

La integración del sistema somatosensorial cutáneo. El sistema de vibrisas

Lorea Chaparro González
lchapgoo@estudiantes.unileon.es

Resumen

El sentido que denominamos tacto es un sistema muy complejo que en su mayor parte está localizado en la piel. Existen diferentes tipos de receptores sensoriales que permiten reconocer tipos de estímulos muy variados. La mayor parte de estos receptores son estimulados por estímulos físicos como presión, vibración o estiramiento y se denominan mecanorreceptores. Dentro de este tipo de receptores se incluyen los pelos, que pueden llegar a formar sistemas de detección muy complejos formando órganos especializados como el sistema de vibrisas de muchos vertebrados. Este sistema está destinado esencialmente al reconocimiento del medio que rodea al animal. En los roedores, una gran parte de la corteza cerebral y otras regiones del encéfalo están dedicados al procesamiento y respuesta de la información procedente de las vibrisas, que juegan un papel crucial en el reconocimiento de objetos y codificación de texturas como en el desarrollo de diferentes tipos de conductas y aprendizaje.

Palabras clave:

codificación de texturas, procesamiento sensorimotor, reconocimiento de objetos, vibrisas.

Introducción

La mayor parte de los diferentes receptores que forman parte del sistema sensorial del tacto detectan distorsiones físicas como vibración, presión o textura y se denominan mecanorreceptores. Muchos de ellos se localizan en la piel e incluyen desde terminaciones nerviosas libres a estructuras especializadas, como los corpúsculos de Paccini, corpúsculos de Meissner, corpúsculos de Ruffini, discos de Merkel o corpúsculos de Krause. Las terminaciones nerviosas libres son de muy diferentes tipos y pueden detectar no solamente estímulos mecánicos sino también otros estímulos físicos y químicos (Bear *et al.*, 2016; Bajwa y Al Khalili, 2021). La información que transmiten dichas fibras puede dar lugar a muy diferentes percepciones táctiles como la posición, textura, dolor, calor, frío o prurito. Las terminaciones nerviosas mielínicas se asocian generalmente con células epiteliales o conjuntivas para formar corpúsculos especializados que producen respuestas al estímulo rápidas (RA), como los corpúsculos de Paccini, o de Meissner, o respuestas lentas (SA) como los corpúsculos de Ruffini o las fibras de Merkel. Las fibras mielínicas también pueden asociarse a folículos pilosos y presentar respuestas rápidas. Las fibras poco mielinizadas (tipo A) inervan nociceptores y pelos, y las fibras amielínicas de tipo C rodean los folículos pilosos y también llegan a la epidermis, formando en sí mismas nociceptores peptidérgicos y no peptidérgicos, mecanorreceptores y termorreceptores (Bautista y Lumpkin, 2011). La **Figura 1** muestra la asociación de diferentes tipos de fibras con distintos folículos pilosos de ratón (Kuehn *et al.*, 2019).

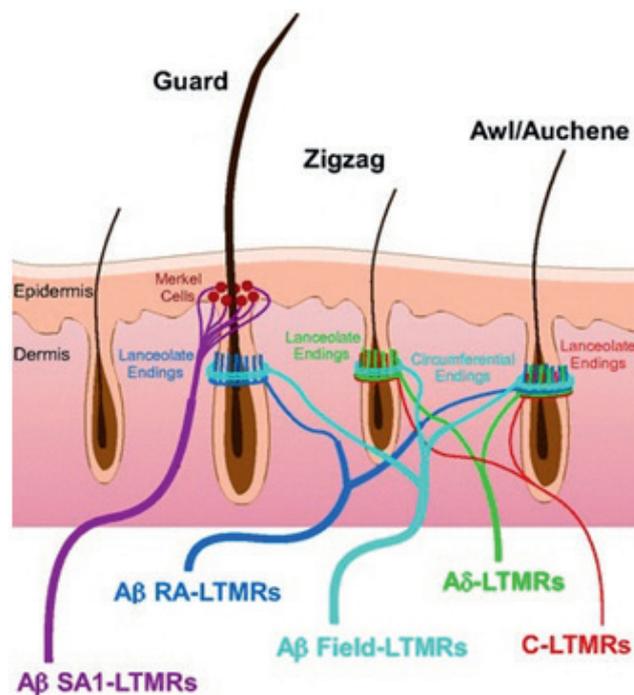


Figura 1. Inervación de los diferentes folículos pilosos murínicos. Las fibras mielínicas de diámetro medio (6-12 micras) denominadas A β y respuesta lenta (SA) de tipo 1 (A β SA1-LTMR) se asocian con grupos de células de Merkel en la base los pelos “guard”. Las fibras A β de respuesta rápida (RA) (A β RA-LTMR) forman terminaciones lanceoladas asociadas con folículos de pelos de tipo “guard” y “awl/auchene”. Las fibras mielínicas de diámetro pequeño (1-5 micras) denominadas A δ (A δ -LTMR) y las fibras amielínicas (tipo C) también presentan terminaciones lanceoladas asociadas a folículos de pelos “zigzag” y “awl/auchene”. Las fibras A β Field-LTMR forman terminaciones en forma de circunferencia que envuelven los folículos pilosos rodeando las terminaciones lanceoladas en todos los tipos de pelos. LTMR: Mecanorreceptores de umbral bajo (modificado de Kuehn *et al.*, 2019).

El sistema de análisis por vibrisas en roedores

Las vibrisas son pelos sensoriales especializados situados en la región facial más rostral, que actúan en conjunto como un órgano sensorial específico.

La deformación de las vibrisas evoca potenciales de acción en las fibras, procedentes del nervio trigémino, que las inervan. Esta información llega a los núcleos del complejo sensorial del trigémino situados en el tronco cerebral, prioritariamente al núcleo principal del trigémino (Hayashi, 1980; Jacquin *et al.*, 1993; Voisin *et al.*, 2002). En este núcleo se reciben las fibras que inervan las vibrisas del mismo lado (fibras homolaterales) que hacen sinapsis en grupos neuronales dispuestos en forma de cilindro, llamados barriletes (Ma, 1991). La superficie de los barriletes presenta una gran densidad neuronal y en el interior aparece un espacio libre de células que constituye la luz del cilindro. En esta primera etapa de la vía, las fibras liberan glutamato como neurotransmi-

sor (fibras glutamatérgicas) (Petersen, 2007). Desde los núcleos del trigémino se envía información al núcleo medial posterior ventral del tálamo (VPM) (vía lemniscal), y al núcleo posterior del tálamo (PO) (vía paralemniscal) (Diamond y Armstrong-James, 1992). Las fibras procedentes de los núcleos del trigémino terminan en el VPM, sobre agregados celulares denominados barriloides, que contienen entre 250 y 300 neuronas (Van Der Loos, 1976; Land y Simons, 1985). Al igual que los barriletes, los barriloides están asociados preferentemente a una única vibrisa de modo que se mantiene una proyección muy ordenada (somatotopía) de las vibrisas en cada región de proyección (Rhoades *et al.*, 1987). Desde el VPM y el PO se envían fibras a la región de la corteza cerebral que recibe la información procedente de las vibrisas y se denomina región wS1 (*whisker-related primary somatosensory cortex*) (Petersen, 2007). La región wS1 está formada por neuronas que también se agrupan en columnas denominadas barriles, presentando igualmente una somatotopía, de modo que la información de una vibrisa llega preferentemente a uno de estos barriles. Los barriles se disponen ordenadamente y forman la denominada corteza de barriles “barrel cortex” (**Fig. 2**) (Petersen, 2019).

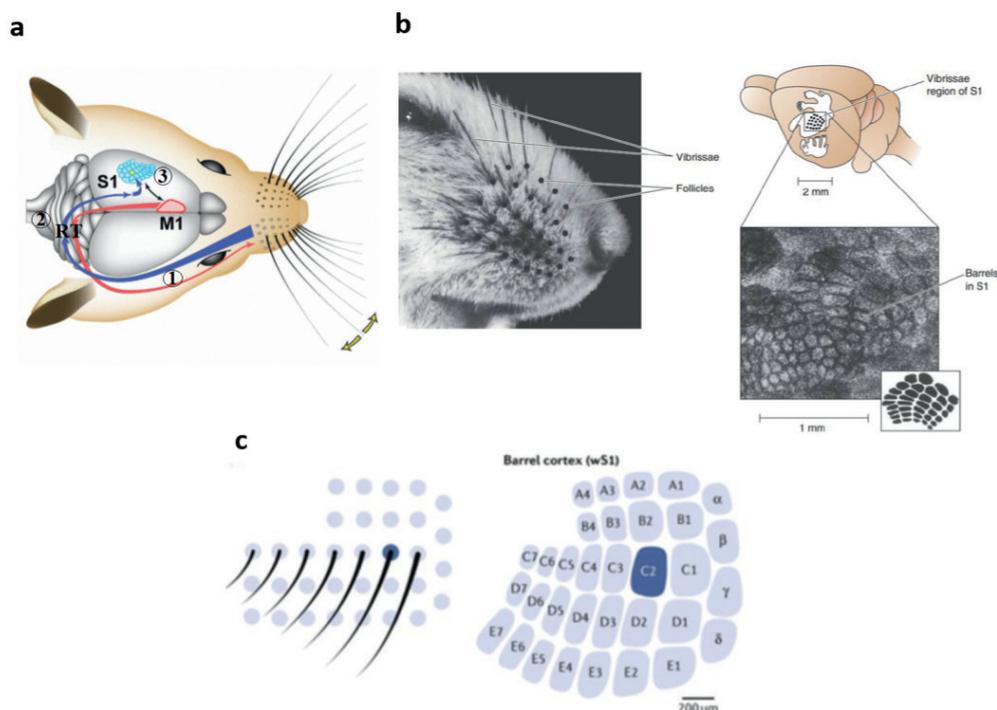


Figura 2. Mapa somatotópico de las vibrisas en la corteza wS1 de ratón. En **a)** se muestra la vía de transmisión de la información desde las vibrisas al córtex somatosensorial wS1. En **b)** se muestra la disposición de las vibrisas en el hocico del animal (izquierda) y la organización somatotópica del sistema somatosensorial (derecha). El inset muestra la disposición de los barriles, cada uno de los cuales recoge la información de una vibrisa. En **c)** se muestra la correspondencia entre la distribución de las vibrisas y los diferentes barriles de la corteza somatosensorial (modificado de Aronoff *et al.*, 2010; Bear *et al.*, 2016 y Petersen, 2019).

La corteza sensorial que analiza la información del sistema de vibrisas permite reconocer texturas y objetos con gran precisión, en forma análoga al reconocimiento realizado por los dedos de las manos en humanos (Bear *et al.*, 2016).

La corteza en barriles recibe información tanto sensorial como motora desde las vibrisas. El control motor es esencial para el sistema somatosensorial, ya que la información sensorial táctil a menudo se adquiere tocando repetidamente los objetos de una forma activa (Petersen, 2019). La información obtenida es analizada en microcircuitos neuronales en wS1 (Ferezou *et al.*, 2007; Yamashita *et al.*, 2018). La corteza wS1 envía fibras a la corteza motora wM1 (*whisker-related primary motor cortex*) que regula los movimientos de las vibrisas y también envía fibras a la corteza wS1 (**Fig. 2a**) (Aronoff *et al.*, 2010).

La región wM1 de la corteza somatosensorial controla los movimientos exploratorios en las vibrisas de los roedores y facilita la obtención de información sensorial táctil durante la exploración del entorno. La vía motora que realiza este control está formada por fibras que salen de la región wM1 hacia la formación reticular (rt) del tronco encefálico (**Fig. 2a**). Desde esta formación se proyectan axones a las neuronas motoras del núcleo del nervio facial que promueven los movimientos que llevan hacia adelante las vibrisas. Este tipo de movimiento de las vibrisas se denomina protracción (Matyas *et al.*, 2010).

La actividad neuronal de wS1 induce una disminución del contacto entre las vibrisas y el objeto y reduce la información sensorial captada por las mismas (Matyas *et al.*, 2010). Este proceso modula la vía motora mencionada en el párrafo anterior, y se debe a la proyección de wS1 hacia las neuronas de una región sensorial de la porción espinal del núcleo trigémino (núcleo interpolaris, sp5i) que es paralela a la proyección de wM1 hacia la sustancia reticular. Las neuronas de sp5i inervan las neuronas motoras del nervio facial (FN), encargado de controlar los músculos extrínsecos de las almohadillas de las vibrisas, que controlan los movimientos de retracción de las mismas (Sreenivasan *et al.*, 2015). El mecanismo de wS1 para producir la retracción de las vibrisas implica solo tres sinapsis: wS1 - sp5i - FN - músculo, mientras que la protracción de las vibrisas desde wM1 se realiza través de la siguiente vía: wM1 - rt - FN - músculo (Moore *et al.*, 2013).

Codificación de la textura y reconocimiento de objetos

Los roedores baten las vibrisas hacia delante y hacia atrás mediante movimientos breves y rápidos para explorar el entorno. Este proceso de deslizamiento les permite discriminar texturas, distinguiendo superficies lisas de rugosas de incluso menos de 100 micras, de manera similar a la yema de los dedos (Carvell y Simons, 1990). Estos movimientos de las vibrisas se consideran unidades de información táctil ya que permiten localizar un objeto con mucha precisión, incluso mediante el uso de una sola vibrisa (Knutsen *et al.*, 2006; Mehta *et al.*, 2007).

La localización del objeto se calcula a partir del número de veces que la vibrisa toca el objeto a lo largo del tiempo y considerando la posición de la misma (Kleinfeld y Deschênes, 2011). Esto requiere la integración de las señales motoras y sensitivas que se generan durante el batido de la vibrisa (**Fig. 3**).

Cuando se produce un contacto se genera un potencial postsináptico (PSP) despolarizante (*touch PSP*) que modifica el estado de despolarización cuando la vibrisa bate libremente (*free whisking*). En la **Figura 3B** se muestra cómo durante el movimiento libre de vibrisas se produce un cambio cíclico en el voltaje celular dependiendo de la posición de la vibrisa. Además, existe cierto desfase entre las diferentes células que reciben la información. Así, la despolarización de la célula 1 es mayor cuando la vibrisa está en una posición más retraída (punto azul) que cuando está en el punto rojo. Si en este momento se suma la despolarización producida por el toque con un objeto, se produce una gran despolarización que desencadena un potencial de acción. Si consideramos otra célula (célula 2) cuyo cambio cíclico está desfasado con respecto a la célula 1 se observa que la suma de la despolarización cíclica y la del toque con el objeto no llega a producir un potencial de acción. En cambio, en el punto rojo, la suma de despolarizaciones es capaz de producir un potencial de acción en la célula 2, pero no en la célula 1 que en ese punto no está suficientemente despolarizada. Por tanto, la diferencia de polarización entre estas células aumenta la probabilidad de desencadenar el potencial de acción en una u otra dependiendo de la posición del objeto (Petersen, 2019).

Así, los estímulos son debidos a cambios de orientación que sufren las vibrisas durante un breve periodo de tiempo. En el proceso de localización de objetos la vibrisa se dobla durante el contacto con el objeto, y en la discriminación de textura se evalúan los procesos de deslizamiento de las vibrisas (Petersen, 2019).

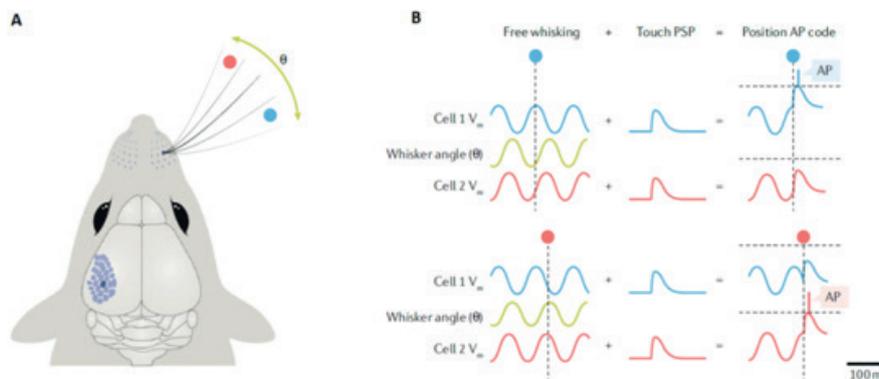


Figura 3. Integración sensorimotor para la localización de objetos. En **A)** se muestra el batido de las vibrisas, y en **B)** los cambios de despolarización cíclicos de dichas células dependiendo del ángulo de desviación de la vibrisa (*whisker angle*, Φ) durante el batido libre (*free whisking*). Se muestra el desfase en los cambios de despolarización entre dos células (1 y 2) cuando la vibrisa está en el punto azul o en el punto rojo (Petersen, 2019).

Procesamiento sensorimotor dirigido a alcanzar un objetivo determinado

Para analizar la función de los circuitos neuronales durante el aprendizaje y la ejecución de tareas se utilizan diferentes modelos. Por ejemplo, se utilizan tareas de detección en las que en animal tiene que detectar mediante las vibrisas algún objeto, y cuando lo ha reconocido obtiene una recompensa en respuesta a

la desviación de una vibrisa (Knutsen *et al.*, 2006; Mehta *et al.*, 2007; Stüttgen y Schwarz, 2008; O'Connor *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2013; Sachidhanandam *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2016).

También se puede hacer un análisis de la actividad neuronal mediante activaciones o inhibiciones farmacológicas u optogenéticas. De hecho, cuando se hacen estimulaciones optogenéticas, se puede sustituir la estimulación de las vibrisas y simular el comportamiento mediante pulsos de luz (Gabernet *et al.*, 2005; O'Connor *et al.*, 2013; Sofroniew *et al.*, 2015).

En estas tareas, el tipo de procesamiento sensorimotor está destinado a la identificación de un objeto determinado y es mediado fundamentalmente por neuronas GABAérgicas (interneuronas inhibitorias), en las que una de las subpoblaciones es positiva a la parvalbúmina (PV+). Cuando las neuronas PV+ son estimuladas optogenéticamente, se suprime la actividad de las neuronas excitadoras, lo que aumenta la tasa de fallos en la respuesta. Por el contrario, la inhibición de estas neuronas promueve la actividad de las neuronas excitadoras y, por consiguiente, aumenta la tasa de aciertos. En este sentido, se ha observado que en tareas de detección las neuronas PV+ de las capas L2 y L3 del córtex responden más activamente cuando hay fallos en la respuesta (Sachidhanandam, *et al.*, 2016). Así, la activación de las neuronas GABAérgicas PV+ parece facilitar la tarea de reconocimiento del objeto.

Sin embargo, en las dendritas de la capa cortical L5, la activación del GABA disminuye la eficacia ante una estimulación optogenética, ya que aumenta el umbral de percepción y se necesita una mayor estimulación para el aumento de la concentración citosólica de calcio relacionado con el rendimiento de las tareas (Takahashi *et al.*, 2016).

Aprendizaje sensorimotor basado en mecanismos de recompensa

Entre los estudios que se realizan para analizar este tipo de aprendizaje, se utiliza un ensayo basado en recompensar a ratones sedientos con una gota de líquido en respuesta a un estímulo de las vibrisas. Este refuerzo parece implicar la potenciación de circuitos neuronales que conectan las vibrisas con regiones cerebrales asociadas a la acción de succión (Petersen, 2019).

El aprendizaje implica plasticidad neuronal y está modulado por receptores de glutamato, en particular un canal iónico denominado NMDA (ácido N-metil-D-aspartico) (Kampa *et al.*, 2004). La señal que llega puede ser potenciada por neuromoduladores, como por ejemplo acetilcolina (Hasselmo, 2006; Hangya *et al.*, 2015) y dopamina (Schultz *et al.*, 1997; Cohen *et al.*, 2012).

En el caso de la modulación por acetilcolina los mecanismos que intervienen son bien conocidos. Se produce una desinhibición de las dendritas distales de las neuronas piramidales, que normalmente están inhibidas, lo que potencia la plasticidad sináptica (Larkum *et al.*, 1999). En este tipo de aprendizaje basado en recompensa cuando se produce la detección de un objeto mediada por vibrisas, la acetilcolina aumenta la frecuencia de excitación entre neuronas excitadoras en wS1 y wS2 (*whisker-related secondary somatosensory cortex*) (Chen *et al.*, 2013, 2015; Kwon *et al.*, 2016; Yamashita y Petersen, 2016). Esta

excitación recurrente podría servir como una huella de memoria a corto plazo capaz de dirigir circuitos motores corriente abajo de wS1 y wS2 a través de vías de señalización, que involucran a varias regiones cerebrales hasta que, finalmente, alcanzan las neuronas motoras de la lengua y la mandíbula responsables de la acción de sorber (Petersen, 2019).

En el caso de la modulación por dopamina, la activación de receptores dopaminérgicos D1 (D1R) promueve la potenciación a largo plazo de las sinapsis glutamatérgicas en las neuronas espinosas medianas (dSPN) del cuerpo estriado que expresan D1R (**Fig. 4**) (Yagishita *et al.*, 2014). Los movimientos de las vibrisas se correlacionan con la actividad de las neuronas dSPN que expresan D1R, y la estimulación optogenética de estas neuronas puede sustituir el estímulo de las vibrisas (Sippy *et al.*, 2015). Parece, por tanto, que estas neuronas juegan un papel importante en la transformación sensorimotora dirigida a un objetivo.

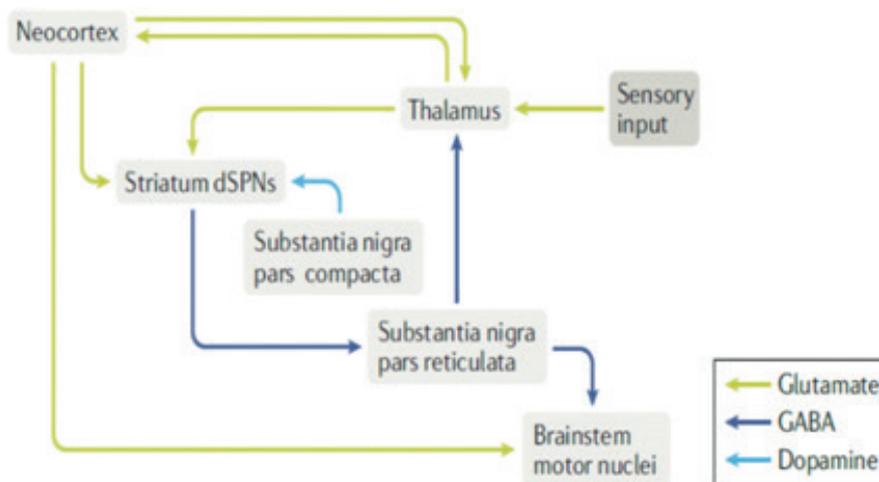


Figura 4. Circuito neuronal que participa en el procesamiento sensorimotor dirigido a objetivos. Este esquema destaca la actuación de la dopamina sobre el receptor de dopamina D1 que expresan las células espinosas medianas (dSPN). Forman la vía directa de las neuronas de la sustancia negra que proyectan al estriado en la potenciación de la entrada glutamatérgica de la corteza y/o del tálamo a través del aprendizaje basado en recompensas. La actividad sensorial de las dSPN puede contribuir a la desinhibición de los núcleos motores del tronco encefálico y el tálamo durante la sorción (Yamashita y Petersen, 2016).

Conclusiones

En conclusión, el sistema de vibrisas constituye un órgano táctil muy especializado que permite una discriminación muy fina de texturas y reconocimiento de objetos, además de un sistema de orientación muy precisa. Gran parte de la corteza sensorial y motora de los roedores está destinada al análisis y control de este sistema que juega además un papel importante en el aprendizaje basado en mecanismos de recompensa.

Bibliografía

- Aronoff, R., Matyas, F., Mateo, C., Ciron, C., Schneider, B. y Petersen, C.C.H. 2010. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *European Journal of Neuroscience*, 31:2221-2233.
- Bajwa, H. y Al Khalili, Y. 2021. Physiology, Vibratory Sense. StatPearls Publishing. Treasure Island, Florida.
- Bautista, D. M. y Lumpkin, E. A. 2011. Probing mammalian touch transduction. *The Journal of General Physiology*, 138:291-301.
- Bear, M. F., Connors, B. W. y Paradiso, M. A. 2016. Neuroscience: exploring the brain. (eds. Lippincott Williams y Wilkins). Philadelphia.
- Carvell, G. E. y Simons, D. J. 1990. Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *Journal of Neuroscience*, 10:2638-2648.
- Chen, J. L., Carta, S., Soldado-Magraner, J., Schneider, B. L. y Helmchen, F. 2013. Behaviour-dependent recruitment of long-range projection neurons in somatosensory cortex. *Nature*, 499:336-340.
- Chen, J. L., Margolis, D. J., Stankov, A., Sumanovski, L. T., Schneider, B. L. y Helmchen, F. 2015. Pathway-specific reorganization of projection neurons in somatosensory cortex during learning. *Nature Neuroscience*, 18:1101-1108.
- Cohen, J. Y., Haesler, S., Vong, L., Lowell, B. B. y Uchida, N. 2012. Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature*, 482:85-88.
- Diamond, M. E. y Armstrong-James, M. 1992. Role of parallel sensory pathways and cortical columns in learning. *Concepts Neuroscience*, 3:55-78.
- Ferezou, I., Haiss, F., Gentet, L. J., Aronoff, R., Weber, B. y Petersen, C. C. H. 2007. Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron*, 56:907-923.
- Gabernet, L., Jadhav, S. P., Feldman, D. E., Carandini, M. y Scanziani, M. 2005. Somatosensory integration controlled by dynamic thalamocortical feed-forward inhibition. *Neuron*, 48:315-327.
- Hasselmo, M. E. 2006. The role of acetylcholine in learning and memory. *Current Opinion in Neurobiology*, 16:710-715.
- Hangya, B., Ranade, S. P., Lorenc, M. y Kepecs, A. 2015. Central cholinergic neurons are rapidly recruited by reinforcement feedback. *Cell*, 162:1155-1168.
- Hayashi, H. 1980. Distributions of vibrissae afferent fiber collaterals in the trigeminal nuclei as revealed by intra-axonal injection of horseradish peroxidase. *Brain Research*, 183:442-446.
- Jacquin, M. F., Renehan, W. E., Rhoades, R.W. y Panneton, W. M. 1993. Morphology and topography of identified primary afferents in trigeminal subnuclei principalis and oralis. *Journal of Neurophysiology*, 70:1911-1936.
- Kampa, B. M., Clements, J., Jonas, P. y Stuart, G. J. 2004. Kinetics of Mg²⁺ unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity. *The Journal of Physiology*, 556:337-345.
- Kleinfeld, D. y Deschênes, M. 2011. Neuronal basis for object location in the vibrissa scanning sensorimotor system. *Neuron*, 72:455-468.
- Knutsen, P. M., Pietr, M. y Ahissar, E. 2006. Haptic object localization in the vibrissal system: behavior and performance. *Journal of Neuroscience*, 26:8451-8464.

- Kuehn, E. D., Meltzer, S., Abaira, V. E., Ho, C. Y. y Ginty, D. D. 2019. Tiling and somatotopic alignment of mammalian low-threshold mechanoreceptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116:9168-9177.
- Kwon, S. E., Yang, H., Minamisawa, G. y O'Connor, D. H. 2016. Sensory and decision-related activity propagate in a cortical feedback loop during touch perception. *Nature Neuroscience*, 19:1243-1249.
- Land, P.W. y Simons, D.J. 1985. Metabolic and structural correlates of the vibrissae representation in the thalamus of the adult rats. *Neuroscience Letters*, 60:319-324.
- Larkum, M. E., Zhu, J. J. y Sakmann, B. 1999. A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature*, 398:338-341.
- Ma, P. M. 1991. The barrelettes – architectonic vibrissal representations in the brainstem trigeminal complex of the mouse. Normal structural organization. *Journal of Comparative Neurology*, 309:161-199.
- Matyas, F., Sreenivasan, V., Marbach, F., Wacongne, C., Barsy, B., Mateo, C., Aronoff, R. y Petersen, C. C. H. 2010. Motor control by sensory cortex. *Science*, 330:1240-1243.
- Mehta, S. B., Whitmer, D., Figueroa, R., Williams, B. A. y Kleinfeld, D. 2007. Active spatial perception in the vibrissa scanning sensorimotor system. *PLOS Biology*, 5:e15.
- Moore, J. D., Deschênes, M., Furuta, T., Huber, D., Smear, M. C., Demers, M. y Kleinfeld, D. 2013. Hierarchy of orofacial rhythms revealed through whisking and breathing. *Nature*, 497: 205-210.
- O'Connor, D. H., Clack, N. G., Komiyama, T., Myers, E. W. y Svoboda, K. 2010. Vibrissa-based object localization in head-fixed mice. *Journal of Neuroscience*, 30:1947-1967.
- O'Connor, D. H., Hires, S. A., Guo, Z. V., Li, N., Yu, J., Sun, Q. Q., Huber, D. y Svoboda, K. 2013. Neural coding during active somatosensation revealed using illusory touch. *Nature Neuroscience*, 16:958-965.
- Petersen, C.C. H. 2007. The functional organization of the barrel cortex. *Neuron*, 56:339-355.
- Petersen, C.C.H. 2019. Sensorimotor processing in the rodent barrel cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, 20:533-546.
- Rhoades, R. W., Belford, G. R. y Killackey, H. P. 1987. Receptive-field properties of rat ventral posterior medial neurons before and after selective kainic acid lesions of the trigeminal brain stem complex. *Journal of Neurophysiology*, 57:1577-1600.
- Sachidhanandam, S., Sreenivasan, V., Kyriakatos, A., Kremer, Y. y Petersen, C. C. H. 2013. Membrane potential correlates of sensory perception in mouse barrel cortex. *Nature Neuroscience*, 16:1671-1677.
- Sachidhanandam, S., Sermet, B. S. y Petersen, C. C. H. 2016. Parvalbumin-expressing GABAergic neurons in mouse barrel cortex contribute to gating a goal-directed sensorimotor transformation. *Cell Reports*, 15: 700-706.
- Schultz, W., Dayan, P. y Montague, P. R. 1997. A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 275:1593-1599.
- Sippy, T., Lapray, D., Crochet, S. y Petersen, C. C. H. 2015. Cell-type-specific sensorimotor processing in striatal projection neurons during goal-directed behavior. *Neuron*, 88:298-305.

- Sofroniew, N. J., Vlasov, Y. A., Hires, S. A., Freeman, J. y Svoboda, K. 2015. Neural coding in barrel cortex during whisker-guided locomotion. *eLife*, 4:e12559.
- Sreenivasan, V., Karmakar, K., Rijli, F. M. y Petersen, C. C. H. 2015. Parallel pathways from motor and somatosensory cortex for controlling whisker movements in mice. *European Journal of Neuroscience*, 41:354-367.
- Stüttgen, M. C. y Schwarz, C. 2008. Psychophysical and neurometric detection performance under stimulus uncertainty. *Nature Neuroscience*, 11:1091-1099.
- Takahashi, N., Oertner, T. G., Hegemann, P. y Larkum, M. E. 2016. Active cortical dendrites modulate perception. *Science*, 354:1587-1590.
- Van der Loos, H. 1976. Neuronal circuitry and its development. *Progress in Brain Research*, 45:259-278.
- Voisin, D.L., Doméjean-Orliaguet, S., Chalus, M., Dallel, R. y Woda, A. 2002. Ascending connections from the caudal part to the oral part of the spinal trigeminal nucleus in the rat. *Neuroscience*, 109:183-193.
- Yagishita, S., Hayashi-Takagi, A., Ellis-Davies, G. C. R., Urakubo, H., Ishii, S y Kasai, H. 2014. A critical time window for dopamine actions on the structural plasticity of dendritic spines. *Science*, 345:1616-1620.
- Yamashita, T. y Petersen, C. C. H. 2016. Target-specific membrane potential dynamics of neocortical projection neurons during goal-directed behavior. *eLife*, 5:e15798.
- Yamashita, T., Vavladeli, A., Pala, A., Galan, K., Crochet, S., Petersen, S. S. A. y Petersen, C. C. H. 2018. Diverse long-range axonal projections of excitatory layer 2/3 neurons in mouse barrel cortex. *Frontiers in Neuroanatomy*, 12:33.
- Yang, H., Kwon, S. E., Severson, K. S. y O'Connor, D. H. 2016. Origins of choice-related activity in mouse somatosensory cortex. *Nature Neuroscience*, 19:127-134.