Con este objetivo se registró la actividad de neuronas únicas en A1, por medio de tetrodos, en el animal en comportamiento. Las ratas debían discriminar si dos sonidos idénticos estaban separados por 150 o 300 ms y se ha estudiado el contenido de la información, la variabilidad y las respuestas post-estímulo de la actividad neuronal en el estado atento y el pasivo del animal.

## OBJETIVOS

1. Determinar el curso temporal de la adaptación auditiva en neuronas únicas de la corteza auditiva del animal despierto en movimiento.
  - 1.1. Determinar cómo el intervalo entre estímulos, la duración y la intensidad de la historia previa de estimulación afectan a la amplitud de respuesta y los aspectos temporales de las respuestas neuronales subsiguientes.
  - 1.2. Caracterizar la postadaptación como resultado del fenómeno de adaptación.
  - 1.3. Caracterizar los patrones de adaptación neuronal durante la estimulación auditiva sostenida en el animal pasivo y atento.
2. Esclarecer cómo la actividad de neuronas únicas codifica la información temporal en la corteza auditiva del animal en comportamiento.
  - 2.1. Cuantificar el contenido de la información de la respuesta de neuronas únicas durante una tarea de discriminación temporal
  - 2.2. Analizar cómo la variabilidad de la respuesta neuronal está afectada por las demandas atencionales.
  - 2.3. Explorar cómo las respuestas sostenidas posteriores a los estímulos están moduladas por las demandas atencionales.

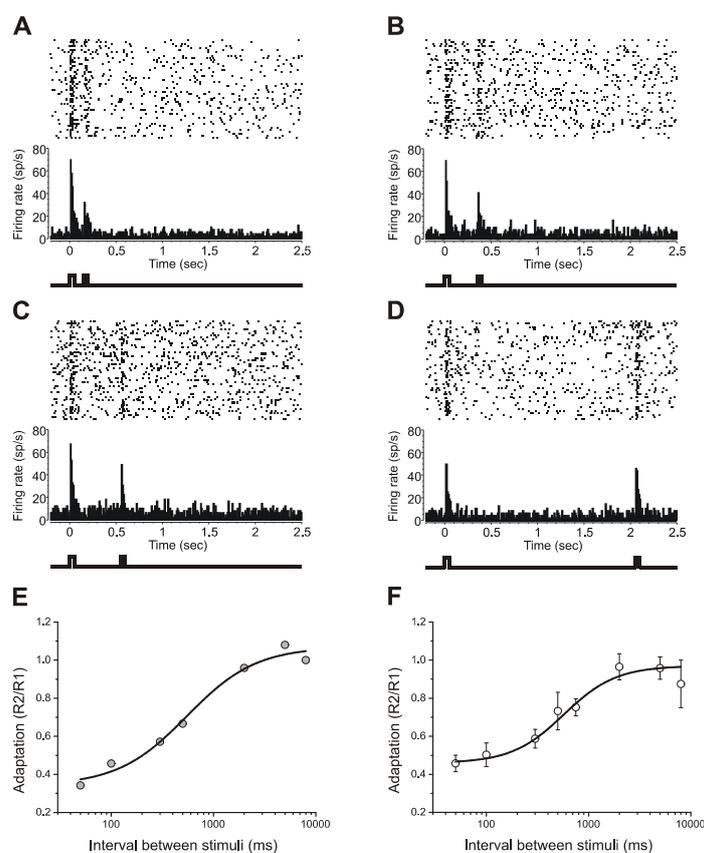
## RESULTADOS

### *ADAPTACIÓN DE LA RESPUESTA NEURONAL EN EL ANIMAL DESPIERTO*

Con el objetivo de estudiar la adaptación neuronal se han incluido registros de 76 neuronas de corteza auditiva primaria de la rata despierta en movimiento.

#### *Intervalo entre estímulos y adaptación*

Las respuestas auditivas a pares de sonidos idénticos (50 ms; ruido blanco) separados por intervalos de 50 ms a 5 s han sido registradas para un total de 54 neuronas que han mostrado respuesta (Figura 1). Después de promediar la respuesta de 50-100 ensayos de estimulación para cada intervalo hemos observado que la mayoría de las neuronas (83.3%) mostraron algún grado de adaptación, disminuyendo por tanto la respuesta al segundo sonido idéntico, al menos para los intervalos cortos. Por otro lado, el 3.4% de las neuronas mostraron una respuesta aumentada al estímulo 2 o no mostraron ningún cambio (13.3%).



**Figura 1. Adaptación auditiva de registros de neurona única de la corteza auditiva primaria (A1) en el animal despierto en movimiento. A-D.** Respuestas a dos sonidos idénticos (50 ms; 90 decibelios (dB); ruido blanco) separadas por intervalos de 100, 300, 500, 2000, ms (A, B, C, D, respectivamente). Histogramas perievento (PSTHs) de la respuestas (spike/s) a 50 ensayos (abajo) y raster plot (arriba) en cada panel. Cada spike se representa con un punto. E. Amplitud relativa al pico de la respuesta del segundo estímulo (S2) con respecto al primero (S1) ilustrando el curso temporal de la adaptación. La neurona es la misma en los paneles A-D. Una sigmoide ha sido ajustada:  $R^2 = 0.98$ . F. Representación de la amplitud relativa de S2 con respecto a S1 para distintos intervalos y para un promedio de 30 neuronas.  $R^2 = 0.99$ . Las barras de error están

representadas en s.e.m. De promedio se necesitan 2 segundos para que la segunda respuesta tenga una amplitud similar a la primera.

### *Duración e intensidad del primer estímulo y la adaptación*

En 21 neuronas registradas en el animal despierto la duración del primer estímulo (S1) se varió (50, 300, 500 y 700 ms) mientras el segundo estímulo (S2) era constante (50 ms) (Figura 2). Los intervalos entre ambos estímulos variaron entre 300 y 1500 ms. El 62% de las neuronas mostraron que un primer estímulo de larga duración inducía una disminución en la respuesta a S2. Por otro lado, el 19% de las neuronas no mostraron ningún cambio o mostraron menos adaptación que para estímulos más cortos (1%).

La influencia de la intensidad de S1 (70-100 dB) sobre la respuesta a S2 se exploró también para 21 neuronas (Figura 2). En un 50% de las neuronas se observó una influencia de la intensidad de S1 sobre S2. Así, cuando la intensidad de S1 aumentó se produjo más adaptación. Por otro lado, hubo una gran variabilidad entre registros y en algunos casos ningún cambio fue observado (49%). Por último, el restante 10% de las neuronas mostró menos adaptación para intensidades altas de S1 con respecto a las bajas.

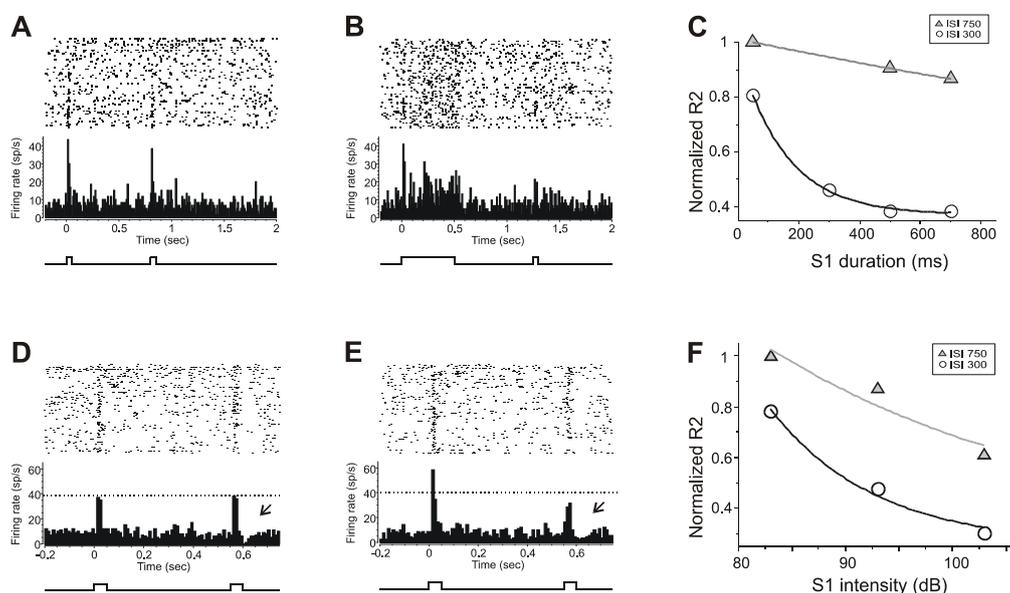


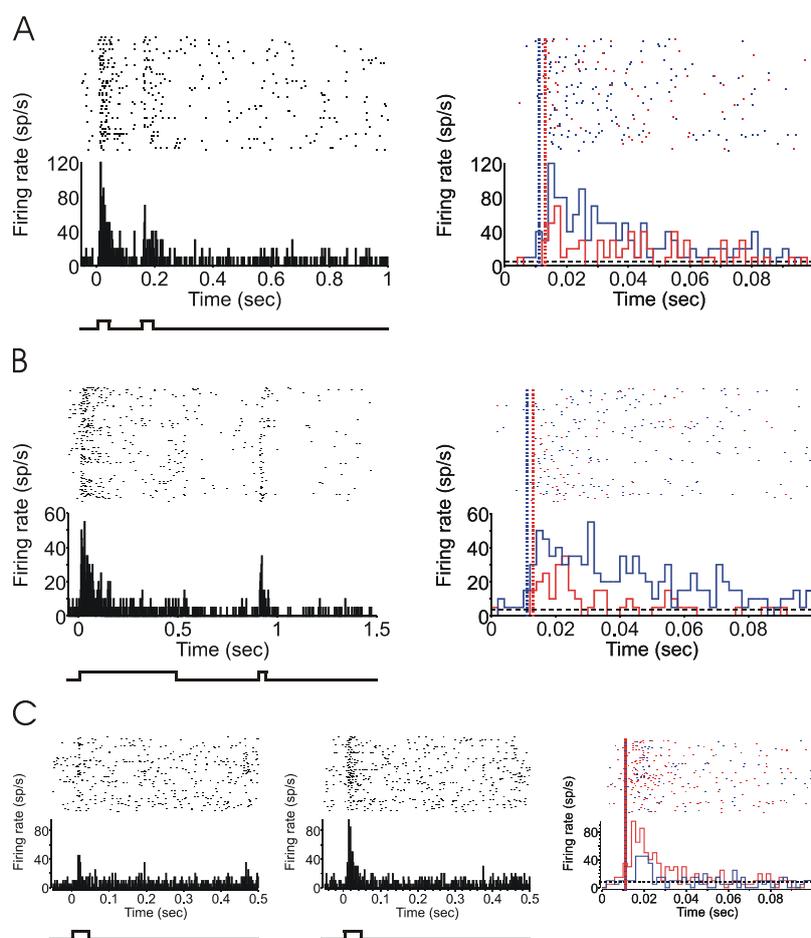
Figura 2. Adaptación relativa de la segunda respuesta auditiva con respecto a la primera en A1 de la rata despierta. A. Representación del PSTH para una neurona de A1 a la presentación de 60 ensayos de dos estímulos de 50 ms de ruido blanco a 90 dB separados por un intervalo de 750 ms. Arriba raster plots. B. PSTH muestra la disminución de la respuesta a S2 cuando la

duración de S1 se prolonga hasta los 500 ms. C. Respuesta normalizada a S2 (R2; 50 ms) (R2 dividido por el valor máximo de R2, lo cual ocurre cuando la duración de S1 es igual a la de S2) representada con respecto a la duración de S1 y para dos intervalos (300 and 750 ms). D. Representación del PSTH para una neurona de A1 a 100 ensayos y dos sonidos de ruido blanco de 50 ms de duración y 90 dB, separados por 500 ms. E. PSTH de las respuestas a ambos estímulos cuando la intensidad del primero se ha incrementado a 100 dB. La respuesta a S1 incrementa mientras que la respuesta a S2 disminuye. La flecha señala la postadaptación siguiendo el segundo estímulo (D,E). F. Respuesta normalizada a S2 (igual que en C) para diferentes intensidades de S1 y para dos intervalos distintos (300 y 750 ms).

### *Latencia de las respuestas auditivas y adaptación*

La presencia de adaptación no solamente afecta a la amplitud de la respuesta sino también al comienzo de esta. La latencia de la respuesta ha sido cuantificada del siguiente modo: durante los 300 ms previos a la estimulación se calculó la frecuencia de disparo de la neurona y el intervalo de confianza al 95%. La respuesta promedio de gran cantidad de ensayos (80-100) se representó en PSTH de bins de 2 ms. El primer bin que cruzase por encima el intervalo de confianza al 95% se consideró como el comienzo de la respuesta auditiva y el tiempo exacto escogido era el valor medio del bin de 2 ms.

Las respuestas auditivas en intervalos cortos (<0.3 s) generaron respuestas adaptadas que no cruzaron consistentemente el límite superior del intervalo de confianza, y por tanto esas latencias no pudieron ser determinadas. Encontramos que (Figura 3) las respuestas auditivas a intervalos cortos tuvieron latencias de respuesta significativamente (<.0003) más largas que durante intervalos largos. Cuando S1 aumenta en intensidad (95dB) la latencia de S2 incrementa significativamente ( $p < 0.01$ ). La latencia también era significativamente más corta ( $p < .023$ ) para estímulos de 100 dB que para estímulos de 70 dB. Por último, las respuestas auditivas que siguen a la duración de estímulos largos (500ms) tenían consistentemente ( $p < .07$ ) latencias de respuesta más largas que las que seguían estímulos cortos (50ms).



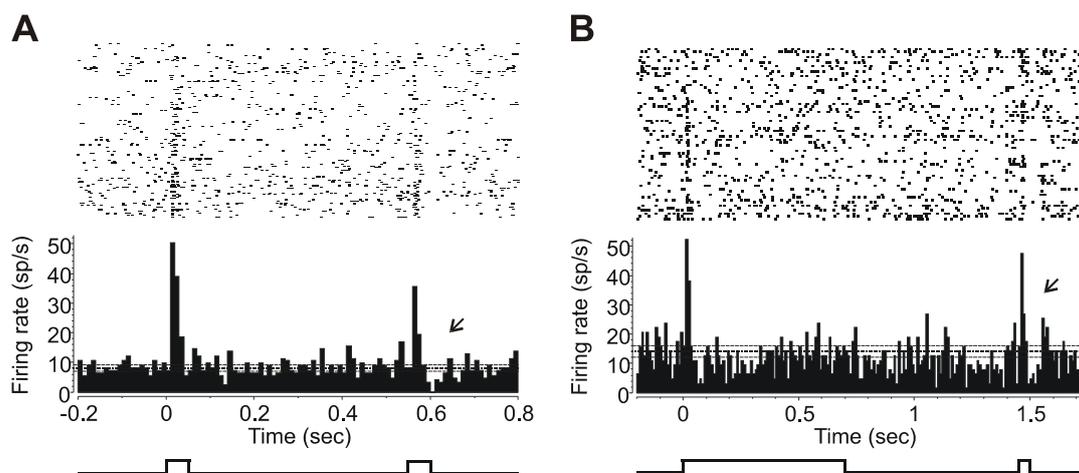
**Figura 3.** La historia previa de estimulación modula aspectos temporales de las respuestas subsiguientes. A. Izquierda. PSTH calculado con bins de 2 ms muestra las respuestas a dos estímulos de ruido blanco de 50 ms de duración y 90 dB, presentados con un intervalo de 400 ms. Derecha. El comienzo de la respuesta pasa por encima del intervalo de confianza (línea horizontal discontinua) a los 13 ms en el caso de la segunda respuesta (línea roja discontinua) mientras que la primera respuesta (línea azul discontinua) ocurre a los 11 ms. B. PSTH calculado con bins de 2 ms muestra la respuesta a 90 dB y ruido blanco de 500 ms de duración (S1) y a 50 ms de duración (S2). La latencia de respuesta pasa el intervalo de confianza (línea horizontal discontinua) del segundo estímulo (línea roja discontinua) a los 13 ms, y el primero (línea azul discontinua) a los 11 ms. C. Izquierda y centro. PSTH calculado con bins de 2 ms muestra la respuesta a estímulos de ruido blanco y 50 ms de duración: 70 y 95 decibelios se presentan, respectivamente. Derecha. Comienzo de respuesta a S1 a 95 dB (rojo) ocurre al mismo momento (11 ms) que cuando S1 es de 70 decibelios (azul), mientras que el pico de la respuesta ocurre a los 15 y 17 ms para 95 y 70 dB, respectivamente.

### *Postadaptación de las respuestas auditivas*

PSTHs de bins de 10 ms se han calculado para cuantificar la postadaptación. El intervalo de confianza al 95% se ha calculado y el primer bin de la respuesta auditiva que pasaba por debajo del límite inferior del intervalo de confianza era considerado

postadaptación. La postadaptación ocurría más frecuentemente después de S2 (79%) que después de S1 (59%) (Figura 4).

Se observó que S2 era seguido de postadaptación más frecuentemente si S1 era de una larga duración (500ms) (89%) que si la duración era de 50 ms (70%). Finalmente, encontramos más postadaptación después de S2 cuando estaba precedido por intervalos cortos (71%) que por largos (60%).



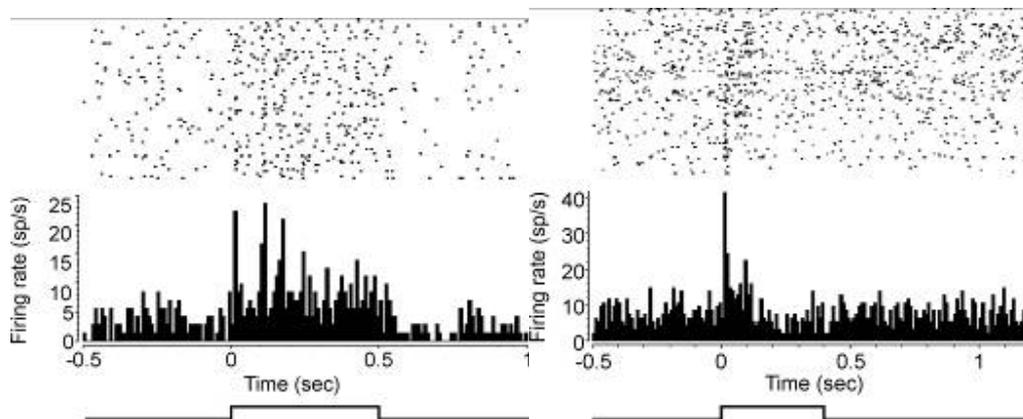
**Figura 4. Postadaptación neuronal.** A. Respuestas a dos estímulos de 50 ms de duración y 70 dB de intensidad. El intervalo entre estímulos era de 500 ms. 123 ensayos se han promediado. Existe una prominente postadaptación después de S2. B. Respuestas a dos estímulos de 700 ms (S1) y 50 ms (S2), respectivamente, y ambos de 90 dB y separados por 750 ms de intervalo entre ellos. 123 ensayos se han promediado. En todos los paneles se representa la media de actividad espontánea y el intervalo de confianza al 95%.

### *Adaptación durante el estímulo*

Para estudiar la adaptación durante el estímulo, estímulos más largos (200, 300, 400, 500 y 700 ms) fueron estudiados en 36 neuronas de A1 de la rata despierta. Para clasificar entre respuestas fásicas y tónicas, los primeros 50 ms y los últimos 150 ms de cada respuesta se analizaron para 19 neuronas que mostraban respuesta auditiva. Si ambos, los componentes primero y último de la respuesta tenían una frecuencia media por encima del 95% del intervalo de confianza con respecto al promedio de actividad espontánea, la neurona era clasificada como tónica (Figura 5, izquierda). Si sólo los primeros 50ms tenían una respuesta por encima del intervalo de confianza, la neurona

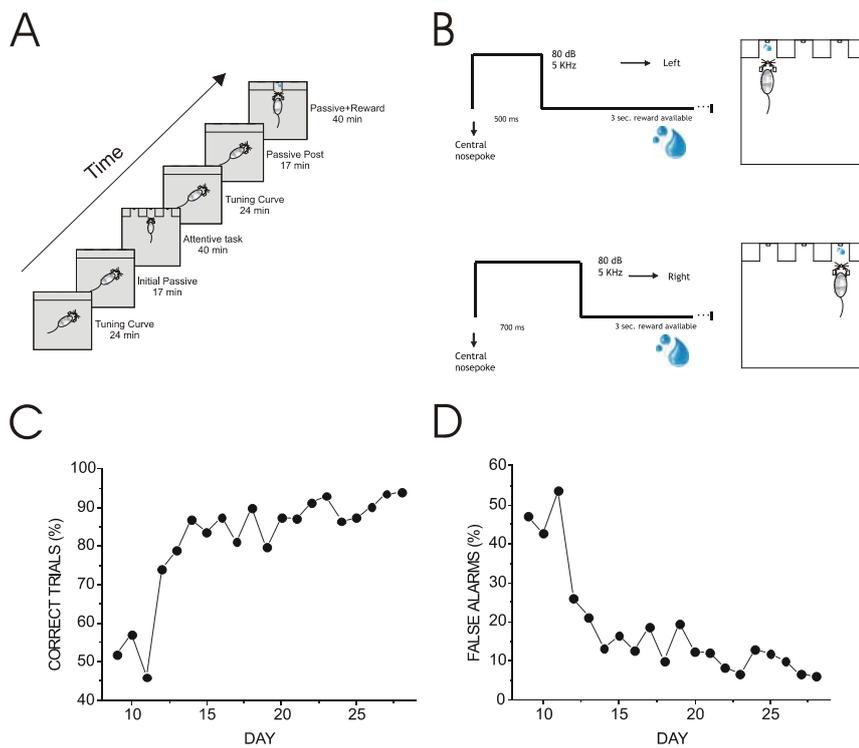
era clasificada como fásica (figura 5, derecha). Acorde con este criterio, 10 neuronas se clasificaron como fásicas y 9 como tónicas, independientemente de la duración del pulso.

El promedio de caída de la amplitud de respuesta entre los primeros 50 ms y los últimos 150 ms era del 26% para las neuronas tónicas y del 61% para las fásicas. Por tanto, la respuesta de las neuronas tónicas también mostró adaptación durante los estímulos largos. Todas las respuestas fásicas y algunas tónicas mostraron algún grado de comportamiento oscilatorio durante las respuestas. Este comportamiento oscilatorio significa que siguiendo el primer pico de la respuesta hay un decaimiento, y entre el primero y tercero de los picos subsiguientes.

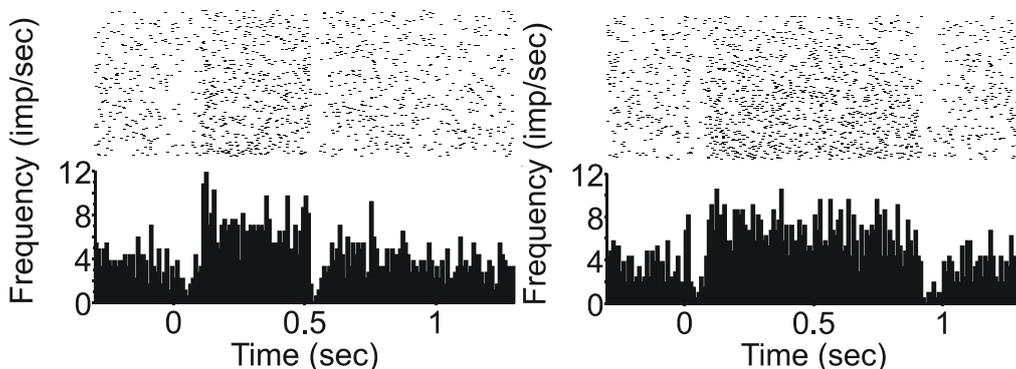


**Figura 5. Adaptación durante la estimulación.** A. Neurona con una respuesta tónica. PSTH correspondiente a la respuesta al estímulo auditivo de 500 ms de duración y 90 dB. 72 ensayos han sido promediados. B. Neurona con una respuesta fásica. PSTH correspondiente a la respuesta a un estímulo auditivo de 400 ms de duración y 90 dB de intensidad. 94 ensayos han sido promediados. La respuesta decae después de los primeros 100 ms.

Se registró la actividad de 13 neuronas en la corteza auditiva del animal despierto con el objetivo de caracterizar los patrones de respuesta a la discriminación de estímulos de larga duración. El protocolo se describe en la Figura 6. Se encontraron respuestas al onset y offset de la presentación del estímulo ( $n=3$ ), inhibición de la respuesta al onset y offset de la presentación del estímulo ( $n=4$ ) (Fig. 7) y respuestas onset y offset seguidas de una marcada postadaptación ( $n=3$ ).



**Figure 6. Discriminación de estímulos de larga duración.** A. Secuencia de fases de registro por orden cronológico. Antes y después de la tarea atenta hubo una fase de escucha pasiva para determinar la frecuencia preferencial de la neurona y la respuesta a los estímulos de forma pasiva. Una fase pasiva con recompensa fue registrada como último paso con el objetivo de registrar la actividad neuronal en el mismo sitio en que el animal escuchó los estímulos en la fase atenta. Los estímulos en las fases pasivas eran los mismos que las de las pasivas ((500ms or 900 ms; 80dB; 5322Hz), intervalo entre trials (2-3 s) y número de trials (200)). B. En la tarea atenta el animal entra en el agujero central y se presenta un estímulo de 500 o 900 milisegundos, lo que indica recompensa de agua en la izquierda o derecha, respectivamente. C. Curva de aprendizaje del animal 1 (trials correctos (%)). D. Trials erróneos (falsas alarmas (%)).

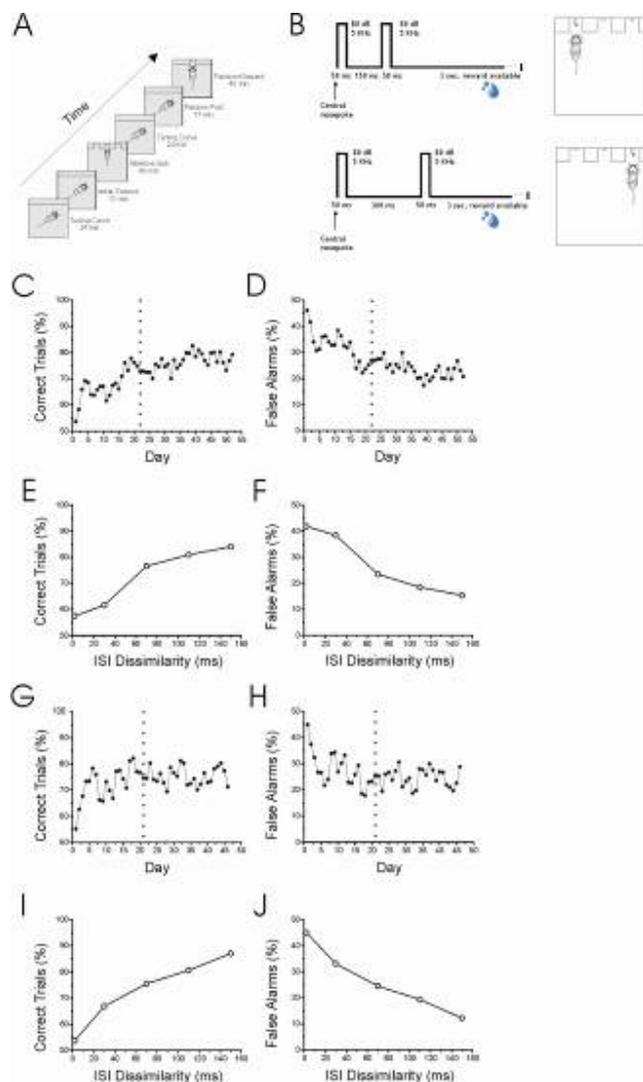


**Figure 7. Disminución de la respuesta al onset y offset de la presentación del estímulo.** PSTH de la respuesta a estímulos de 500 ms (izquierda) y 900 ms (derecha). Respuestas a

aproximadamente 200 trials muestran una inhibición de la respuesta al onset y offset de cada presentación de estímulo con el objetivo de discriminar la respuesta motora.

**CODIFICACIÓN NEURONAL DE LA INFORMACIÓN TEMPORAL EN LA CORTEZA AUDITIVA DEL ANIMAL DEPIERTO.**

En nuestro segundo estudio, los registros se han hecho en corteza auditiva primaria (A1) del animal despierto y en movimiento crónicamente implantado con tetrodos. Se aislaron 86 neuronas. El protocolo experimental, tarea comportamental y ratios de aprendizaje se pueden ver en la Figura 8.



**Figura 8. Protocolo comportamental y aprendizaje.** A. Secuencia de fases de registro en orden cronológico. Durante la obtención de la curva estímulo-respuesta y la fase pasiva se produjo una escucha pasiva de los estímulos auditivos. Ambas fases se presentaron antes y después de la tarea atencional. En último lugar se registró una fase de escucha pasiva con recompensa después de cada presentación de par de estímulos. Los estímulos auditivos (50ms; 80dB; 5322Hz), intervalo entre estímulos (150 and 300 ms), intervalo entre ensayos (2-3 s) y número de ensayos (180) eran los mismos en cada fase de registro excepto en la curva estímulo-respuesta. La duración total de registro del protocolo comportamental era de 3 horas aproximadamente. B. En la tarea atencional la rata entra en una cavidad central y se presentan dos estímulos idénticos (50ms; 80dB; 5322Hz) mediante auriculares. 150 or 300 ms de intervalo entre estímulos (ISI) indicaba recompensa en la cavidad izquierda o derecha, respectivamente. C. Curso del aprendizaje a través de los días para el animal 1 (ensayos correctos (%)). D. Ensayos erróneos (falsas alarmas (%)) a lo largo de los días de entrenamiento. En C y D: la línea discontinua vertical indica el comienzo de las sesiones registradas. E. La curva psicométrica muestra la mejora en la ejecución del animal dentro de una sesión cuando la diferencia entre ambos ISI aumenta. F. La misma sesión muestra la dificultad aumentada para categorizar ambos ISIs cuando su diferencia es menor. G-J. Igual para el animal 2.

*El contenido de la información en las respuestas a estímulos relevantes durante la tarea*

Análisis de la “información mutua” (IM) fue realizado para evidenciar si neuronas únicas de A1 codifican información relacionada con la categoría temporal de estímulos.

Analizamos la IM entre las variables “ratio” (número de spikes durante la presentación del estímulo) y la variable “categoría del intervalo” (150 o 300 ms). Por tanto si la variable ratio tiene información de la variable categoría del intervalo, entonces podemos decir que hay información mutua entre ellas y por tanto el valor de la IM será alto.

En nuestra tarea de decisión el animal tenía que discriminar si dos estímulos estaban separados por 150 o 300 ms, siendo por tanto el segundo estímulo el estímulo clave a discriminar. Se comparó la significancia de la IM al estímulo 1 (S1) versus al estímulo 2, (S2). En la figura 9 se muestra que la IM era significativamente más alta durante la respuesta a S2 (0.99) que a S1 (0.06) en la tarea atencional y pasiva inicial (S2:0.82; S1:0.19). Esto no fue observado durante la pasiva posterior (S2:0; S1:0). La IM significativa a S2 fue observado en otras 23 neuronas.

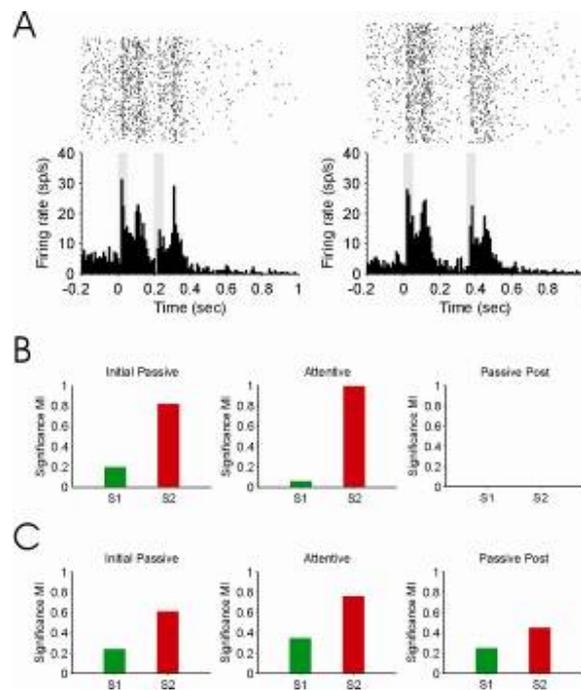


Figura 9. El contenido de la información es mayor durante el estímulo relevante (estímulo 2) en comparación con el no relevante (estímulo 1). A. PSTH de una neurona ejemplo calculado con bins de 10 ms muestra el promedio de respuesta a 180 ensayos. El pico de la respuesta se puede observar al onset y offset de cada estímulo idéntico (50ms;80dB;5322Hz) para intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (derecha). Las barras grises indican la presentación del estímulo. B. En la tarea atenta hay una significancia aumentada de información mutua (IM) para S2 en comparación a S1. Este patrón es consistente con la fase de registro pasivo previo a la tarea atenta. Los estímulos 1 y 2 no tienen significancia en la fase pasiva de registro posterior a la tarea atenta. C. Se muestra el mismo patrón que en B para un promedio de 23 neuronas con IM significativa.

Del mismo modo, se comparó la IM de la respuesta a S2 entre la condición atenta y el resto de fases pasivas. Encontramos que (Figura 10) independientemente del patrón de disparo, la IM era más alta en la respuesta a S2 en la tarea atenta (0.87) que en las otras fases pasivas (0.2 y 0.41). El mismo patrón se encontró para las otras 23 neuronas con IM significativa (pasiva inicial:0.61; atenta:0.76; pasiva posterior:0.45).

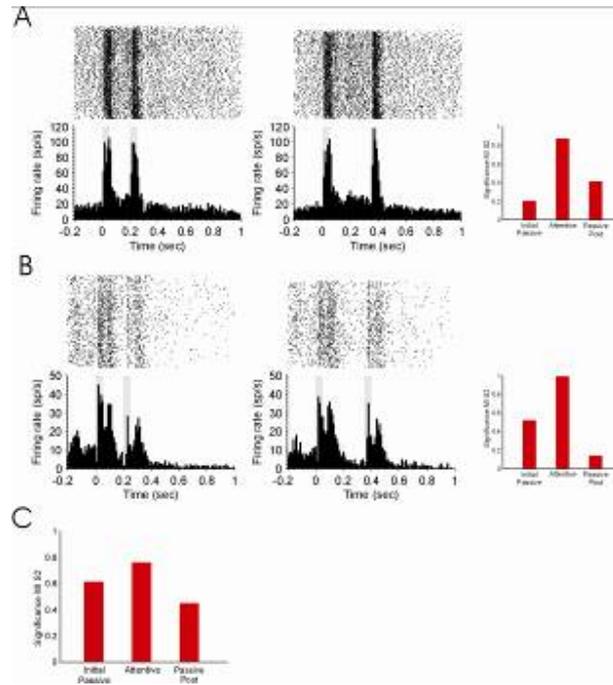


Figura 10. El contenido de la información es mayor durante la tarea atenta que en las fases de registro pasivo. A. PSTH (180 ensayos) de una neurona mostrando respuestas sostenidas durante la duración del estímulo (barras grises) para intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (centro) y dos estímulos idénticos (50ms;80dB;5322Hz). Derecha. La significancia de la IM para S2 está aumentada durante la tarea atenta en comparación al resto de fases de registro pasivo. B. PSTH (180 ensayos) muestra la respuesta de una neurona al onset y al offset de dos estímulos idénticos para intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (derecha). Derecha. La significancia de la IM a S2 es mayor en la tarea atenta en comparación a los otros dos registros en estado pasivo. C. El mismo patrón que en A, B (derecha) se observa para un promedio de 23 neuronas con IM significativa.

También se comparó la IM entre la tarea atenta y la fase pasiva con recompensa (Figura 11) y se encontró IM más alta a S2 (0.88) que en esta fase pasiva (0.60). Este patrón es consistente también para las otras 23 neuronas encontradas con IM significativa (atenta:0.73; pasiva con recompensa:0.29).

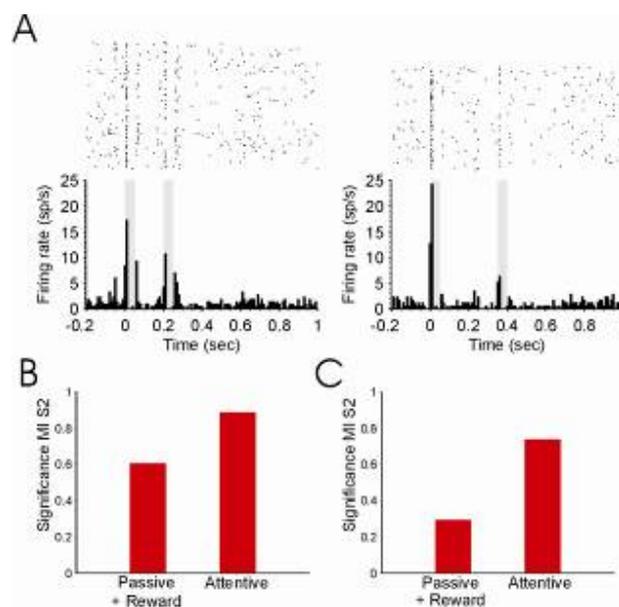


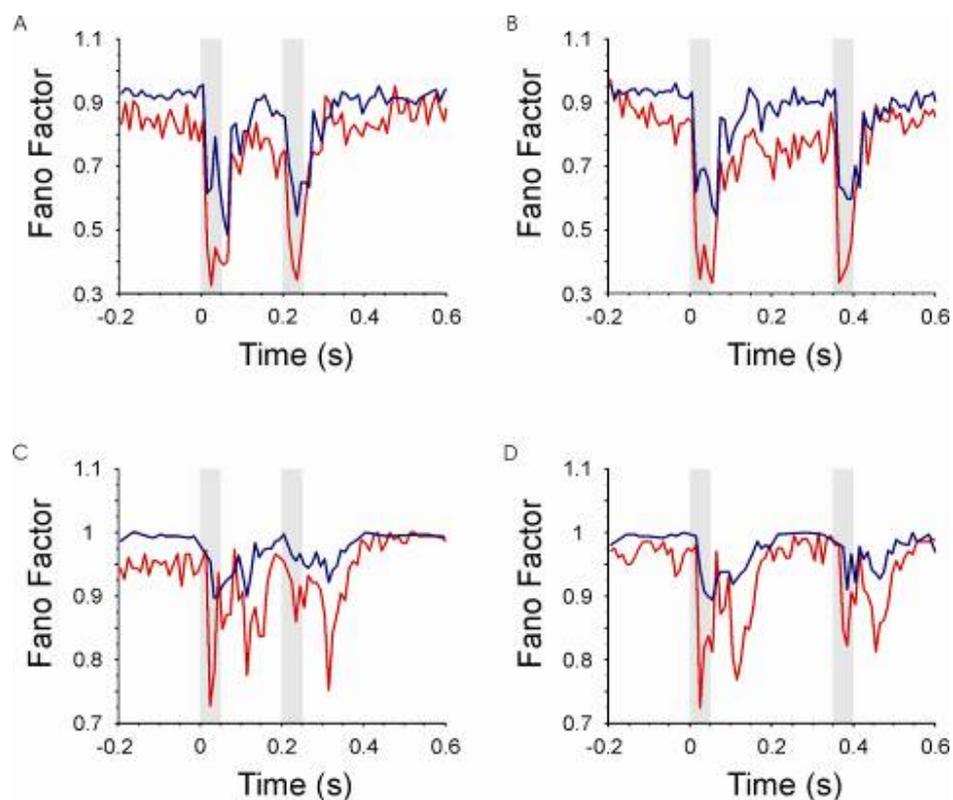
Figura 11. El contenido de la información es mayor durante la tarea atenta que en la fase pasiva con recompensa. A. Onset y Offset de la respuesta neuronal de una neurona se muestra en el PSTH (180 ensayos) para dos estímulos idénticos (50ms; 80dB; 5322Hz) separados por intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (derecha). B. Significancia de la IM para S2 durante el registro pasivo con recompensa y durante la tarea atenta para la misma neurona. C. Promedio de 23 neuronas muestran IM significativa aumentada en la tarea atenta con respecto a la fase pasiva con recompensa.

### *El procesamiento de la información temporal y la variabilidad de la actividad neuronal en A1*

Hasta ahora ningún estudio ha mostrado si la atención altera la variabilidad de la respuesta neuronal en A1 en el animal en comportamiento. Se calculó el Factor Fano (FF) para comprobar cómo la variabilidad cambia en función del estado comportamental del animal, ya que esto podría servir como un mecanismo codificador de la información temporal.

La Figura 12 muestra para dos neuronas (A, B, y C, D, respectivamente) la variación en FF a lo largo de la duración de los ensayos para intervalos cortos (A, C) y largos (B, D) y para la tarea atenta (rojo) y pasiva (azul). Se observó una reducción del FF durante la tarea atenta en la presentación de intervalos cortos (Fig. 12A: max: 0,324; media: 0,475) y largos (Fig. 12B: max: 0,333; media: 0,466) con respecto a las

fases pasivas. También encontramos durante el intervalo una variabilidad reducida (Fig. 12A: max: 0,401; media:0,727 ; Fig. 12B: max: 0,4825; media: 0,743) con respecto al estado pasivo, el periodo de intervalo y la actividad espontánea. En este respecto, también encontramos que el período de actividad espontánea (-0.2-0) hubo un decremento de la variabilidad en la tarea atenta (Fig. 12A: max: 0,777; media: 0,839; Fig. 12B: max: 0,768; media: 0,866) con respecto al estado pasivo del animal. Una tendencia similar se encontró en otra neurona (Fig. 12C,D), la cual muestra una reducción en el FF al onset (Fig. 12C: max: 0,726; media:0,870; Fig. 12D: max: 0,724; media: 0,857) y offset (Fig. 12C: max: 0,775; media: 0,897; Fig. 12D: max: 0,768; media: 0,935) con respecto al estado pasivo. Estos patrones también se han observado en 14 neuronas. Por tanto, nuestro estudio muestra que el estado atencional del animal en comportamiento induce una reducción de la variabilidad de la respuesta neuronal en A1.



**Figura 12.** LA variabilidad de la respuesta neuronal está reducida durante la presentación del estímulo y en el estado atencivo. A,B. El factor fano en una neurona ejemplo se muestra para intervalos cortos (A) y largos (B) y para las fases atenta (rojo) versus pasiva (azul). El factor fano se ha calculado usando bins de 10 ms a lo largo de la duración del ensayos. En la tarea atenta la variabilidad está notablemente reducida durante la presentación de los estímulos y

durante el intervalo entre ellos, mientras que la variabilidad es mayor en los estados pasivos. Las barras grises indican la presentación de S1 y S2. C,D. Igual que en A, B para otra neurona ejemplo con un patrón de respuesta onset-offset. La variabilidad está reducida durante ambos componentes de respuesta y en la tarea atenta en comparación con las fases pasivas.

### *Respuestas sostenidas post-estímulo durante la discriminación temporal*

El análisis del PSTH de neuronas únicas nos permitió observar la modulación de las respuestas sostenidas en diferentes momentos temporales del promedio de los ensayos. Esto puede ser visto en la Figura 13 A, la cual muestra las respuestas en la tarea atenta para intervalos cortos (izquierda) y largos (derecha). No existe respuesta a S1 pero sí un progresivo aumento de la respuesta a lo largo del intervalo, seguido de una disminución brusca de la respuesta al comienzo de S2. En la fase pasiva inicial (Figura 13 B) hay una importante disminución de la amplitud de respuesta y no existe un patrón de respuesta claro con respecto a la tarea atenta. El mismo patrón fue encontrado en 14 neuronas. Por tanto, 17.4% de las neuronas mostraron una actividad espontánea aumentada durante el intervalo que terminaba al comienzo de S2.

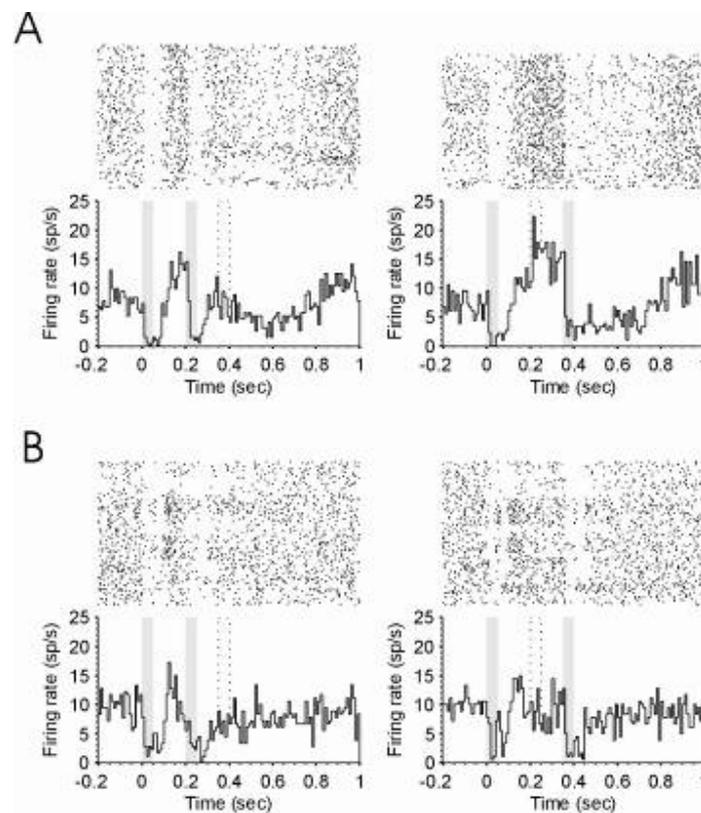


Figura 13. Respuesta sostenida de neuronas únicas en corteza auditiva codifican la información de la categoría temporal. A. PSTH de una neurona durante la tarea atenta muestra el patrón de respuesta a 180 ensayos de dos estímulos idénticos (50ms; 80dB; 5322Hz) separados por intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (derecha). Las barras grises indican la presentación de estímulos mientras que las barras discontinuas indican la presentación de S2 si el intervalo opuesto se hubiese presentado. PSTH muestra ausencia de respuesta a S1 y un aumento de respuesta progresiva y sostenida desde el fin de S1 hasta la presentación de S2 y seguido de un decremento abrupto de la respuesta después de la presentación de S2. B. La misma neurona con las mismas condiciones de estímulo en la fase de registro pasiva muestra ausencia de respuesta.

Adicionalmente, ilustramos (figura 14 A) otro tipo de modulación sostenida de la respuesta neuronal. Encontramos 5 neuronas (5.8%) que mostraban una respuesta offset de la misma duración que el intervalo corto (150ms). Por tanto, esta respuesta offset sostenida hace un “seguimiento” del tiempo entre presentaciones de estímulo.

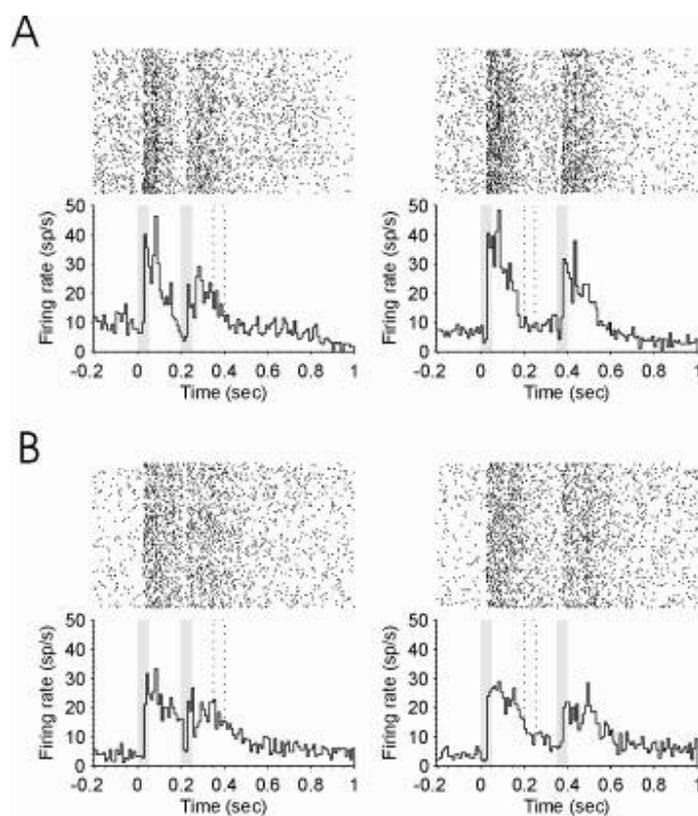


Figura 14. Respuestas sostenidas de neuronas únicas en corteza auditiva codifican la información de la categoría temporal. A. PSTH de una neurona durante la tarea atenta muestra el patrón de respuesta a 180 ensayos y dos estímulos idénticos (50ms; 80dB; 5322Hz) separados por intervalos de 150 (izquierda) y 300 ms (derecha). Las barras grises indican la presentación de estímulo y las barras discontinuas indican la presentación de S2 si el intervalo opuesto se hubiese presentado. PSTH muestra un aumento de la respuesta durante S1 así como una respuesta offset con duración idéntica al tiempo clave para discriminar un intervalo u otro,

i.e. 150 ms. B. La misma neurona con iguales condiciones de estímulo muestra en la fase pasiva inicial una ausencia de patrón de respuesta.

## DISCUSIÓN

El objetivo del primer estudio era el de determinar el curso temporal de la adaptación auditiva en A1 de la rata en movimiento crónicamente implantada con tetrodos. Nuestros resultados muestran que cuando el intervalo entre estímulos es menor, y la duración e intensidad del primer estímulo aumentan, la amplitud del estímulo subsiguiente disminuye y la latencia de respuesta aumenta. La postadaptación, por su parte, era más frecuente después del segundo estímulo que del primero. Por último, las respuestas a estimulación sostenida se clasifican en fásicas y tónicas. Los registros en el animal despierto evitan los problemas asociados con la anestesia puesto que no alteran la excitabilidad cortical. Del mismo modo, el estudio integra escalas temporales desde cortas (50ms) hasta largas (8s). Por último, sugerimos que aspectos intrínsecos neuronales (corrientes de potasio) influyen la adaptación auditiva en el animal despierto.

En nuestro segundo estudio exploramos cómo las neuronas aisladas de A1 de la rata en comportamiento codifican la información temporal. Observamos que el contenido de la información está aumentado en el caso de los estímulos relevantes para la tarea atencional en comparación con el estado pasivo. También se muestra que la variabilidad de la actividad neuronal está más reducida durante la atención que en el estado pasivo. Por último, se muestran que algunas neuronas aumentan su actividad después de la presentación del primer estímulo con el objetivo de detectar el estímulo relevante (segundo estímulo). Aspectos como el tiempo de ocurrencia de los spikes o su patrón, han sido cuantificados en otros estudios con el objetivo de saber cuánta información llevan, por separado o en conjunto. El número de spikes es otro parámetro importante que puede llevar información sobre los estímulos sensoriales. La adaptación auditiva podría ser un mecanismo per se que contribuye a aumentar el contenido de información en las respuestas neuronales durante una tarea de discriminación temporal. La variabilidad de la respuesta neuronal podría servir para aumentar la ratio señal-ruido, y por tanto, optimizar la percepción de los estímulos. Nuestros análisis muestran que la variabilidad no está influenciada por la cantidad de spikes que ocurren en una ventana de tiempo. Por último, las respuestas sostenidas podrían constituir un mecanismo que

codifica aspectos relevantes durante una tarea atencional, como seleccionar y predecir el estímulo relevante.

## CONCLUSIONES

1. La adaptación de la respuesta neuronal depende del intervalo con respecto al estímulo precedente. Intervalos entre estímulos cortos inducen un descenso en la amplitud de respuesta y un retardo en la latencia de la siguiente respuesta.
2. Estímulos previos de larga duración inducen adaptación neuronal en respuestas subsiguientes. La estimulación sostenida reduce la amplitud de respuesta y retarda el tiempo de aparición de las respuestas siguientes.
3. Estímulos previos de mucha intensidad inducen adaptación neuronal en respuestas subsiguientes. La estimulación de mucha intensidad reduce la amplitud de respuesta y retarda el tiempo de aparición de las respuestas siguientes.
4. La postadaptación ocurre con más frecuencia después del segundo estímulo que del primero.
5. Los canales de potasio juegan un papel importante en las escalas de tiempo rápidas y lentas de la adaptación neuronal.
6. La adaptación neuronal ocurre durante estimulación sostenida en el tiempo. La estimulación sostenida produce dos patrones distintos de actividad: a) respuestas fásicas que responden sólo al comienzo de la presentación del estímulo, y b) respuestas tónicas, que responden durante todo el periodo de estimulación.
7. La discriminación de estímulos de larga duración modula las propiedades de respuesta onset y offset en el animal despierto.
8. El contenido de la información en las respuestas neuronales de corteza auditiva durante una tarea de discriminación temporal es mayor durante la atención al estímulo relevante que durante el estado pasivo.
9. La variabilidad de la respuesta neuronal previa y durante el estímulo relevante para una tarea atencional es menor durante la atención que en el estado pasivo.
10. La respuesta sostenida posterior al estímulo es modulada por la discriminación de información temporal durante la atención.