

R.4487



ANÁLISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL  
EN EL NUCLEO MOTOR OCULAR EXTERNO DEL GATO

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor  
en Biología por el Licenciado Carlos María Gómez  
González

Sevilla 18 de Noviembre de 1985

DIRECTOR Y PONENTE

Dr. José M. Delgado García  
Prof. Titular de Fisiología,  
adscrito a la agregaduría  
de Fisiología Animal de la  
Facultad de Biología de la  
Universidad de Sevilla.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE BIOLOGIA  
BIBLIOTECA

TD  
114

Doy mi autorización a la Biblioteca de esta Facultad para  
que mi Tesis Doctoral ANÁLISIS CUANTITATIVO  
DE LA ACTIVIDAD NEURONAL EN EL  
NUCLEO CAUDAL DEL CEREBRO EXTERNO DEL  
sea consultada, según la modalidad/es indicadas: CATO

- SI - Consulta en depósito.
- SI - Préstamo interbibliotecario.
- SI - Reproducción parcial.
- SI - Reproducción total.
- Tipo de Usuarios.
- Otros términos.

Firmado:

CARLOS MARIA GOMEZ GONZALEZ

Sevilla, a 23 de Mayo de 1995



**FISIOLOGIA ANIMAL**  
**FACULTAD DE BIOLOGIA**

SEVILLA - 41012

Don JOSE MARIA DELGADO GARCIA, Profesor Titular de Fisiología, adscrito a la Agregaduría de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla.

**CERTIFICA:**

Que D. Carlos María Gómez González ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "Análisis cuantitativo de la actividad neuronal en el núcleo Motor Ocular Externo del gato", que presenta para optar al grado de Doctor en Biología por la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla.

Sevilla 18 de Noviembre de 1985

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Jose Maria Delgado Garcia', written over a horizontal line.

Fdo. JOSE MARIA DELGADO GARCIA

Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Fisiología Animal de la Facultad de Biología de Sevilla, con fondos procedentes de la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social y la Fundación Ramón Areces.

Expreso mi agradecimiento a todos los que con su colaboración y apoyo han permitido la realización de este trabajo.



A FILO  
A LOS NIÑOS  
A MIS PADRES  
A MIS AMIGOS

## INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
1.1 MOTIVOS E INTERES DEL PRESENTE TRABAJO.....	2
1.2 CARACTERISTICAS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES.....	5
1.2.1 MOVIMIENTOS SACADICOS.....	6
1.2.2 MOVIMIENTOS VESTIBULARES.....	8
1.2.3 FIJACION OCULAR Y MOVIMIENTOS EN MINIATURA.....	9
1.3 FISIOLOGIA Y ANATOMIA DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR....	12
1.3.1 ANATOMIA MACROSCOPICA DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR..	12
1.3.2 CARACTERISTICAS DE LAS FIBRAS MUSCULARES.....	18
1.4 ANATOMIA, HISTOLOGIA Y ELECTROFISIOLOGIA DEL NUCLEO .....	
MOTOR OCULAR EXTERNO Y ZONAS RELACIONADAS.....	21
1.4.1 ANATOMIA.....	21
1.4.2 HISTOLOGIA.....	23
1.4.3 ELECTROFISIOLOGIA.....	30
1.5 ORGANIZACION FUNCIONAL DE LAS VIAS NERVIOSAS IMPLICADAS..	
EN LOS MOVIMIENTOS OCULARES.....	35
1.5.1 MOVIMIENTOS SACADICOS Y FIJACIONES.....	35
1.5.2 REFLEJO VESTIBULO OCULAR.....	51
1.5.3 MOVIMIENTOS EN MINIATURA.....	57
1.6 OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL PRESENTE TRABAJO.....	58
2. MATERIALES Y METODOS.....	60
2.1 ASPECTOS GENERALES.....	61
2.2 PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS Y EMPLAZAMIENTO .....	
EXPERIMENTAL.....	62

2.3 REGISTRO DE LA POSICION OCULAR.....	66
2.4 ESTIMULACION ELECTRICA.....	67
2.5 ADQUISICION DE DATOS.....	72
2.6 TOMA DE DATOS.....	75
2.7 METODOS MATEMATICOS.....	76
3. RESULTADOS.....	79
3.1 CARACTERISTICAS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES.....	80
3.1.1. ESTIMULACION ELECTRICA DEL NERVIO DEL NUCLEO DEL.....	
NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO.....	80
3.1.2 MOVIMIENTOS SACADICOS.....	82
3.1.3 MOVIMIENTOS INDUCIDOS POR ESTIMULACION VESTIBULAR....	83
3.2 DATOS ELECTROFISIOLOGICOS DE MOTONEURONAS E.....	
INTERNEURONAS.....	85
3.3 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DEL.....	
NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO DURANTE FIJACIONES.....	
OCULARES.....	88
3.4 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DURANTE... MOVIMIENTOS SACADICOS.....	96
3.5 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DURANTE... MOVIMIENTOS INDUCIDOS VESTIBULARMENTE.....	104
3.6 RELACIONES ENTRE LOS PARAMETROS NEURONALES.....	109
3.7 ASPECTOS MATEMATICOS EN LA DESCRIPCION DEL.....	
COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS.....	112
4. DISCUSION.....	158
4.1 FIJACIONES OCULARES.....	159
4.2 MOVIMIENTOS SACADICOS.....	167
4.3 MOVIMIENTOS INDUCIDOS POR ESTIMULACION VESTIBULAR.....	174

4.4 PARAMETROS NEURONALES.....	179
4.5 DIFERENCIAS EN LA ACTIVIDAD DE LAS MOTONEURONAS E.....	
INTERNEURONAS: ORIGEN Y SIGNIFICACION.....	182
5. CONCLUSIONES.....	184
6. BIBLIOGRAFIA.....	191

## **1. INTRODUCCION**

## 1.1 MOTIVOS E INTERES DEL PRESENTE TRABAJO

Una pregunta básica en neurobiología es el modo en que se procesa la información sensorial, para dar lugar a una respuesta motora. Un modelo ideal para estudiar el procesamiento de información nerviosa que ocurre en todo fenómeno estímulo-respuesta es el sistema motor ocular, debido a una serie de razones entre las que se puede destacar:

- La fácil cuantificación de los distintos estímulos efectivos del sistema (blancos visuales, aceleración de la cabeza, estímulos acústicos etc.).

- La fácil medida de los distintos tipos de movimientos oculares.

- Las propiedades mecánicas del órgano controlado, el ojo, han sido modeladas matemáticamente.

- La posibilidad de marcar las rutas nerviosas implicadas en la generación de los movimientos oculares, mediante técnicas histológicas.

- La disponibilidad de técnicas de registro de la actividad ocular y de la actividad eléctrica de las neuronas implicadas, tanto en el animal agudo (anestesiado), como crónico (despierto).

Estas características singulares del sistema oculomotor han despertado el interés de los investigadores. Como fruto de estos estudios se ha alcanzado un conocimiento

bastante profundo de las estructuras nerviosas implicadas en el sistema oculomotor, así como de sus características fisiológicas desde los puntos de vista sensorial, premotor y motor.

A pesar de los conocimientos existentes acerca de la regulación nerviosa de los movimientos oculares, quedan importantes lagunas a cubrir dentro de este campo. En particular, está por realizar el estudio cuantitativo de las propiedades funcionales de las motoneuronas (Mns) e interneuronas internucleares (Ints) del núcleo del motor ocular externo (nMOE) en el animal despierto. Ello se debe a que: (i) los trabajos existentes sólo cuantifican aspectos parciales, en especies distintas, de la actividad eléctrica de estas células, (ii) los registros realizados son de neuronas no identificadas mediante su activación antidrómica, y (iii) algunos experimentos están realizados en animales agudos (descerebrados, anestesiados) por lo que las condiciones fisiológicas no son las más idóneas.

Por otra parte, la disponibilidad de datos cuantitativos de la actividad de Mns e Ints (identificadas antidrómicamente), de un núcleo oculomotor como el nMOE, permitiría el desarrollo de ecuaciones con capacidad descriptiva y predictiva del comportamiento de estas poblaciones neuronales. Tales datos permitirían también un mejor conocimiento de las entradas sinápticas que reciben ambas poblaciones neuronales. Con ello se podrían establecer hipótesis acerca del procesamiento de la información en

áreas inmediatamente premotoras, procesamiento que permite generar los distintos tipos de movimientos oculares.

Por todo ello, el trabajo desarrollado en la presente Tesis Doctoral puede dividirse en tres fases:

I. Experimental. Consistió en el registro de la actividad eléctrica de Mns e Ints del nMOE identificadas antidrómicamente desde los sitios de proyección. Dicho registro se realizó simultáneamente con el de la posición ocular.

II. Análisis. Se establecieron las relaciones cuantitativas entre la actividad eléctrica de las Mns e Ints del nMOE, con las variables de la motilidad ocular.

III. Modelado. Se describió matemáticamente el comportamiento de Mns e Ints del nMOE.

En las páginas siguientes se desarrolla el trabajo propuesto en la sección de resultados, precedido de una introducción acerca del estado actual de conocimientos sobre el tema, así como de una exposición de los métodos usados. Por último se realiza una discusión de los resultados obtenidos en relación con los datos experimentales y las teorías existentes hoy en día acerca de la fisiología del sistema motor ocular.



## 1.2 CARACTERISTICAS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

La función primordial de los movimientos oculares es la de situar objetos de interés dentro del campo visual. En aquellas especies de visión binocular dichos movimientos han de ser de tipo conjugado. La recepción de la información visual que ocurre en la retina es especialmente efectiva en la fovea. Aunque el gato carece de fovea propiamente dicha, existe una región especializada en la retina, que cumple funciones similares a la fovea. El sistema motor ocular está especialmente diseñado para mantener la visión de los objetos de interés sobre esta zona. Para ello existen distintos tipos de movimientos oculares, útiles en diversas situaciones:

### Movimientos lentos:

- Vestibulares.
- Vergencia.
- De seguimiento.

### Movimientos rápidos:

- Sacadas.
- Fases rápidas del nistagmo.

### Movimientos en miniatura:

- Temblores.
- Deriva.
- Microsacádicos.

A continuación se revisarán aquellos tipos de movimientos más directamente relacionados con este trabajo.

### 1.2.1 Movimientos sacádicos.

Son movimientos oculares rápidos , de hasta  $700^{\circ}/s$  en el hombre, y hasta  $300^{\circ}/s$  en el gato. Tienen como objeto la fovealización rápida y precisa de un blanco visual. Los patrones dinámicos de las sacadas pueden ser variados. En la Fig. 1A se muestran varios ejemplos de movimientos oculares sacádicos ordenados por su frecuencia de aparición.

Se ha descrito la existencia de una relación lineal entre la amplitud y la duración de la sacada (Dodge y Cline, 1901; Hyde, 1959; Robinson, 1964). Así mismo, se han descrito relaciones lineales crecientes entre el pico de velocidad y la amplitud de la sacada (Terry y Stark, 1982). Se ha demostrado que estas relaciones se afectan por la edad (Abel y cols., 1983), el estado de alerta del animal (Crommelink y Roucoux, 1975), las drogas (López-Barneo y col., 1978) y la fatiga (Terry y Stark 1982). La fase rápida del nistagmo presenta este mismo tipo de relaciones, lo cual sugiere un mismo origen para los dos tipos de movimientos rápidos (Mackensen y Schumaker, 1960; Ron y cols., 1972). Es interesante destacar que la mayoría de las sacadas son oblicuas y, por tanto, pueden ser descompuestas en un componente horizontal y otro vertical. Dichos componentes presentan las mismas relaciones que las sacadas horizontales

y verticales puras.

La latencia, entre la presentación del blanco y la realización del movimiento oscila entre 100 y 350 ms (Fuchs, 1967). Factores que incrementan la latencia son la amplitud de la sacada a realizar (White y col., 1962), la baja iluminación (Wheless y cols., 1967) y el desconocimiento de la nueva posición que va a tomar el blanco (Saslow, 1967). Todos estos factores indican un procesamiento de la información visual a niveles superiores (corteza cerebral, tubérculo cuadrigémino superior, etc.).

Dada la gran velocidad que se imprime al ojo durante los movimientos sacádicos, parece difícil de aceptar la presencia de retroalimentación procedente de la musculatura extraocular. Por ello estos movimientos se consideran de tipo balístico, donde el sistema debe calcular internamente los parámetros de la sacada. Los primeros modelos sobre los mecanismos de generación de la sacada se basaron en la conversión del error retinal (diferencia angular entre la posición actual y la deseada, expresada en información retiniana) en actividad motora de forma directa (Young y Stark, 1963). Sin embargo, experimentos realizados recientemente, han modificado estas ideas. Así, si una vez que ya se ha presentado el blanco visual, se altera por estimulación eléctrica del tubérculo cuadrigémino superior la posición ocular, la sacada que se realiza lleva directamente a la posición del blanco visual. Estos resultados implican que junto a la información

retiniana ha de existir otra información acerca de la posición del ojo en la órbita. (Mays y Sparks, 1980; Sparks y Mays, 1983; Sparks y Porter, 1983). Así pues, se habla de sacadas codificadas espacialmente en contraposición a las ideas previas de codificación retinotópica.

### 1.2.2 Movimientos vestibulares.

La fase lenta del nistagmo vestibular (Fig. 1C) se produce por la activación de los canales semicirculares. El estímulo específico que se acepta como desencadenante de la activación de las células ciliares de los canales semicirculares es la aceleración angular de la cabeza (Steinhausen, 1933). Cuando se produce la rotación de la cabeza los ojos presentan un movimiento en dirección contraria, que tiende a compensar el movimiento de aquella con lo que se consigue una estabilización de la mirada frontal. Para obtener esta compensación la posición ocular presenta un desfase de  $180^\circ$  con la posición de la cabeza. Este fenómeno se denomina reflejo vestibulo ocular.

La latencia desde la activación de los canales semicirculares hasta la aparición de la respuesta es de aproximadamente 20 ms (Terry y cols., 1981), lo cual implica un pequeño número de sinapsis en el procesamiento de la información. El reflejo vestibulo ocular es un sistema de control en bucle abierto, es decir no presenta retroalimentación inmediata. Para explicar la eficacia del

reflejo se ha propuesto un sistema de control adaptativo, es decir, por un proceso de aprendizaje a lo largo de la ontogenia (Ito y cols., 1974).

La fase lenta del reflejo vestibulo ocular alcanza velocidades de hasta  $40^\circ/\text{s}$ . La fase rápida del nistagmo se produce para regresar el ojo a una posición central en la órbita y presenta características similares a los movimientos sacádicos.

### 1.2.3 Fijación ocular y movimientos en miniatura.

Los movimientos sacádicos sitúan los ojos en una determinada posición, en la que estos se mantienen hasta la producción de un nuevo movimiento. La función de estas fijaciones oculares es la de hacer posible la percepción visual. Sin embargo, aunque aparentemente los ojos están fijos en la órbita, presentan unos movimientos del orden de minutos de arco, denominados movimientos en miniatura, de los cuales existen tres tipos: temblor, deriva y microsacadas (Carpenter, 1977) (Fig. 1E). Los dos primeros ocurren independientemente en cada ojo, indicando un posible origen a nivel de las Mns o del globo ocular. El temblor es una oscilación rápida, mientras que la deriva es lenta. Ambos provocan que el ojo esté oscilando. Este continuo movimiento parece justificarse en la prevención del desvanecimiento de la visión que se produce por la fijación ocular mantenida sobre el mismo punto de la retina (Steinman, 1965).

Las microsacadas pueden ser interpretadas en cuanto a origen y funcionalidad del mismo modo que las sacadas (Steinman y cols., 1973; Zuber, 1965).

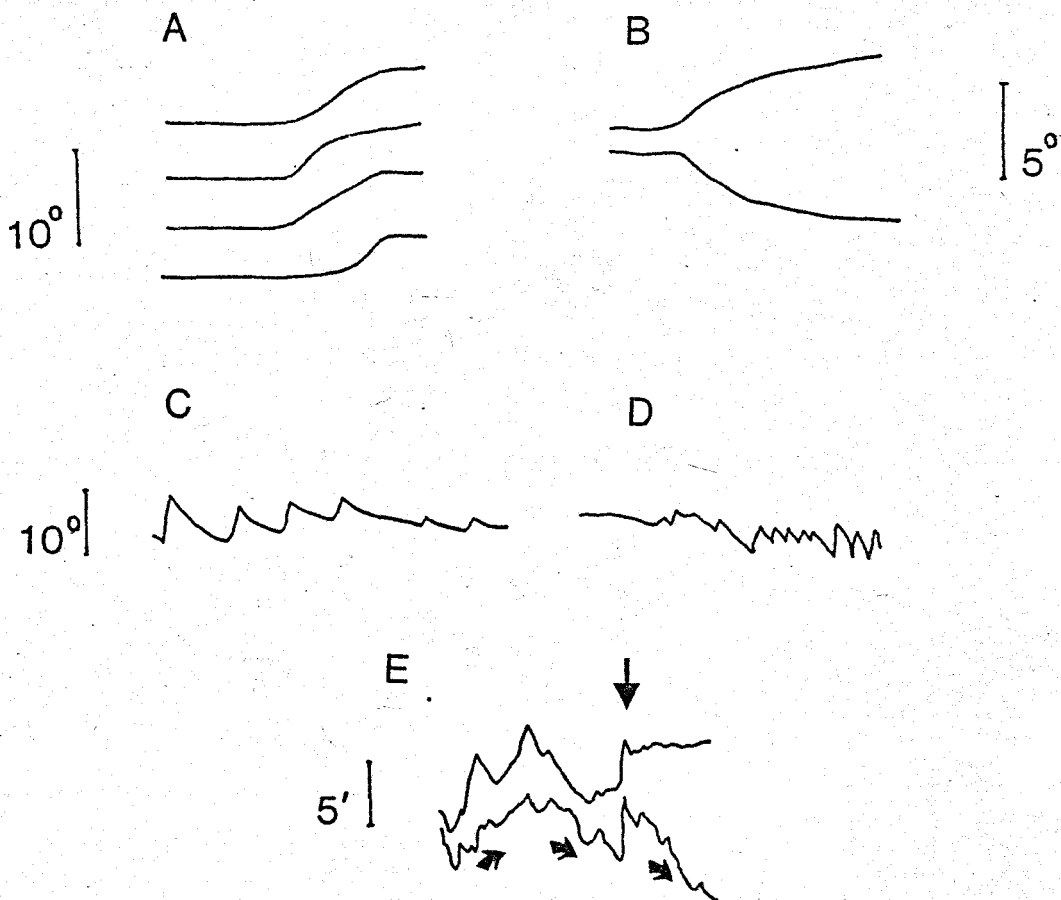


Figura 1. Tipos de movimientos oculares. A. Movimientos sacádicos y períodos de fijación ocular, los cuatro tipos diferentes de movimientos sacádicos están ordenados de arriba a abajo por orden de frecuencia de aparición (Goldberg, 1980). B. Movimiento de divergencia (Keller, 1980). C. Reflejo vestibulo ocular: fases rápidas y lentas del nistagmo vestibular. D. Movimientos de seguimiento visual: fases rápidas y lentas del nistagmo. E. Movimientos en miniatura: microsacadas (flecha), deriva (flechas curvas) y temblores oculares (rizado del registro) (C, D y E adaptados de Carpenter, 1977).

### 1.3. FISILOGIA Y ANATOMIA DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR

#### 1.3.1 Anatomía macroscópica de la musculatura extraocular.

Los movimientos oculares en el gato ocurren por cambios de tensión ejercidos en los siete músculos extraoculares: recto interno, recto externo, recto superior, recto inferior, oblicuo superior, oblicuo inferior y retractor bulbi (Fig. 2A) (Miller, 1980). La acción de estos músculos, organizados en pares, permite el movimiento del ojo en los planos horizontal, vertical y anteroposterior (Fig. 2B y C).

Dado que el presente trabajo se centró en los movimientos en el plano horizontal, sólo se hará mención a los músculos implicados en los movimientos oculares en el plano horizontal. La contracción del recto externo y la relajación simultánea del recto interno producen la abducción del ojo, es decir, la rotación del globo ocular, en el plano horizontal, hacia el hueso temporal (Fig. 2B y C); la situación inversa produce la adducción del ojo, es decir, la rotación del globo ocular en dirección nasal.

#### 1.3.2 Mecánica ocular.

El sistema de fuerzas que hay en juego cuando se



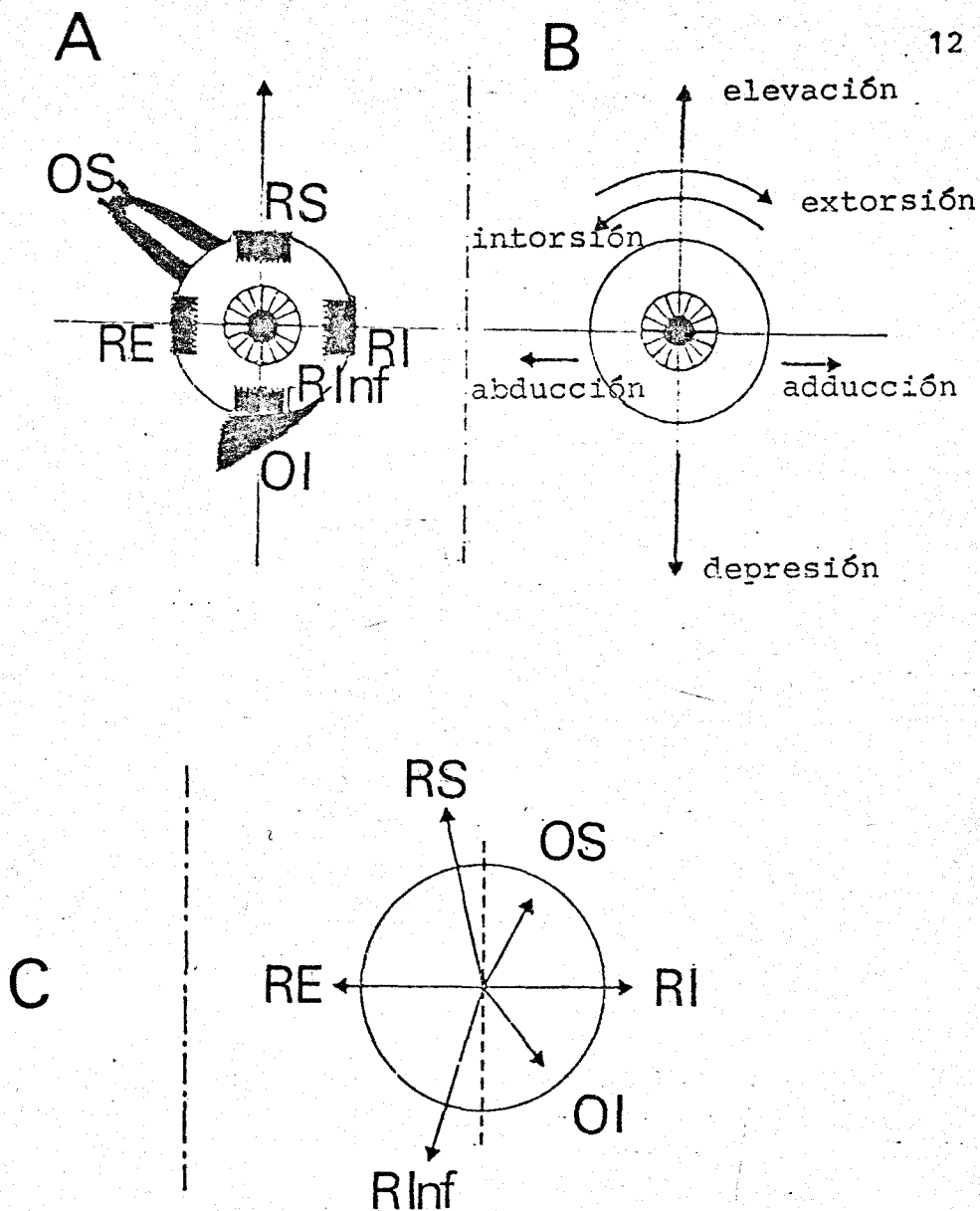


Figura 2. A. Representación esquemática de las inserciones en el globo ocular de los seis músculos extraoculares, recto externo (RE), recto interno (RI), recto superior (RS), recto inferior (RInf), oblicuo superior (OS) y oblicuo inferior (OI). B. Esquema de los tipos de rotación alrededor del centro geométrico del globo ocular. C. Desviaciones del globo ocular que se producen por la contracción de cada uno de los músculos extraoculares. (Adaptado de Volle y cols., 1982).

pretende movilizar el globo ocular es sumamente complejo. Esta complejidad puede ser simplificada en base a un procedimiento de modelado. Así, se pueden diferenciar los elementos anatómicos macroscópicos individuales, a saber, músculos, tendones y órbita, y representarlos, desde el punto de vista físico, como una combinación de elementos elásticos (resortes), viscosos (amortiguadores) y masas, agrupados en paralelo y/o en serie (Fig. 3) (Terry, 1982).

Los resortes son elementos destinados a almacenar energía potencial elástica (Cromer, 1978). Siguen la ley de Hooke según la cual, la fuerza ( $F_x$ ) que hay que comunicarle a un resorte es proporcional ( $K$ ) a la deformación que se produce ( $X$ ) ( $F_x = K \cdot X$ ).

Los amortiguadores provocan la atenuación de una señal mecánica en el tiempo, debido a la presencia de elementos disipadores de roce mecánico. Las fuerzas de rozamiento ( $F_r$ ) que se oponen al movimiento son proporcionales, mediante una constante ( $R$ ) que depende de la viscosidad del medio, a la velocidad ( $V$ ) ( $F_v = R \cdot V$ ).

Dado que los movimientos del globo ocular son de rotación, con respecto a un eje fijo, es preciso considerar el momento de inercia (suma de los productos de las masas de un cuerpo por los cuadrados de las distancias de cada uno de ellos). Las fuerzas ( $F_i$ ) implicadas en la rotación del globo ocular, relativas al momento de inercia, son proporcionales ( $M$ ) a la aceleración angular del ojo ( $A$ ) ( $F_i = M \cdot A$ ).

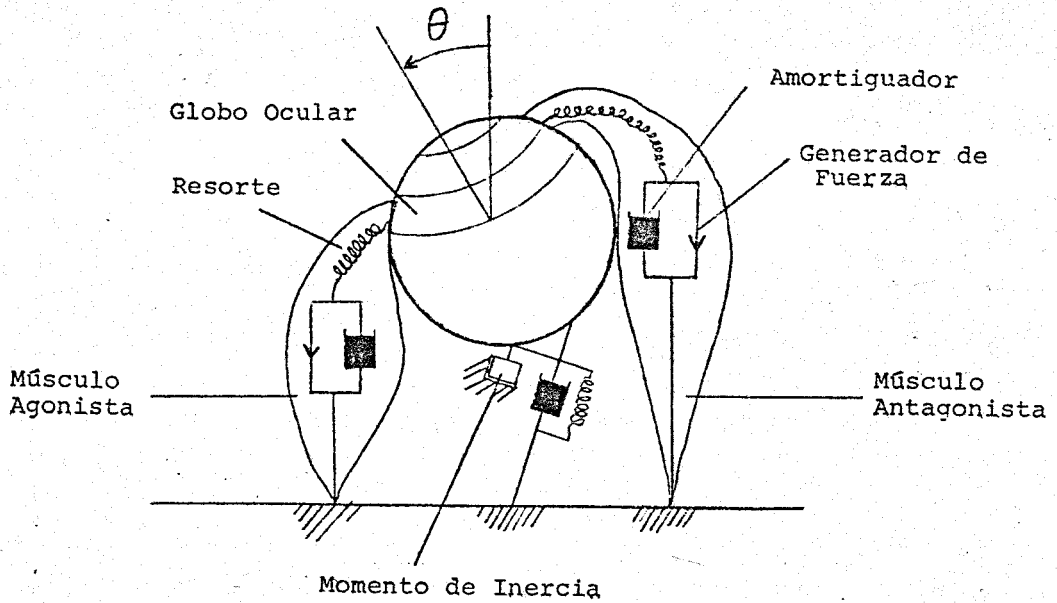


Figura 3. Modelo de inervación recíproca para los movimientos oculares, basado en la acción combinada de un músculo que se contrae (agonista) y otro que se relaja (antagonista). El sistema físico de músculos y órbita ha sido modelado mediante una analogía de resortes, amortiguadores y momentos de inercia. Los tendones han sido suprimidos a fin de simplificar el modelo (Adaptado de Terry y Stark, 1979).

En suma, agrupando los elementos físicos del modelo (resortes, amortiguadores y masas), resolviendo los elementos en serie y en paralelo, agrupando constantes y expresando la ecuación en forma diferencial, se ha llegado a una ecuación simplificada de la fuerza necesaria para la movilización del globo ocular (Robinson, 1964; Carpenter, 1977)

$$F(t) = K \cdot P(t) + R \cdot \dot{P}(t) + M \ddot{P}(t) \quad (1)$$

Donde:

$F(t)$ : Fuerza aplicada al ojo

$P(t)$ : Desviación angular del ojo (grados)

$K$  : Coeficiente que refleja la elasticidad de los tejidos orbitales (g/grado)

$\dot{P}(t)$ : Velocidad angular del ojo (grados/s)

$R$  : Coeficiente relacionado con la viscosidad de los tejidos (g/grado/s)

$\ddot{P}(t)$ : Aceleración angular del ojo (grados/s<sup>2</sup>)

$M$  : Momento de Inercia del globo ocular (g/grado/s<sup>2</sup>)

Dado que el valor de  $M$ , calculado experimentalmente, es pequeño en relación a los otros coeficientes de la ecuación, esta se puede simplificar en una ecuación diferencial de primer orden (Robinson, 1970):

$$F(t) = K \cdot P(t) + R \cdot \dot{P}(t) \quad (2)$$

Dada esta formulación se pueden establecer predicciones acerca del comportamiento de la órbita frente a entradas controladas. Así mismo se pueden estimar los coeficientes K y R empíricamente. La respuesta de un sistema lineal de primer orden a una entrada en escalón es una ecuación exponencial, tendiendo la posición a un valor final estable (Pf), según se desprende de la resolución de la ecuación 2 para una entrada constante. La constante de tiempo (T) de dicha exponencial corresponde a R/K:

$$P(t) = Pf (1 - \exp(-t/T)) \quad (3)$$

Esta predicción ha sido comprobada estimulando tetánicamente el nervio del VI par craneal, obteniéndose una cinética exponencial para el cambio de posición en el tiempo, tal como se deduce de las ecuaciones 2 y 3 (Goldberg, 1980). Del mismo modo, se ha estimado el valor de la constante de tiempo de la mecánica orbitaria, siendo de 117 ms en el mono (Robinson, 1964), y de 70 ms en el gato (Goldberg, 1980).

Igualmente, la respuesta en frecuencia de la mecánica orbitaria viene dada por la resolución de la ecuación 2, para una entrada sinusoidal (Dunod, 1967; Skavensky y Robinson, 1973):

$$\bar{\phi} = \arctg 2 \cdot \pi \cdot f \cdot T \quad (4)$$

Donde:

f: Frecuencia de estimulación.

T: Constante de tiempo

$\phi$ : Desfase en grados entre la envolvente de la señal de entrada y la de salida

Estimulando el nervio oculomotor con un tren de pulsos de frecuencia modulada sinusoidalmente, se ha obtenido un diagrama de Bode (desfase entre la envolvente de la frecuencia de estimulación y la posición ocular), típico de una cinética de primer orden. La constante de tiempo estimada según la ecuación 4, fue en estos experimentos de 64 ms (Zuber, 1964).

La constante de tiempo para la mecánica orbitaria, ha sido también estimada a partir de la medida empírica de los coeficientes K y R, siendo de 176 ms (Robinson, 1970).

Los valores antes descritos de la constante de tiempo para la mecánica orbitaria permiten suponer que la mecánica ocular es un sistema altamente amortiguado. Esta característica facilita el frenado del globo ocular y suprime oscilaciones (Dunod, 1967). Por otra parte, mediante técnicas electromiográficas se ha demostrado en humanos que el valor del coeficiente K presenta histéresis (Momosse, 1958), es decir, que su valor depende de si la posición ocular ha sido alcanzada por contracción o relajación del músculo. Este resultado supone la presencia de una no linealidad en la ecuación 2.

Por último, hay que señalar que el conocimiento

del modelo de la mecánica ocular, permite plantear hipótesis sobre el tipo de entradas que deben llegar al músculo para producir un determinado tipo de movimientos oculares (van Opstal y cols., 1985).

### 1.3.2 Características de las fibras musculares.

El número de fibras de los músculos rectos, oscila entre 20.000-30.000 fibras por músculo en humanos (Kato, 1938). Las áreas transversales de las fibras son pequeñas, 150  $\mu\text{m}^2$  de media. Los diámetros de las fibras oscilan entre 5-50  $\mu\text{m}$ , estando las fibras agrupadas en capas concéntricas.

Según estudios morfológicos (Feachey, 1971), en la musculatura extraocular existen al menos dos tipos de fibras musculares: (i) fibras periféricas, de pequeño diámetro, alta capacidad oxidativa, adecuadas para una actividad sostenida y (ii) fibras centrales de mayor diámetro que las anteriores, de menor capacidad oxidativa, más aptas para la generación de movimientos rápidos.

En estudios de tipo funcional, mediante inyección de corriente en Mns individuales y registro de las tensiones generadas en el músculo, se ha demostrado que existen unidades de contracción lenta ( $> 8\text{ms}$ ), las cuales producen bajas tensiones ( $< 20\text{ mg}$ ), presentan bajas frecuencias de fusión y velocidades de conducción axónica lentas (latencia antidrómica  $> 0.18\text{ ms}$ ) (Goldberg, 1976). En contraposición,

se han identificado así mismo fibras de contracción rápida que presentan características opuestas. Estos tipos de unidades descritas desde el punto de vista funcional como rápidas y lentas deben corresponderse con las descritas morfológicamente como grandes y pequeñas, respectivamente, aunque este punto no ha sido demostrado experimentalmente.

En cuanto a la fatigabilidad muscular, los datos existentes en sujetos humanos indican una gran resistencia a la fatiga, ya que no se han observado fallos en los movimientos oculares, tras amplios y frecuentes movimientos (Fuchs y Binder, 1983).

### 1.3.3 Propiocepciones.

A continuación se considerarán las posibles aferencias sensoriales al sistema oculomotor procedentes de la musculatura extraocular. Estas aferencias propioceptivas son de transcendental importancia en la regulación de los sistemas motores esqueléticos, transmitiendo información de retroalimentación sobre el grado y la velocidad del estiramiento muscular (huso muscular) y de la tensión muscular (órgano tendinoso de Golgi) (Robinson, 1981).

Clásicamente se han descrito ambos tipos de receptores en la musculatura extraocular de muchas especies (Cilimbaris, 1910), entre ellas el gato (Bach y Rita, 1966) y el macaco (Greene y Jampel, 1966). En cuanto a la vía sensorial de estos receptores, es de tipo trigeminal



(Alvarado y cols, 1975, Daunicht, 1983). El patrón de descarga de estos receptores ha sido medido en el propio receptor (Cooper y cols., 1953) y en el ganglio semilunar, que contiene la primera neurona sensorial (Daunicht, 1983). La respuesta es preferentemente tónico-fásica, es decir, con una dependencia intermedia entre amplitud y velocidad del estiramiento.

Este sistema de aferencias propioceptivas no conecta funcionalmente de una forma directa con las Mns oculares. Así, en el mono despierto se ha observado que la frecuencia de disparo de las Mns del nMOE no se afecta por el desplazamiento brusco del globo ocular, es decir, por el estiramiento del músculo recto externo. Así mismo, el patrón de descarga de las Mns no se afecta por la realización de sacadas isométricas (el músculo se contrae para producir una sacada, pero el ojo está impedido artificialmente para el movimiento), las cuales aumentan la tensión muscular (Keller y Robinson, 1971).

Esta falta de propiocepción funcional desde el músculo ha llevado a postular que la regulación de los movimientos oculares se realiza en bucle abierto, sin retroalimentación directa como ocurre en la musculatura espinal. Se ha sugerido que la función de las propiocepciones en el sistema motor ocular es la de participar en el aprendizaje de los movimientos oculares (Olmstead y cols., 1936).

## 1.4 ANATOMIA, HISTOLOGIA Y ELECTROFISIOLOGIA DEL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO Y ZONAS RELACIONADAS

### 1.4.1 Anatomía.

La inervación de los músculos extraoculares procede de tres núcleos motores del tronco del encéfalo: (i) núcleo del motor ocular común, donde se localizan las motoneuronas que inervan homolateralmente a los músculos recto inferior e interno y oblicuo inferior y, contralateralmente, al músculo recto superior; (ii) núcleo troclear, que inerva de forma contralateral al músculo oblicuo superior; y (iii) núcleo del motor ocular externo (nMOE), que inerva homolateralmente al músculo recto externo. Un fascículo procedente de este núcleo (y del nMOE accesorio) inerva al retractor bulbi.

Así pues, las Mns del nMOE se relacionan con movimientos oculares en el plano horizontal, las Mns del núcleo del motor ocular común se relacionan con movimientos en el plano horizontal y vertical y las Mns del núcleo troclear con movimientos en el plano vertical. En la Fig. 4 se presenta un corte sagital del tronco del encéfalo mostrando la posición anatómica de los núcleos motores oculares del plano horizontal, así como de otras estructuras relacionadas con dichos movimientos (ver más adelante).

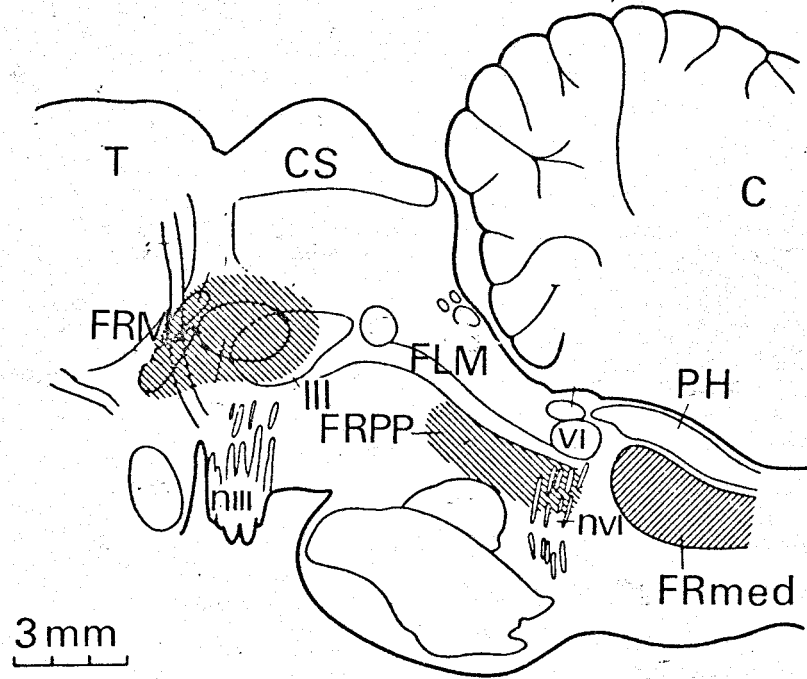


Figura 4. Corte sagital del tronco del encéfalo y del cerebelo, mostrando la localización de diversas estructuras relacionadas con los movimientos oculares. T, tálamo. FRM, formación reticular mesencefálica. nIII, raíces del nervio del III par craneal. CS, Tubérculo cuadrigémino superior. III, núcleo del motor ocular común (III par). FRPP, formación reticular pontina paramediana. FLM, fascículo longitudinal medial. VI, Núcleo del motor ocular externo. nVI, nervio del núcleo del motor ocular externo. FRmed, formación reticular medular. PH, núcleo prepositus hipoglossi. C, Cerebelo. (Adaptado de Büttner-Ennever, 1979).

#### 1.4.2. Histología.

Los primeros estudios que se realizaron sobre el nMOE llevaron a pensar que dentro de sus límites anatómicos sólo existían Mns (Lorente de Nó 1933; Ramón y Cajal, 1911). Sin embargo, informaciones basadas en el estudio del síndrome de oftalmoplejía internuclear (enfermedad que produce la parálisis de los rectos internos) apuntaban hacia la existencia de un centro coordinador de la mirada en el plano horizontal, próximo al nMOE y que enviaría su información a través del fascículo longitudinal medial (Bennett y Savill, 1889; Carpenter, 1971; Daroff, 1982; Spiller, 1924). A este hipotético núcleo coordinador de la mirada se le denominó paraabducens (Riley, 1930).

Mediante la inyección de peroxidasa de rábano en el núcleo del motor ocular común se descubrió la existencia de Ints en el nMOE, las cuales proyectan al núcleo motor ocular común contralateral a través del fascículo longitudinal medial (Graybiel y Hartweg, 1974). Posteriormente se realizó la confirmación electrofisiológica, mediante activación antidrómica de las Ints del nMOE desde el núcleo del motor común (Baker y Highstein, 1975). Experimentos con trazadores retrogradados dobles, técnica que permite la tinción de un soma neuronal desde dos de sus proyecciones, demostró que Mns e Ints del nMOE son dos grupos neuronales independientes, es decir, que la

proyección del nMOE al núcleo del motor ocular común no corresponde a colaterales de las Mns del nMOE sino a un grupo neuronal independiente (Steiger y Buttner-Ennever, 1978). Así pues, las Ints del nMOE parecen ser un sustrato anatómico adecuado para el movimiento conjugado de los ojos. De este modo, el centro de la mirada conjugada sería el propio nMOE. En el nMOE existen unas dos mil neuronas y la razón de Mns a Ints es del orden de 2 a 1. La proyección de las Ints sobre el núcleo motor ocular común es específica sobre las Mns del recto interno. Esta proyección parece ser de carácter activador (Highstein y Baker, 1978). Por otra parte se ha detectado la presencia de colaterales de un 30% de las Ints sobre el núcleo prepositus hipoglossi (Highstein y cols., 1979; Highstein y cols., 1982).

En los experimentos de doble marcaje se demostró la existencia de un 10% de células que no se marcaban desde el recto externo o el núcleo motor ocular común, las cuales pueden representar un segundo tipo de Ints con un segundo lugar de proyección. De hecho, se han caracterizado electrofisiológicamente neuronas que no son activables antidrómicamente desde el recto externo o el núcleo del motor ocular común (Delgado-García, 1977). Histológicamente se han detectado axones de neuronas del núcleo del motor ocular externo al flóculo del cerebelo, aunque se desconoce si son colaterales de Mns o Ints, o bien pertenecen a este tercer grupo (Graybiel, 1977).

Además de la conexión internuclear debida a las

Ints del nMOE existe otra procedente del complejo oculomotor sobre el nMOE. Dicha conexión ha sido establecida histológica y electrofisiológicamente (Maciewicz y Spencer, 1977; Maciewicz y Phipps, 1983). Dicha conexión es bilateral, a través del fascículo longitudinal medial, y se sospecha que lleva una información similar a la de las Mns del recto interno, pues las Ints del núcleo del motor ocular común reciben colaterales de estas Mns (Evinger y cols., 1979; Spencer y cols., 1982). En la Fig. 5 se muestra un diagrama de las conexiones entre el nMOE y el núcleo del motor ocular común.

En cuanto a la descripción de las relaciones eferentes del nMOE, conviene señalar que en el nMOE existen Mns que inervan el músculo retractor bulbi, ya sea por medio de colaterales o directamente (Crandall, 1977). En cuanto a las relaciones aferentes con estructuras premotoras, se considerarán posteriormente.

Desde el punto de vista morfológico, las neuronas del nMOE tienen árboles dendríticos grandes, algunos de los cuales salen de los confines del núcleo (Fig. 6), estando orientados hacia el fascículo longitudinal medial, los núcleos vestibulares y hacia la formación reticular (Ramón y Cajal, 1911; Highstein y cols., 1979). Highstein y cols. (1982), mediante la inyección intracelular de peroxidasa han realizado un estudio comparado de las características morfométricas de Mns e Ints (Tabla I).

Todas estas características morfométricas son de

TABLA I

Características morfométricas de las Mns e Ints del nMOE.

	Mns	Ints
Media de las dimensiones del soma	25	24,4 $\mu$ m
n° de dendritas primarias	7-12	3-8
Media del diámetro de las dendritas primarias	3,33 $\pm$ 1,6	4,03 $\pm$ 2,08 $\mu$ m
n° de espinas dendríticas por 100 $\mu$ m de longitud	0,7	1,7

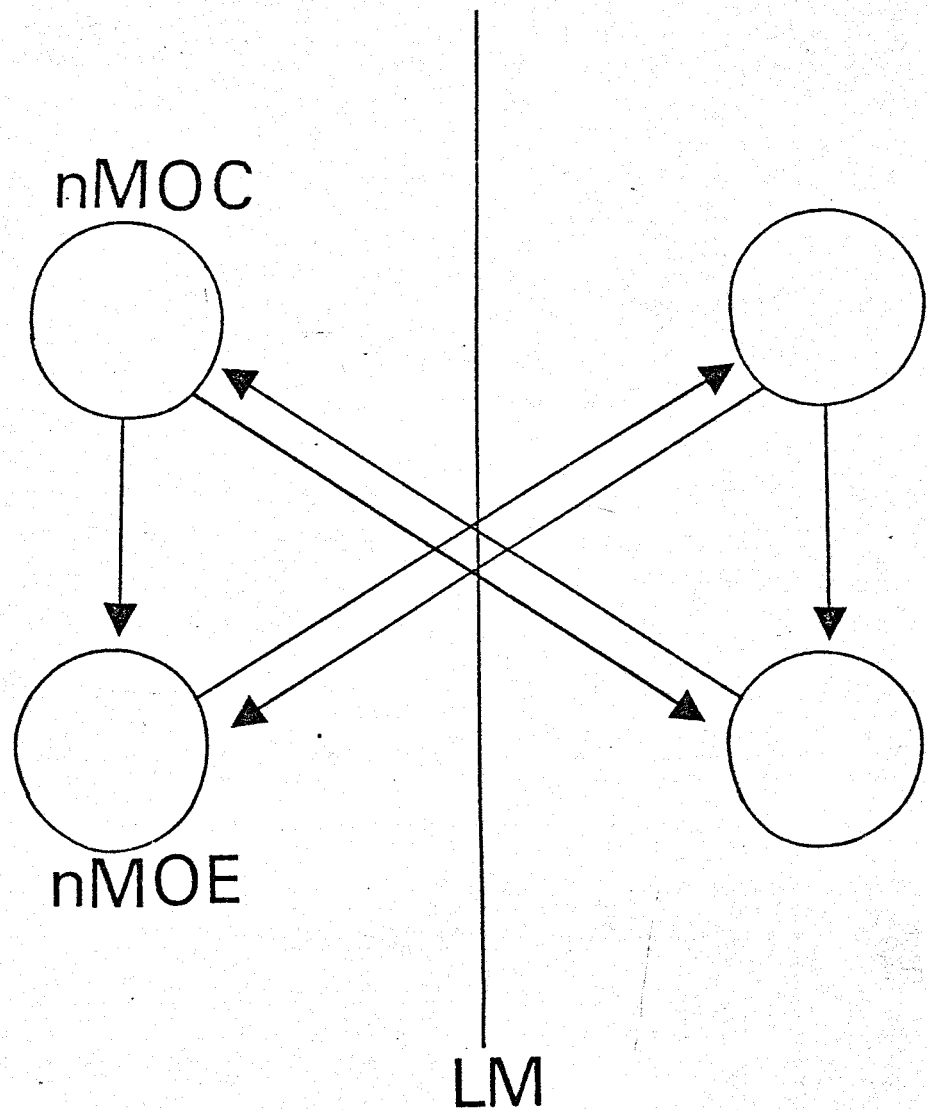
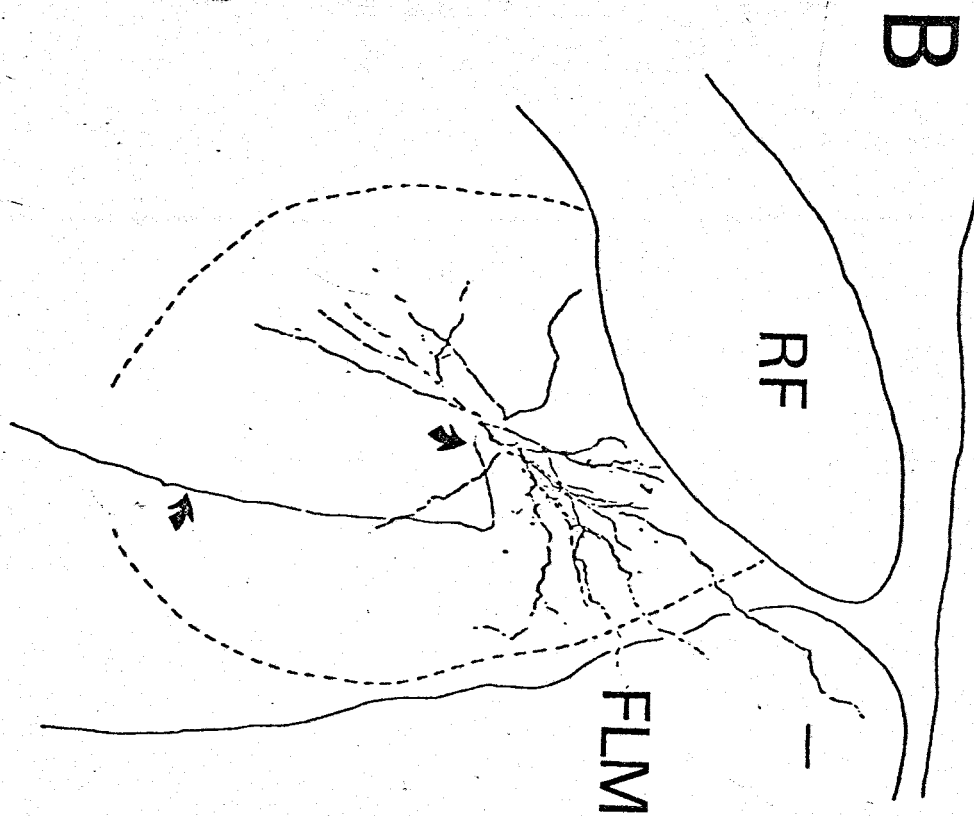
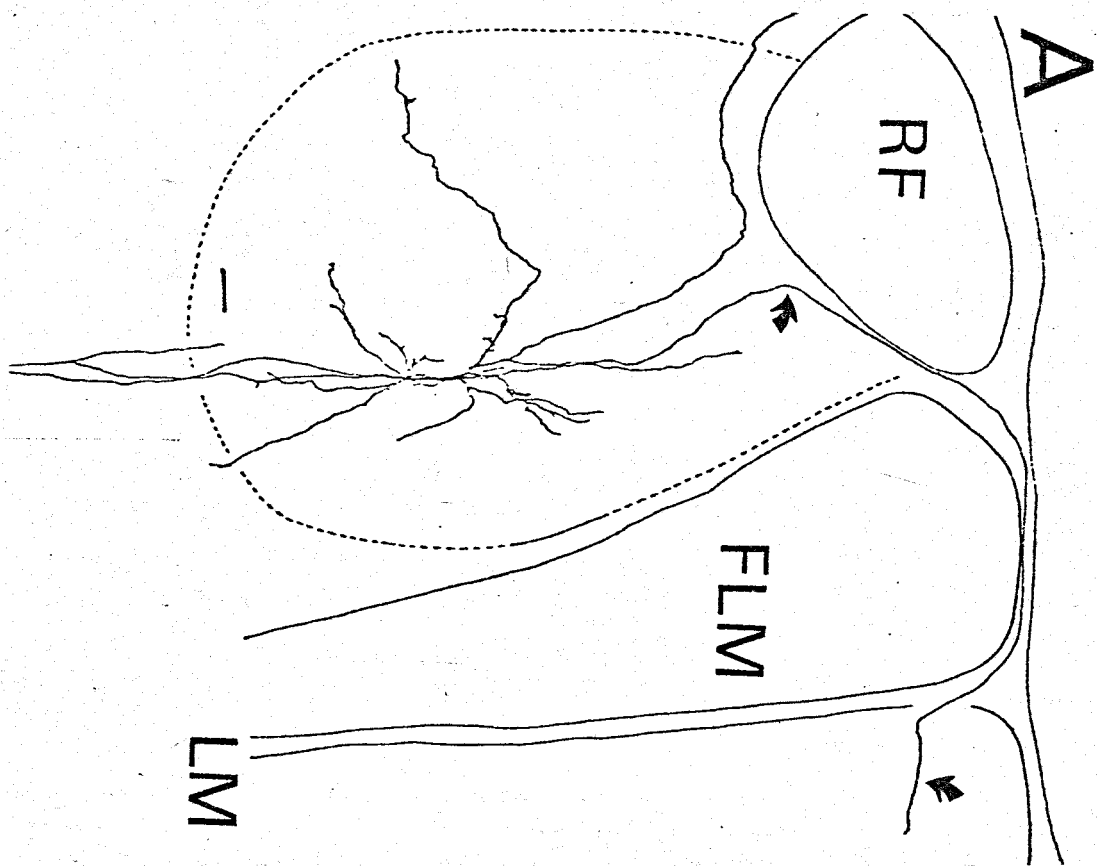


Figura 5. Diagrama de las conexiones internucleares activas durante movimientos oculares en el plano horizontal. Ha sido demostrada una vía contralateral excitadora mediada por las interneuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo (nMOE), proyectando sobre las Mns del músculo del recto interno en el núcleo del motor ocular común (nMOC). Así mismo, se han demostrado conexiones bilaterales, hipotéticamente excitadoras, entre las interneuronas del núcleo del motor ocular común hasta el nMOE. LM: Línea media.



Figura 6. Reconstrucción coronal de una Int (A) y de una Mn (B) del nMOE, inyectadas intracelularmente con peroxidasa de rábano. Las flechas indican el recorrido del axón. Obsérvese como el axón de la Int cruza la línea media (LM), y desaparece en el fascículo longitudinal medial (FLM), debido a un giro del axón que le hace ascender por el fascículo longitudinal medial hacia el núcleo del motor ocular común. Por su parte, el axón de la Mn se dirige ventralmente hacia su salida del tronco del encéfalo. Obsérvese así mismo, el más rico patrón de arborización dendrítica de la Mn en comparación con la Int. RF: Rodilla del facial. Calibración de 100  $\mu$ m. (Adaptado de Highstein y cols., 1982).



un gran interés en la predicción del comportamiento de los parámetros electrofisiológicos de las neuronas (Henneman, 1981; Rall y cols., 1967; Ribas y cols., 1983).

En cuanto a la morfología, las dos poblaciones presentan los mismos tipos celulares: fusiformes pequeños, esféricas, globulares y piriformes.

### 1.4.3 Electrofisiología

La principal diferencia en el comportamiento fisiológico de Mns e Ints del nMOE es la mayor frecuencia de potenciales de acción que presentan las Ints sobre las Mns para una misma posición del ojo (Delgado-García y cols., 1977). Así mismo, hay una gran variabilidad en los umbrales fisiológicos de activación y en la gradación de la respuesta de las neuronas (Goldberg, 1980; Robinson, 1970; Serra, 1982), tanto en Mns como en Ints.

La discusión sobre estos dos puntos es conveniente enfocarla desde el denominado "principio del tamaño", propuesto por Hennemann (1981), y que puede quedar sintetizado del siguiente modo (Goldberg, 1980; Hennemann, 1981; Stein y Bertoldi, 1981), al menos para las Mns espinales:

I. El tamaño de la Mn determina su excitabilidad. El umbral de excitabilidad aumenta con el tamaño.

II. El tamaño del soma de una Mn se relaciona directamente con el tamaño de su axón, así como con la

velocidad de conducción axónica.

III. El tamaño del soma se relaciona directamente con el tamaño de la fibra muscular que inerva y, por éllo, con la tensión que la unidad motora es capaz de producir.

IV. El tamaño del soma de las Mns se relaciona directamente con la rapidez de contracción de las fibras musculares.

Los apartados III y IV quedan justificados fisiológicamente por el tipo de fibra muscular que inervan. Así, las Mns de mayor tamaño proyectan sobre las fibras musculares más grandes, las cuales producen una mayor tensión y rapidez de contracción que las fibras de menor tamaño.

El apartado II se justifica en base a que el flujo de corriente iónica a través del axón es directamente proporcional al tamaño de la fibra. Por tanto, al pasar más corriente por la fibra en una unidad de tiempo, la apertura de los canales de  $\text{Na}^+$  ocurre antes, produciéndose una mayor rapidez en la conducción del impulso nervioso por parte de las fibras de mayor diámetro (Brinley, 1978; Koester, 1981).

La justificación del I apartado ha planteado controversias. Hennemann (1965) sugirió en un principio, que dado que las Mns pequeñas presentan una resistencia de entrada mayor que las grandes, la aplicación de una misma intensidad de corriente iónica, vía sinapsis, produciría una mayor despolarización en las células pequeñas, según se

desprende de la ley de Ohm, lo cual determinaría un umbral más bajo de activación en las Mns pequeñas. No obstante, las entradas sinápticas de cada neurona han de ser valoradas al considerar el umbral fisiológico de disparo de las neuronas (Stein y Bertoldi, 1981). En este sentido se comprobó que el número de quantos (vesículas de neurotransmisor) liberados por unidad de superficie en cada estimulación es mayor en las Mns pequeñas. Así, la justificación del I postulado podría venir dada en parte por una mayor densidad o efectividad sináptica de las Mns pequeñas en comparación con las grandes (Zucker, 1973).

En cualquier caso, conviene revisar la vigencia que tiene el principio del tamaño en las Mns del nMOE.

Mediante inyección de corriente en Mns del nMOE se ha comprobado que no existe relación entre el tamaño de las Mns y la velocidad de contracción y tensión desarrolladas por las fibras a las que inervan, (Goldberg y cols., 1976; Goldberg y cols., 1981), lo cual invalida los postulados IV y III, respectivamente. En cambio, parece que existe una organización espacial: las Mns situadas más dorsalmente inervan a fibras de contracción rápida, y las situadas más ventralmente lo hacen a las de contracción lenta (Goldberg, 1981).

La velocidad de conducción de las Mns del nMOE está inversamente relacionada con la resistencia de entrada y, directamente con el tamaño del soma; esto permite aceptar como válido el II postulado (Grantyn y Grantyn,

1978).

Las Mns grandes del nMOE necesitan más corriente inyectada intracelularmente para producir un potencial de acción (Reobase) que las Mns pequeñas (Grantyn y Grantyn, 1978). Este dato favorece la idea de un orden de reclutamiento neuronal regido por el tamaño celular (I postulado). Pero dado que un factor crucial para comprender este principio es la organización sináptica (Stein y Bertoldi, 1981), parece necesaria la reevaluación de este postulado en las Mns del nMOE en condiciones fisiológicas (animal despierto y alerta). En relación con este planteamiento es interesante el amplio rango de umbrales de activación de las Mns: entre 44° a la izquierda y 11° a la derecha en monos (Skavensky y Robinson, 1983), y entre 11° a la izquierda y 5° a la derecha en gatos (Serra y Delgado-García, 1983).

Otro aspecto interesante a considerar es la causa por la que las Ints disparan a una mayor frecuencia que las Mns, recibiendo ambas la misma información sináptica (Baker y Spencer, 1981). Dado que el tamaño medio del soma es muy similar en ambas poblaciones, no parece que sea debido a este factor (Tabla I). Por otra parte, no existen datos electrofisiológicos comparativos de ambas poblaciones sobre los post-potenciales hiperpolarizantes (AHP en la literatura anglosajona) y sobre las curvas  $f-i$  (frecuencia de disparo-intensidad de corriente inyectada), que permitan saber la capacidad de disparo de ambos grupos de neuronas

(Gustaffson, 1974). Por tanto, la única aproximación que se puede hacer es de tipo morfométrico. Highstein y cols. (1982), han propuesto que las dendritas de las Ints son más gruesas y presentan menos ramificaciones que las de las Mns, por lo que una entrada similar equidistante del soma de cada célula tendrá un menor decremento electrotonico en las Ints (la constante de espacio es mayor en fibras de mayor diámetro (Koester, 1981)), produciendo una mayor despolarización de los somas, para una misma intensidad de estímulo .

Por último, conviene señalar que las Mns del nMOE presentan una actividad de tipo tónico-fásico ante la inyección de corriente (Baldissera y cols., 1982a y b; Barmack, 1974). Por otra parte, la corta duración de los post-potenciales hiperpolarizantes permiten a las neuronas del nMOE disparar a altas frecuencias (Grantyn y Grantyn, 1978; Baker y Precht, 1972), lo cual se manifiesta en altas pendientes en las curvas  $f-i$ , mucho mayores que en las Mns espinales (Kernell, 1965). En suma, estas propiedades electrofisiológicas y el amplio rango de los umbrales de activación de las Mns, permiten al músculo desarrollar la tensión deseada en cada uno de los tipos de movimientos oculares.

## 1.5 ORGANIZACION FUNCIONAL DE LAS VIAS NERVIOSAS IMPLICADAS EN LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Las Mns e Ints del nMOE están implicadas en todos los movimientos oculares que ocurren en el plano horizontal. Las características de estos movimientos van a depender del estado funcional de estas neuronas. En este apartado se describe la actividad de estas neuronas en relación con los movimientos oculares propios de este estudio. Por otra parte, la actividad de las Mns e Ints del nMOE depende de la actividad y organización de las estructuras nerviosas premotoras, por lo que se revisarán los aspectos morfo-funcionales más destacados en relación con cada uno de los tipos de movimientos oculares implicados en este estudio.

### 1.5.1 Movimientos sacádicos y fijaciones.

De acuerdo con la ecuación 1, la tensión muscular que se necesita para mover el ojo y mantenerlo en una determinada posición es proporcional a la posición, velocidad y aceleración oculares (Keller, 1980; Robinson, 1964). Si se admite que la frecuencia de disparo de la Mn es convertida directamente en tensión (Baldissera y Campadelli, 1977), se puede suponer que la frecuencia de disparo de una Mn responde a una ecuación similar a la de la mecánica ocular



(Robinson, 1970).

$$f(t) = f^{\circ} + k \cdot P(t) + r \cdot \dot{P}(t) + m \cdot \ddot{P}(t) \quad (5)$$

Donde:

$f(t)$ : Frecuencia de disparo de la Mn (Impulsos/s)

$f^{\circ}$ : Frecuencia de disparo de una Mn cuando el ojo se encuentra en el centro de la órbita (Impulsos/s)

$k$ : Coeficiente que hace referencia a los elementos elásticos de la órbita (Impulsos/s-grado)

$P(t)$ : Posición ocular (grados)

$r$ : Coeficiente que hace referencia a los elementos viscosos de la órbita (Impulsos/s-grado/s)

$\dot{P}(t)$ : Velocidad ocular (grados/s)

$m$ : Coeficiente que hace referencia al momento de inercia del globo ocular (Imp/s/grado/s<sup>2</sup>)

$\ddot{P}(t)$ : Aceleración ocular (grados/s<sup>2</sup>)

En efecto, cuando el ojo realiza un movimiento sacádico en la dirección de activación (abducción) se produce un brote de actividad en las Mns e Ints del nMOE, mientras que si el movimiento ocular se realiza en la dirección nasal (adducción) disminuye la frecuencia de disparo (Fuchs, 1970; Robinson, 1970; Schiller, 1970). Este cambio de actividad antecede, con latencias que no

sobrepasan los 20 ms, al movimiento. Cuando se alcanza una nueva posición, la frecuencia de disparo de Mns e Ints permanece estable durante la fijación ocular. El valor de la frecuencia de disparo de Mns e Ints es tanto más elevado cuanto más se encuentra el ojo en la dirección de activación.

Para explicar el comportamiento de las Mns extraoculares durante las sacadas y fijaciones oculares, Robinson (1970) ha propuesto el modelo denominado de PULSO-PASO. Según dicho modelo, las Mns producen un PULSO o brote de potenciales de acción para vencer los rozamientos viscosos y el momento de inercia del globo ocular en la órbita durante las sacadas. A este pulso se le añade un PASO o incremento mantenido de frecuencia de potenciales de acción, para vencer la resistencia elástica de los tejidos orbitales. En este modelo el término  $f^0 + k \cdot P(t)$  corresponde al PASO, y el término  $r \cdot \dot{P}(t) + m \cdot \ddot{P}(t)$  al PULSO. Este comportamiento de las Mns es esencialmente igual en las Ints del nMOE (Delgado-García y cols., 1977).

Durante fijaciones oculares existe una relación lineal, proporcional mediante el coeficiente  $k$ , entre la frecuencia de disparo y la posición ocular, tal como predice la ecuación 5, aunque a veces la relación posición-frecuencia fue mejor explicada en Ints por medio de modelos exponenciales (Delgado-García y cols., 1977). Los valores del coeficiente  $k$  son ligeramente mayores en Ints que en Mns. Por otra parte esta relación lineal permite calcular el umbral

de activación para cada neurona ( $P^0$ ), que se define como la posición para la cual una neurona empieza a producir potenciales de acción (Tabla II). Durante una fijación ocular, los valores de la frecuencia de disparo, o su inverso, el intervalo inter-espiga, no es constante. Así los valores del coeficiente de variación, calculado como la razón entre la desviación típica y la media (Sokal y Rohlf, 1969), de los valores de intervalos inter-espiga durante una fijación dan valores altos (Tabla II), siendo máximos en las posiciones más excentricas de la órbita.

Una misma  $M_n$  presenta una variabilidad notable durante la fijación repetida de la misma posición ocular, lo cual crea una dispersión de los datos (ver Tabla II) en las relaciones lineales frecuencia-posición. Se han identificado dos factores como causantes de buena parte de esta variabilidad. Por una parte el nivel de alerta del animal, medido como el número de movimientos sacádicos por segundo, incrementa la tasa de disparo para una misma posición (Serra y cols., 1982). El otro factor, denominado histéresis nerviosa, hace referencia a que la frecuencia de disparo que se alcanza en una determinada posición ocular, es mayor si esta posición se alcanza en la dirección de activación que en la de inhibición (Collins, 1975; Eckmiller, 1974; Serra, 1982). Este fenómeno de histéresis nerviosa tiene interés para compensar la histéresis mecánica observada en los tejidos orbitales (Robinson, 1980a), y supone una no linealidad en la planta oculomotora (del Pozo y cols.,

TABLA II

Resumen de algunos de los parámetros que caracterizan el comportamiento de mns e Ints del nMOE.

	Mns		Ints	
	Dcha.	Izq.	Dcha.	Izq.
Rango del coef. k	1,1-14,5	(1)	7,3-15,9	(3)
	2,4-9,1	(2)	2,5-15	(2)
	5,9-9,1	(3)		
Rango de umbrales de activación (P°)	60	25(1)	16	3(3)
	27	7(2)		
	10	5,5(3)		
Rango del coef. r	0,65-1,23	(2)	0,6-1,37	(2)
	0,78-1,6	(3)	0,38-1,2	(3)
Media de la cte. de tiempo (T=rs/k)	198	(1)		
	139,8	(6)		
Rango de CV de la frecuencia en fijaciones sucesivas	2,5-7,2%	(4)		
	25-30 %	(5)		
Rango de CV de IIT en una fijación	2-15 %	(2)	3,7-16%	(2)
	3,7-17 %	(4)		

Coef., coeficiente. CV, coeficiente de variación (Sokal, 1969). IIT, intervalo interespiga. cte., constante. Robinson, 1970, (1); Goldberg, 1980, (2); Serra, 1982, (3); Keller y cols. 1971, (4); Serra y cols., 1982, (5); y Serra y Delgado-García, 1983, (6).

1982). La posición que ocupa el ojo en el plano vertical no influye en el valor de la frecuencia de disparo ni en la dispersión de la relación posición-frecuencia (Henn y Cohen, 1973). Esta dispersión de los valores de frecuencia disminuye si se considera el incremento de frecuencia frente al incremento de posición ocular, en vez de los valores absolutos de posición y frecuencia.

Se ha demostrado una relación lineal entre la frecuencia máxima que alcanza el brote de actividad de las Mns e Ints y la velocidad máxima del movimiento ocular (Robinson, 1970). Esta relación es un fuerte indicio para aceptar el término proporcional a la velocidad de la ecuación 5. Por otra parte, dicha relación lineal permite calcular el coeficiente  $r$  de la ecuación 5, como la pendiente de la relación. En la tabla II se muestran los valores obtenidos en dos estudios (Goldberg, 1980; Serra, 1982), observándose un rango muy similar en los valores de Mns e Ints.

Dado que la frecuencia de disparo de las Mns se transforma directamente en tensión (Baldissera y Campadelli, 1977), debe existir una proporcionalidad entre los coeficientes  $k$  y  $r$  de la neurona, con los  $K$  y  $R$  de la mecánica orbitaria (denominaremos  $r_s$  al coeficiente  $r$  cuando se calcula en movimientos sacádicos). Por tanto la razón entre los coeficientes  $r_s/k$  debe ser similar a la constante de tiempo de la mecánica orbitaria. De hecho, los valores reseñados para la constante de tiempo calculada por este

procedimiento (Tabla II) son muy similares, aunque algo superiores, a los reseñados en el capítulo de mecánica ocular.

En cuanto al término proporcional a la aceleración en la ecuación 5, se ha tratado de medir el coeficiente  $m$  en la fase inicial de los movimientos de vergencia, donde se supone que prácticamente todo el valor de la frecuencia corresponde a la aceleración, habiéndose obtenido un valor típico de 0.012 Impulsos/s-grados/s<sup>2</sup> (Keller, 1980).

Este tipo de comportamiento tónico-fásico proporcional a posición y velocidad ocular es general a toda la población de Mns e Ints del nMOE. El hecho de que las Ints presenten un patrón completamente similar al de las Mns, en este tipo de movimientos, le da todos los requerimientos funcionales para ser mediadoras de la visión conjugada.

La ecuación 5 sintetiza el comportamiento de la actividad eléctrica de las Mns e Ints del nMOE en función de la mecánica ocular, pero no informa acerca de dónde y cómo se están generando las señales que gobiernan la posición, velocidad y aceleración oculares durante los movimientos espontáneos de los ojos. En este sentido cabe decir que desde que se presenta un blanco visual, hasta que se produce un movimiento sacádico, transcurren aproximadamente 200 ms, lo cual da idea del profundo procesamiento que sufre la información visual hasta convertirse en orden motora (Bartz, 1962).

Parece conveniente pues revisar el estado de

conocimientos sobre la actividad de las áreas premotoras relacionadas con los movimientos oculares. Las técnicas que más han contribuido a la identificación y caracterización de las áreas premotoras han sido:

- Lesiones. Si la lesión de una estructura produce una alteración de la motilidad ocular, cabe establecer una relación entre ambas.

- Identificación de rutas nerviosas. Por medio de técnicas histológicas (peroxidasa de rábano, dobles marcajes por técnicas fluorescentes, marcajes radioactivos, etc.) o electrofisiológicas (identificación anti y ortodrómica de los elementos neuronales).

- Estimulación de zonas que produzcan motilidad ocular.

- Registro de la actividad eléctrica neuronal que correlacione temporalmente con la actividad ocular.

Merced a estas técnicas se han identificado una serie de áreas, a distintos niveles del encéfalo, que correlacionan su actividad con movimientos sacádicos y fijaciones oculares.

#### I. Tronco del encéfalo:

- Formación reticular del puente:

Es conocido que la lesión de esta zona produce la parálisis de la mirada (Goebel y cols., 1971). En esta región se han descrito diversas poblaciones neuronales presuntamente relacionadas con la generación de las sacadas y con el mantenimiento del ojo en una determinada posición

en el espacio. Los patrones característicos de actividad de estas células aparecen en la figura 7.

Las neuronas excitadoras e inhibitoras en brote (BEN y BIN, en la literatura anglosajona), disparan básicamente, ipsilateral y contralateralmente dispuestas, con respecto al nMOE sobre el cual proyectan (Luschei y Fuchs, 1972; Van Gisbergen y Robinson, 1977; Van Gisbergen y cols. 1981). Estas neuronas están activas durante movimientos en todas las direcciones del espacio, pero el balance de actividad excitador-inhibidor cambia según el movimiento a realizar sea en la dirección de activación o inhibición. A estas neuronas se les atribuye la generación del PULSO que aparece en las Mns e Ints del nMOE.

Las neuronas de pausa disparan tónicamente, excepto cuando se produce una sacada en cualquier dirección, en cuyo caso cesan su actividad hasta que el movimiento queda concluido (Evinger y cols., 1982). Se han demostrado proyecciones inhibitoras de estas sobre las neuronas de brote inhibitoras (Furuya y MacKam, 1982; Nakao y cols., 1980) y excitadoras (Evinger y Kaneko, 1977). La estimulación colicular y del quiasma óptico produce la inhibición de estas células (Kaneko y Fuchs, 1982), lo que supone una modulación de su actividad por vía visual. A las neuronas de pausa se les ha asignado el papel de inhibitoras de las sacadas (Evinger y cols., 1977; Evinger y cols., 1982).

Las neuronas tónicas presentan un disparo continuo y estable, proporcional a la posición ocular (Luschei y



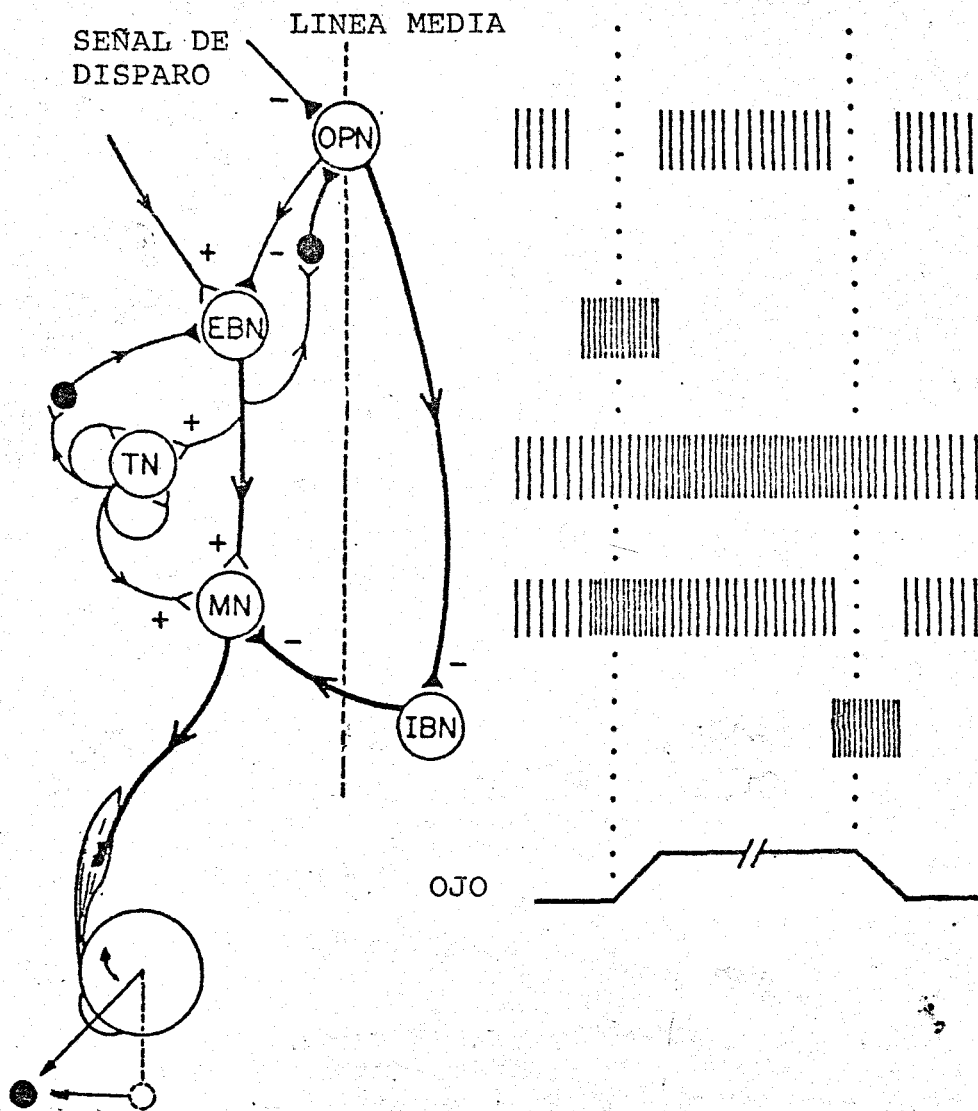


Figura 7. Representación esquemática del circuito (izquierda) y de la frecuencia de disparo de las neuronas (derecha) del tronco del encéfalo, implicadas en el modelo propuesto para la generación de los movimientos sacádicos. Las conexiones en trazo grueso han sido verificadas experimentalmente, mientras que las de trazo fino permanecen en estado especulativo. OPN, neuronas de pausa. EBN, neuronas de brote excitadoras. IBN, neuronas de brote inhibitoras. TN, neuronas tónicas. MN, motoneuronas tónico-fásicas. Los signos "+" y "-" indican sinapsis activadoras o inhibitoras, respectivamente. (Adaptado de Fuchs y Kaneko, 1981).

Fuchs, 1972; Keller, 1974). Se ha propuesto que la actividad de estas neuronas proporciona el PASO de actividad presente en Mns e Ints, y representa la salida del "integrador neuronal". Este "integrador neuronal" ha sido propuesto desde el punto de vista teórico como una estructura necesaria para el mantenimiento del ojo en una posición del espacio, dado que no existen propiocepciones eficaces en el sistema oculomotor. Los modelos teóricos para explicar su funcionamiento coinciden en la necesidad de una recurrencia (Kamath y Keller, 1976; Rosen, 1972) proporcionando una sumación de la salida de la neurona con las nuevas entradas que recibe en cada momento, lo cual en cierto modo supone una integración finita (Fuchs y cols., 1985).

Sobre la base de estas observaciones se ha propuesto un modelo teórico para explicar el control neural de la generación de la sacada a nivel del tronco del encéfalo (Fig.7) (van Gisbergen y cols., 1981; Robinson, 1975; Zee y cols., 1976). Según este modelo, las neuronas de pausa liberan su inhibición sobre las neuronas excitadoras de brote cuando se va a realizar una sacada. A su vez las neuronas de brote excitadoras reciben información desde un centro superior acerca de la posición a la cual se desea enviar al ojo. Simultáneamente las neuronas excitadoras de brote son inhibidas por la réplica neural de la posición ocular, calculada por la integración de la señal de las neuronas de brote excitadoras que se realiza en las neuronas tónicas. Por tanto, las neuronas excitadoras de brote se

controlan por el denominado error motor, es decir por la diferencia entre la posición deseada del ojo y la que tiene en un instante determinado. Las Mns e Ints del nMOE realizarían la suma de las señales provenientes del balance activación-inhibición que reciben de las neuronas de brote más la entrada de las células tónicas. Recientemente se ha propuesto una modificación a este modelo, en la cual la entrada de la posición deseada del ojo está codificada topográficamente en el tubérculo cuadrigémino superior, y el error motor se calcula como la diferencia entre esta entrada y la actividad de las neuronas de brote inhibitorias (Fuchs y cols, 1985; Scudder, 1984).

- Prepositus hypoglossi:

Las neuronas presentes en este núcleo presentan patrones de descarga tónico, tónico-fásico y fásico (Delgado-García y cols., 1985; López-Barneo y cols. 1979, López-Barneo y cols., 1982). Este núcleo proyecta a los núcleos motores oculares, así como sobre estructuras premotoras como el cerebelo y los núcleos vestibulares (Baker y cols., 1977; Hikosakay cols., 1977; Kanoknart y Rinvik, 1982; López-Barneo y cols., 1982). Se ha propuesto que el núcleo prepositus hypoglossi tiene una función de integrador neuronal, dada la existencia en él de neuronas de tipo tónico. Esta hipótesis vendría favorecida por la presencia de colaterales desde las Ints del nMOE al núcleo prepositus (Highstein y cols, 1982). Otra posible función sería la de proporcionar al sistema oculomotor una descarga

corolaria sobre las salidas del sistema (López-Barneo y cols., 1982).

- Nucleos vestibulares:

Presentan células de comportamiento tónico-fásico, las cuales pueden suponer un aporte extra al nMOE de información tónico-fásica (Mergner y Pompeiano, 1977).

- Tubérculo cuadrigémino superior:

La estimulación del tubérculo cuadrigémino superior produce movimientos rápidos de los ojos (Adamuck, 1870; Crommelink y cols., 1977; McHaffie y Stein, 1982; McIlwain, 1982; Roucoux y cols., 1980), y la excitación de zonas motoras y premotoras (Grantyn y Grantyn, 1976; Grantyn y cols., 1979; Ribas y cols., 1983b; Ribas y Grantyn, 1983). En sus diversas capas existen células motoras y visuomotoras (Robinson y Jarvis, 1974; Robinson y Goldberg, 1977; Wurtz y Albano, 1980). Su información motora ha de estar codificada en forma topográfica, es decir, en qué neuronas están activas, pues no presentan modulación por las características de las sacadas (Fuchs y cols., 1985). Se ha propuesto que representan la entrada para las neuronas de brote y de pausa de la formación reticular, aunque en paralelo con otras estructuras, pues su ablación no suprime los movimientos sacádicos, excepto si se acompaña de la ablación de la corteza estriada (Albano y Wurtz, 1982; Albano y cols., 1982).

- Sustancia negra:

Grupos neuronales de la sustancia negra actúan

inhibiendo las neuronas coliculares. Durante las sacadas disminuyen su actividad, facilitando la activación de las neuronas coliculares (Hikosaka y Wurtz, 1983abcd).

## II. Cerebelo:

La lesión del flóculo o del nódulo produce una deriva del ojo durante fijaciones, por lo que se le ha asignado un papel de estabilizador del "integrador neuronal" (Robinson, 1974). También se les asigna, a largo plazo, un papel regulador en la simetría de las sacadas, a largo plazo (Robinson, 1980b).

## III. Tálamo:

Algunas neuronas de la lámina medular interna del tálamo disparan en relación con los movimientos oculares rápidos y fijaciones. Su función permanece incierta (Schlag y Schlag-Dey, 1977).

## IV Corteza cerebral:

La estimulación eléctrica de las áreas 8 de Brodman (campos frontales de los ojos), 7 (campos parietales de los ojos) y 17,18,19 (corteza estriada y preestriada en la zona occipital) produce movimientos conjugados de los ojos (Goldberg y Robinson, 1977).

En la actualidad se piensa que la estimulación de las áreas sensoriales visuales causa movimientos oculares por simulación de una entrada visual. Por otra parte, el área 7 presenta neuronas con información exclusivamente motora o visuo-motora (Goldberg y Robinson, 1977; Lynch y cols., 1977) relacionadas, vía tubérculo cuadrigémino

superior, con los movimientos sacádicos inducidos por visualmente o de origen voluntario (Keating y cols, 1983; Kurtzberg y Vaughan, 1982). En el área 8 se ha demostrado la presencia de una onda negativa electroencefalográfica, con una latencia de 650 ms (la actividad eléctrica más temprana registrada en relación a sacadas) precediendo a movimientos inducidos voluntariamente por el sujeto experimental (humanos) (Kurtzberg y Vaughan, 1982). Así pues, el área 8 parece tener un papel COGNITIVO en los mecanismos de generación de las sacadas.

A partir de todos los datos presentados hasta aquí, se puede hacer una síntesis de la generación neural de la sacada:

Las señales visuales estimulan directamente a la corteza visual y a los tubérculos cuadrigéminos superiores e, indirectamente, al área 7 parietal, a la sustancia negra y a la lámina medular talámica. La información acerca de las características de las sacadas estaría codificada por "que" neuronas están activas. Por otra parte, el área 8 estaría involucrada en la generación de las sacadas voluntarias.

Las neuronas de brote excitadoras e inhibitoras y las neuronas de pausa reciben sus entradas de dichos centros superiores. Las neuronas de brote convergen sobre Mns e Ints proporcionando el PULSO. A su vez las neuronas tónicas integrarían el pulso dando lugar al PASO, que se enviaría a Mns e Ints. A este nivel, la codificación de las sacadas vendría dada por "que" neuronas y "cuanto" están activas.

Por último, las motoneuronas oculares reciben estas entradas, proporcionales a la posición y velocidad oculares, y la transmiten a la musculatura extraocular, transformándose en tensión, que externamente es observada como motilidad y fijaciones oculares.

### 1.5.2. Reflejo vestibulo ocular.

El estímulo específico que desencadena el reflejo vestibulo ocular es la aceleración angular de la cabeza. Dadas las características mecánicas de la endolinfa de los canales semicirculares (Steinhausen, 1933), esta tiende a permanecer fija, produciendo la inclinación de las células ciliares. Esta inclinación produce cambios en la polaridad de estas células que a su vez liberan las vesículas sinápticas sobre las terminaciones sensoriales (VIII par craneal) (Young, 1977). Dadas las características mecánicas de los canales semicirculares, dominada por el componente viscoso, la salida a través del VIII par es proporcional a la velocidad ocular, esto es,  $90^\circ$  adelantada en fase con la posición ocular, lo cual supone una integración en sentido matemático del estímulo (Fernández y Goldberg, 1971; Wilson y Peterson, 1978). Este comportamiento básico (Fig. 8) se ve afectado por adaptación en los receptores (Lowenstein y Sand, 1940), así como por aferencias de origen visual sobre los canales semicirculares (Caston y Bricout-Berthout, 1982).

Los axones de las neuronas vestibulares de primer orden convergen sobre la región vestibular del cerebelo y los núcleos vestibulares del tronco del encéfalo, donde se encuentra la segunda neurona de la vía directa del reflejo



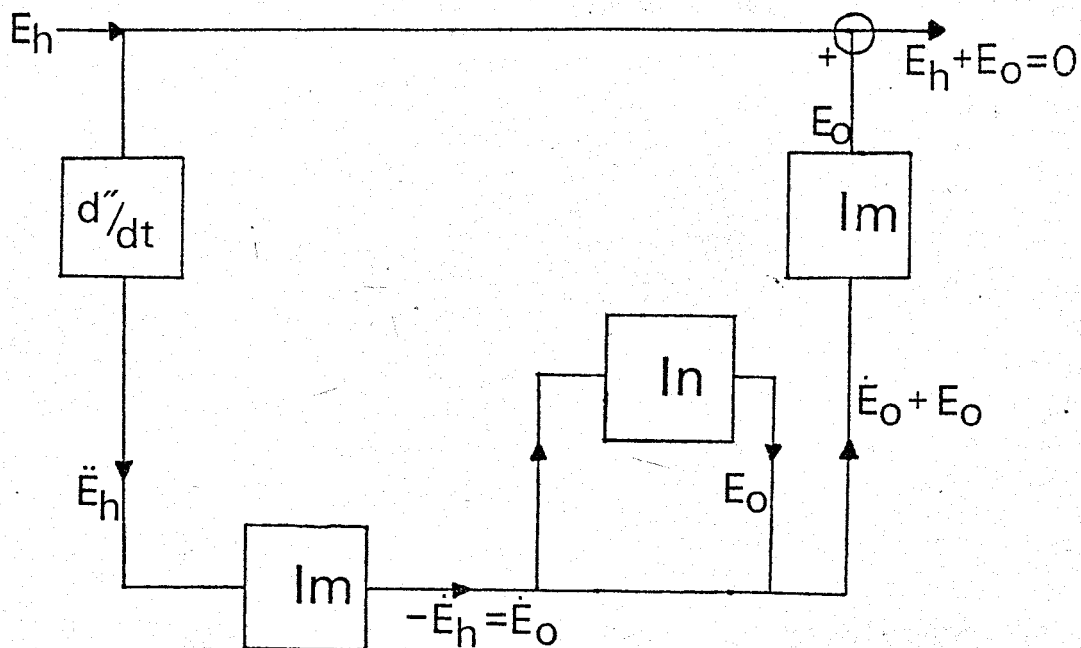


Figura 8. Diagrama del procesamiento de información durante el reflejo vestibulo ocular, haciendo referencia al tipo de operaciones matemáticas realizadas en dicho procesamiento.  $E_h$ , posición de la cabeza.  $\dot{E}_h$ , velocidad de la cabeza.  $\ddot{E}_h$ , aceleración de la cabeza.  $E_o$ , Posición ocular.  $\dot{E}_o$ , Velocidad ocular.  $E_h + E_o = 0$ , hace referencia a la compensación que realiza el reflejo vestibulo ocular, mediante cambios en la posición ocular, a los movimientos de la cabeza.  $Im$ , integración mecánica.  $In$ , integración de origen neural. (Adaptado de Skavensky y Robinson, 1973).

vestíbulo ocular. Esta conexión es excitadora homolateralmente e inhibidora contralateralmente (Shimazu y Precht, 1966). A nivel de las neuronas vestibulares de segundo orden existen dos subpoblaciones en cuanto a la fase, con medias de  $90^\circ$  y  $60^\circ$  adelantadas con respecto a la posición ocular, respectivamente (Shinoda y Yoshida, 1974). A partir de este nivel, el flujo de información hacia los núcleos motores puede seguir una vía directa o indirecta (Lorente de Nó, 1933; Szentágothai, 1950). La vía directa consiste en una entrada contralateral excitadora sobre el nMOE e inhibidora sobre el núcleo del motor ocular común, con una situación inversa en el lado homolateral (Baker y cols., 1981; Precht, 1969). Existen varias vías indirectas identificadas en el reflejo vestíbulo ocular:

- Circuito intranuclear: Tras la activación del VIII par aparece una respuesta polisináptica en las neuronas vestibulares de segundo orden (Precht y Shimazu, 1965).

- Ruta internuclear o comisural: Realiza una inhibición cruzada entre neuronas de segundo orden, lo cual potencia su sensibilidad frente a los estímulos (Precht, 1975).

- Ruta a través de la formación reticular del puente: a través de esta ruta se podría establecer el contacto con la fase rápida del nistagmo vestibular (Hikosaka y cols., 1977; Hikosaka y Kawakami, 1977).

- Ruta a través del núcleo prepositus hipoglossi. Este núcleo recibe información de los núcleos vestibulares,

excitación contralateral e inhibición homolateral (Baker y Berthoz, 1975) que, a su vez, reenvían a los núcleos motores oculares. Algunas de sus neuronas están en fase con la posición ocular, por lo que podrían representar la salida del integrador neuronal (Baker y cols, 1981), al menos para los movimientos de origen vestibular (Godaux y Laune, 1983).

- Ruta cerebelar. El flóculo recibe aferencias de neuronas vestibulares primarias y secundarias, de la formación reticular del puente, de propiocepciones de la musculatura extraocular e información de tipo visual. A su vez, proyecta de forma inhibitoria sobre los núcleos vestibulares y sobre el núcleo prepositus hipoglossi (Flandrin y cols., 1983; Ito, 1982; Sato y Kawasaki, 1984). Al flóculo se le ha asignado un papel de calibrador en la ganancia del reflejo vestibulo ocular (Ito, 1982). Así, la capacidad plástica del reflejo, que permite variar su ganancia en función de distorsiones artificiales del entorno, queda suprimida por la cerebelectomía (Collewijn y cols., 1982; Flandrin y cols., 1983; Godaux y van der Kelen, 1984; Zee y cols., 1981). Esta capacidad vendría dada por la utilización de mensajes de retroalimentación visuales (Ito, 1982), o bien, por el manejo de una copia eferente de la actividad vestibular relacionada con la velocidad ocular (Lisberger, 1982), que sería comparada con información de la velocidad de la cabeza proveniente de los canales semicirculares.

Las señales procedentes de los núcleos

vestibulares, prepositus hypoglossi y formación reticular hacen sinapsis sobre las Mns e Ints del nMOE. Las Mns del nMOE muestran una frecuencia de disparo modulada sinusoidalmente de la misma frecuencia que la de la estimulación vestibular, presentando un desfase entre  $0^\circ$  y  $90^\circ$  con respecto a la posición ocular, siguiendo una cinética típica de una ecuación diferencial de primer orden (ecuaciones 2 y 4) (Honrubia y cols., 1979; Shinoda y Yoshida, 1974; Skavensky y Robinson, 1973). Este comportamiento implica una integración completa de la señal de las Mns del nMOE por parte de la mecánica ocular a altas frecuencias, e incompleta a bajas frecuencias. El comportamiento de las Ints durante estimulación vestibular es similar al de las Mns, aunque su descripción es actualmente incompleta a altas frecuencias (Goldberg, 1980). Este patrón de descarga presenta unos saltos bruscos de actividad, aumento o disminución, durante las fases rápidas del nistagmo.

Del mismo modo que para movimientos espontáneos, es posible estimar los valores de los parámetros  $k$  y  $r$  de la ecuación 5 (que para movimientos de origen vestibular denominaremos  $k_v$  y  $r_v$ ). Los rangos de estos coeficientes fueron 3,3-12 (impulsos/s-grado) para  $k_v$ , y de 0,35-2,15 (impulsos/s-grado/s) para  $r_v$  (Skavensky y Robinson, 1973). La constante de tiempo estimada a partir de los coeficientes ( $T_v$ ), y a través de las medidas del desfase ( $T_d$ ), son de  $204 \pm 71$  ms y  $159 \pm 94$  ms, respectivamente, para Mns oculares del

mono. En el gato hay descritos valores para  $T_d$  de 139 ms en el animal intacto, y de 89 ms en el animal descerebrado. Todos estos valores están dentro del rango de los descritos para movimientos espontáneos de los ojos (Tabla II) y durante estimulación sinusoidal de VI par (Honrubia y cols., 1979; Shinoda y Yoshida, 1974).

En resumen se puede concluir que la doble integración necesaria para convertir el estímulo (aceleración angular de la cabeza) en la salida del sistema (posición ocular), se realiza merced a tres integraciones incompletas, dos mecánicas (canales semicirculares y mecánica ocular) y una neuronal (integrador neuronal) (Fig. 8).

En cuanto al origen de la fase rápida del nistagmo, parece ser el mismo que el de las sacadas, pues las neuronas en brote de la formación reticular disparan en ambos tipos de movimientos (Ron y cols., 1972).

Por último conviene indicar que los movimientos de origen vestibular presentan una gran interacción con los movimientos lentos guiados visualmente, esto es, con el reflejo optocinético, pudiendo llegar en su caso extremo, cuando se presenta un objeto a la misma velocidad angular que la cabeza pero en sentido contrario, a la cancelación del reflejo vestibulo ocular (Carpenter, 1977; Robinson, 1977).

### 1.5.3 Movimientos en miniatura.

- **Microsacadas:** Las neuronas de brote disparan previamente a su aparición, por lo cual se las puede considerar con un mismo origen y funcionalidad que las sacadas (van Gisbergen y Robinson, 1977 y 1981; Steinman y cols., 1973).

- **Movimientos de deriva:** Su intensidad aumenta considerablemente en la oscuridad, lo cual puede ser interpretado como una retroalimentación negativa de origen visual al sistema que genere este tipo de movimientos, presumiblemente el mismo que el de los movimientos de seguimiento visual (Robinson, 1980b). La cerebelectomía incrementa la intensidad de estos movimientos, por lo que se ha relacionado el flóculo con su génesis y regulación (Haddad y cols., 1977).

- **Temblores:** La función de densidad espectral de los registros de este tipo de movimiento decae monotónicamente con la frecuencia, en un rango de 0-150 Hz (Bengi y Thomas, 1968). Este resultado parece compatible con la idea de una entrada de ruido blanco al músculo, y su posterior filtrado por la mecánica ocular (St Cyr, 1973). Esta idea implica la presencia de ruido a nivel de las Mns.

## 1.6 OBJETIVOS ESPECIFICOS DEL PRESENTE TRABAJO

Los objetivos específicos del presente trabajo han sido los siguientes:

(A) Estudio de algunas propiedades del sistema oculomotor relacionadas con la mecánica orbitaria: (i) caracterización de la respuesta de la mecánica ocular a la estimulación eléctrica del nervio del VI par; (ii) verificación de la capacidad de respuesta del sistema oculomotor a la rotación de la cabeza; y (iii) caracterización de los patrones de los movimientos sacádicos espontáneos, así como de las relaciones entre sus parámetros amplitud, velocidad, aceleración y duración.

(B) Cuantificación de las relaciones entre la actividad eléctrica de las Mns e Ints del nMOE identificadas antidromicamente y la dinámica ocular en el animal despierto y alerta. Para ello se estudiaron las relaciones entre la frecuencia de potenciales de acción con la posición ocular durante fijaciones. Se investigaron las posibles fuentes de variabilidad en la relación frecuencia-posición, en concreto, la histéresis nerviosa y el nivel de alerta del animal. Durante movimientos rápidos de los ojos se estudió la relación entre la frecuencia de potenciales de acción y la velocidad y aceleración oculares. Por otra parte, durante

estimulación vestibular se determinaron las relaciones de desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo y la posición ocular. Este planteamiento, permitió el cálculo de parámetros de interés en la caracterización funcional de la actividad de Mns e Ints del nMOE.

(C) En base a los parámetros neuronales obtenidos en la sección precedente, se comparó la actividad de Mns e Ints del nMOE, durante fijaciones oculares, movimientos sacádicos y fases rápidas y lentas del nistagmo vestibular. Así mismo, se contrastó la validez del principio del tamaño en las Mns del nMOE.

(D) Caracterización matemática de la actividad eléctrica neuronal. En concreto, (i) se analizó el componente probabilístico en la frecuencia de disparo durante fijaciones oculares; y (ii) se ajustó la función analítica que explicó el comportamiento de Mns e Ints durante movimientos sacádicos y durante la fase lenta del nistagmo vestibular. Por último, se trató de explicar las características de los movimientos oculares en función de los datos obtenidos del comportamiento de las Mns del nMOE.



## 2. MATERIALES Y METODOS

## 2.1 ASPECTOS GENERALES

Para conseguir los objetivos propuestos en la sección 1.6 se registró la motilidad ocular en los planos horizontal y vertical, así como la actividad eléctrica de Mns e Ints, identificadas antidrómicamente, del nMOE, en el gato despierto y alerta. El paradigma experimental de registro de la actividad neural en el animal despierto (Evarts, 1968) permite salvar los inconvenientes propios del animal anestesiado (Scheffer, 1965; Yamanaka y Bach-y-Rita, 1967). Estos inconvenientes son, fundamentalmente, la disminución de los movimientos oculares y el efecto inhibitor de la anestesia sobre la actividad del sistema nervioso central. Los registros de la actividad neuronal se realizaron durante movimientos sacádicos y fases de fijación ocular espontáneas, así como durante estimulación vestibular.

Así mismo se realizaron experimentos de estimulación en el VI par craneal, y en el núcleo del motor ocular común. Estos experimentos permitieron estudiar las características de la mecánica extraocular durante estimulaciones controladas y, por otra parte, la identificación antidrómica de Mns e Ints del nMOE.

Una vez realizados los experimentos y almacenados los registros en cinta magnética, se procedió a realizar su adquisición en un osciloscopio digital programable, donde esencialmente se determinaron las relaciones entrada

(frecuencia de potenciales de acción)-salida (actividad ocular).

Posteriormente se intentó la caracterización matemática de la frecuencia de potenciales de acción. En algunos casos se realizaron simulaciones por ordenador de la actividad neuronal, a fin de contrastar los modelos matemáticos propuestos y resaltar algunas de sus propiedades.

## 2.2 Procedimientos quirúrgicos y emplazamiento experimental.

Los experimentos se realizaron en 5 gatos adultos con pesos comprendidos entre 2-5 Kg. Previamente a la realización de los experimentos fue necesario preparar a los animales, al objeto de implantarles un sistema de sujección de la cabeza, el sistema de registro de la posición ocular y los electrodos de estimulación, así como la apertura de la zona de abordaje al nMOE.

Los animales se anestesiaron con pentobarbital sódico (35 mg/Kg) i.p., previa inyección de atropina sulfato (0,1 mg/Kg) i.m.. Una vez anestesiado, el animal se situó sobre una mesa de operaciones, envuelto en una manta eléctrica, para mantener una temperatura óptima  $38^{\circ} \pm 1^{\circ} \text{C}$ .

Posteriormente se situó al animal en un aparato estereotáxico (David Kopf Instruments), y se le practicaron dos orificios, mediante un torno de dentista (Kavo), sobre las proyecciones verticales del núcleo del motor ocular

común (derecho) y del nervio del nMOE (izquierdo) a su salida del tronco del encéfalo. Las coordenadas estereotáxicas se tomaron del atlas de Berman (1968). Con la ayuda de un micromanipulador se introdujo un electrodo bipolar por cada uno de los orificios. Una vez situados los electrodos en la profundidad adecuada, se determinó la posición exacta de las estructuras nerviosas deseadas mediante su estimulación eléctrica ( pulsos de 0,1 ms, 0,1 mA y 1Hz). Así, la abducción del ojo izquierdo, indicó una correcta implantación del electrodo en el nervio del nMOE, y la adducción del ojo derecho indicó la correcta colocación del electrodo en el núcleo del motor ocular común. Una vez localizados con exactitud los lugares de estimulación deseados, los electrodos fueron fijados al cráneo con cemento dental.

Para facilitar el abordaje posterior de la zona de registro, se realizó un orificio circular en el hueso occipital. Se limpió la zona de restos óseos y se quitó la duramadre de esta zona, construyendose una cámara de cemento dental alrededor del orificio. Hasta y entre las sesiones de registro, la superficie cerebelar fue protegida con una lámina de Silastic, y la cavidad fue sellada con cera de hueso.

Para el registro de la posición ocular se implantó una espiral de acero inoxidable bajo las inserciones de la musculatura extraocular de ambos ojos (Robinson, 1970). El sistema de sujeción de la cabeza del animal consistió en

tres tornillos unidos al cráneo por cemento dental. Cerca del sistema de sujeción se implantó un electrodo de plata en contacto con la duramadre, que sirvió como electrodo indiferente para el registro de la actividad eléctrica de las neuronas. Los conectores de la espiral, de los electrodos de estimulación y del electrodo indiferente se fijaron a la plataforma de sujeción.

La operación se terminó cerrando los puntos hemorrágicos con espuma sintética, desinfectando las heridas con spray antiséptico, suturando y aplicándose una pomada de acción regenerativa y germicida. Durante la fase postoperatoria se aplicaron al animal antibióticos y un complejo polivitamínico.

De esta manera los animales quedaron preparados para el registro crónico de la actividad eléctrica de neuronas del nMDE, en el animal alerta, identificadas antidrómicamente desde la salida del nervio del VI par del tronco del encéfalo y desde el núcleo del motor ocular común.

Las sesiones de registro comenzaron unas dos semanas después de la operación. El animal se inmovilizó mediante la fijación de los tornillos implantados en su cabeza a una barra metálica unida a la mesa de registro (Fig. 9). El animal descansó sobre una mesa giratoria, unida a un servomecanismo de velocidad, que permitió la estimulación sinusoidal en el plano horizontal.

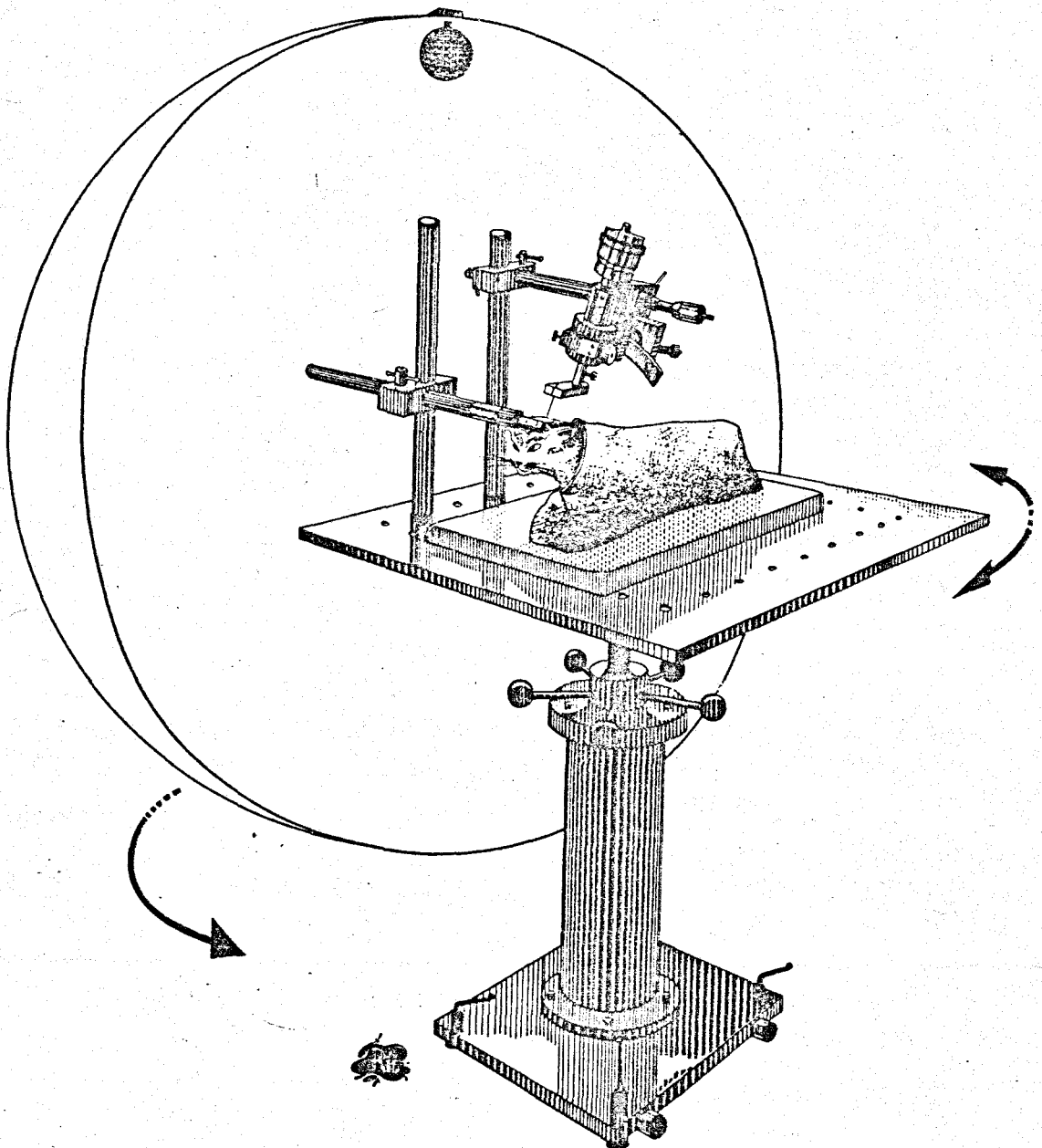


Figura 9. Dibujo del posicionamiento del animal experimental. Obsérvese el sistema de sujeción de la cabeza del animal, basado en una barra metálica, sobre la cual se atornilla la plataforma construida sobre el cráneo del animal. Igualmente se muestra el equipo de micromanipulación con el microelectrodo, la mesa giratoria usada para inducir el reflejo vestibulo ocular en el plano horizontal y una pantalla para proyección de blancos visuales a fin de inducir movimientos oculares por vía visual.

### 2.3 Registro de la posición ocular.

El método elegido para el registro de la posición ocular fue el seguidor magnético de la posición (Fuchs y Robinson, 1966; Robinson, 1963). Las razones de la elección de este método fueron su gran sensibilidad, de hasta 15 minutos de arco, y su alta relación señal/ruido.

La transducción de la posición ocular en voltaje, se basa en el principio de inductancia mutua. Así, un campo magnético, alterno y uniforme, creado por una espira situada en la cabeza del animal, induce una diferencia de potencial alterna en una pequeña espira situada en el ojo. La amplitud de esta diferencia de potencial es proporcional al seno del ángulo entre el plano del ojo y la dirección del campo magnético. Dado que en los presentes experimentos se usaron dos espiras perpendiculares inductoras de campos magnéticos, la señal proveniente de la espira convenientemente amplificada, calibrada y decodificada proporcionó una lectura continua de la posición de ambos ojos en los planos horizontal y vertical. Estas señales convenientemente amplificadas fueron almacenadas en cinta magnética.

La calibración del aparato se realizó rutinariamente, en todas las sesiones de registro. Para ello las espiras magnéticas exteriores se giraron  $\pm 10^\circ$  en el plano horizontal y  $\pm 5^\circ$  en el plano vertical, respectivamente. Por este procedimiento se estableció el factor de conversión entre la salida del aparato (voltios) y la variable a medir

(grados). Para la determinación del valor del nivel de corriente continua se adquirieron en el osciloscopio periodos largos de actividad, considerandose el valor medio como el nivel de corriente continua del sistema de registro.

#### 2.4 Estimulación eléctrica.

La estimulación eléctrica se realizó desde los dos electrodos bipolares implantados crónicamente, uno a la salida del nervio del nMOE del tronco del encéfalo, y otro en el núcleo del motor ocular común (Fig. 10). Los dos polos de los electrodos de estimulación se conectaron a la salida de un estimulador programable (Cibertec CS 220A), el cual es capaz de regular la frecuencia, duración e intensidad de la estimulación. Dicha estimulación consistió en una serie de pulsos cuadrados de corta duración (100  $\mu$ s como máximo), de 1-20 V, y con una intensidad máxima de corriente de 0,5 mA. La frecuencia de estimulación se modificó según los objetivos de la estimulación, siendo de 100 Hz para la estimulación del nervio del nMOE a fin de estudiar la mecánica ocular, y entre 1-10 Hz en las estimulaciones desde el mismo nervio y desde el núcleo del motor ocular común para la identificación antidrómica de las Mns e Ints del nMOE, respectivamente.

#### 2.5 Registro extracelular de la actividad eléctrica de de las neuronas del núcleo del motor ocular externo.



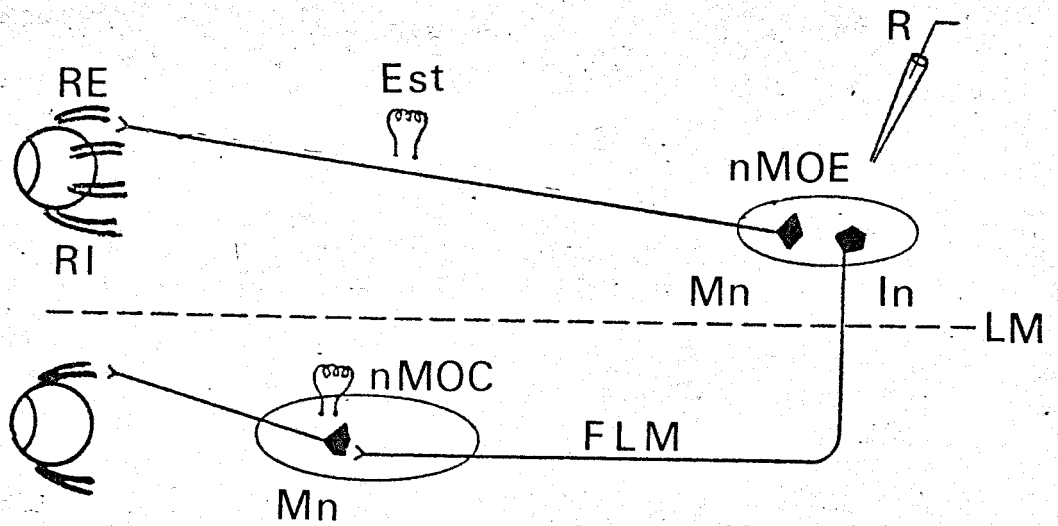


Figura 10. Diagrama del diseño experimental. RE, recto externo. RI, recto interno. Est, electrodo de estimulación. nMOE, núcleo del motor ocular externo. R, electrodo de registro. Mn, motoneurona. In, interneurona. LM, línea media. FLM, fascículo longitudinal medial. nMOC, núcleo del motor ocular común.

El uso del registro extracelular estuvo justificado en base a que no necesita una inmovilización rígida del animal, como ocurre con el registro intracelular. El registro extracelular consigue la captación de los cambios de densidad de corriente eléctrica que ocurren en la membrana neuronal durante un potencial de acción (Lorente de Nó, 1947). La magnitud de los potenciales registrados extracelularmente depende de la cantidad de corriente que atraviesa la membrana y de la distancia del electrodo a la misma. En cuanto a la morfología de los potenciales de acción registrados extracelularmente se admite que corresponden a la segunda derivada de los registrados intracelularmente (Philips, 1973). Para el registro de la actividad eléctrica de las neuronas se usaron micropipetas de vidrio. Las micropipetas se construyeron a partir de cilindros huecos de vidrio (3 mm de diámetro) que fueron estirados en un aparato especialmente diseñado para ello (Narishige). Dichos cilindros de vidrio habían sido previamente sometidos a un estricto protocolo de limpieza para eliminar las impurezas (Serra 1982). El diámetro de las puntas de las micropipetas que se obtuvieron osciló entre 1-10  $\mu\text{m}$ . De las micropipetas obtenidas se seleccionaron aquellas que presentaron una mayor consistencia en su punta y, entre estas, las que presentaron impedancias comprendidas entre 1-8 Mohms de impedancia. Las micropipetas de menor impedancia (1-3 Mohm) se usaron para el registro de los potenciales de

campo, y las de mayor impedancia (4-8 Mohm), las cuales proporcionan una mayor razón señal/ruido, se usaron para el registro de las actividades individuales de cada célula.

Para el abordaje del nMOE se usó el orificio abierto en el cráneo durante la operación de preparación del animal (ver 2.2), lo cual implica una penetración a través del cerebelo. El microelectrodo se aproximó al nMOE mediante un micromanipulador (Narishige), el cual permite un movimiento micrométrico en los tres planos del espacio (Fig. 9). El punto de abordaje fue decidido según las coordenadas estereotáficas del nMOE. Para estar seguros de la correcta localización del microelectrodo sobre el nMOE, se registró el potencial de campo procedente de la activación sincrónica de todo el núcleo por estimulación desde los electrodos de estimulación implantados. Se consideró como centro del nMOE el punto de máxima negatividad inducida después de la estimulación ipsilateral desde el nervio del nMOE. Las coordenadas de este punto fueron apuntadas, y se introdujeron los electrodos de alta impedancia en las mismas coordenadas estereotáficas para el registro de la actividad extracelular de las neuronas del nMOE (Fig.10), las cuales fueron clasificadas como Mns o Ints según se activaran antidrómicamente desde el nervio del nMOE o desde el nMOC, respectivamente.

Dado el nivel de ruido de la preparación (ruidos biológicos, de los aparatos, fenómenos de inducción electromagnética, etc.) así como la pequeña diferencia de

potencial entre el electrodo de registro y el indiferente, se hizo necesario un paso de amplificación y filtrado de la señal eléctrica proveniente de las neuronas. Estos y otros problemas como la presencia de capacitancias en el sistema de registro se solucionaron con dos amplificadores de la señal situados en serie. El primero de ellos NEX-1 (Biomedical Engineering Co), un preamplificador de alta impedancia de entrada (10EXP12 Ohms en paralelo con 3pF), recibió la señal proveniente de los electrodos de registro e indiferente (Fig. 11). El aparato se ajustó para producir una ganancia por un factor de 10. El aparato cuenta con la capacidad de neutralizar las capacitancias de la preparación, así como de un balance de corriente continua para evitar la saturación del preamplificador por los potenciales de corriente continua generados entre el electrodo de registro y la preparación. La señal proveniente del preamplificador se pasó a un amplificador diferencial (Tektronix AM502), de 200 Mohm de impedancia, donde se amplificó (X10) y filtró (entre 10-10000 Hz).

La señal siguió dos caminos de monitorización, uno acústico y otro visual. El acústico se consiguió mediante un audiomonitor (CA-1 Cibertec), y se justifica en base al característico ruido que se produce cuando un electrodo se coloca en las cercanías de una neurona en actividad. La monitorización visual se realizó en un osciloscopio con memoria digital (Tektronix 5223). Los registros se grabaron en una cinta magnética de 8 canales (Hewlett Packard 3968 A).

La actividad neuronal se grabó simultáneamente con las señales provenientes del registro de la posición ocular y de la posición de la mesa de registro.

## 2.5 Adquisición de datos

El análisis de los experimentos requirió la canalización y procesamiento de la información, almacenada en la cinta magnética, para su adquisición en el ordenador. Se usaron dos procedimientos distintos, según que el aparato donde se realizó el análisis fuera el Norland 3001A o el Hewlett-Packard 9845B. Describiremos exhaustivamente el primero (Fig. 11) por haber sido desarrollado para este trabajo. El segundo fue desarrollado por el Departamento de Cibernetica de la Facultad de Informática de Madrid, y su diseño ha sido descrito en otro lugar (del Pozo y cols., 1981).

La señal correspondiente a la actividad eléctrica de las neuronas se pasó por un discriminador de ventana (Cibertec FDV-105). En esencia, este aparato consta de un detector de nivel de voltaje regulable, de tal forma que cada vez que la señal de entrada supera el nivel marcado, emite un pulso cuadrado de voltaje en la salida del aparato. El detector de nivel de voltaje se situó de forma que la emisión de pulsos cuadrados ocurriera en el momento en que se produjo una espiga. El interés de esta transformación radica, por una parte, en discriminar entre las inflexiones de

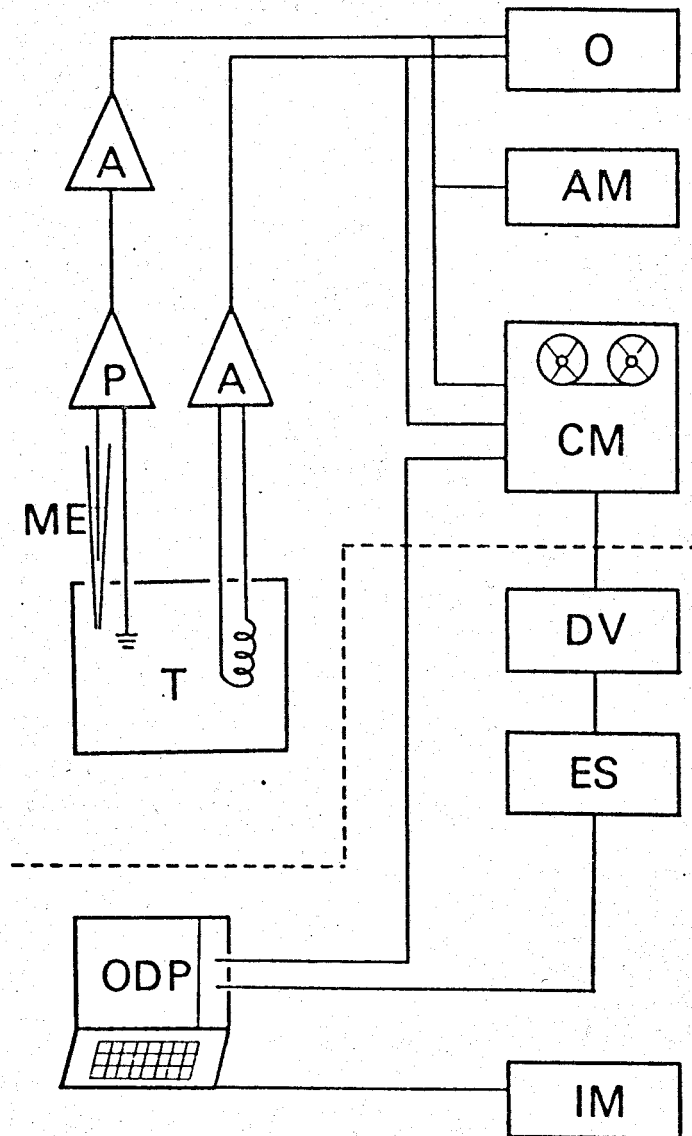


Figura 11. Sistema de adquisición de datos. En la parte superior se muestra la toma de datos, monitorización y registro magnético de las variables experimentales: posición ocular y actividad eléctrica de las neuronas del nMOE. En la parte inferior se muestra el dispositivo de análisis de dichas variables (ver texto). T, tejidos. ME, microelectrodo. P, preamplificador. A, amplificador. O, osciloscopio. AM, audiomonitor. CM, cinta magnética. DV, discriminador de voltaje. ES, estimulador programable. ODP, osciloscopio digital programable. IM, impresora.

voltaje que son espigas y las que no lo son o corresponden a espigas de otras neuronas más lejanas. Por otra parte, dado que las espigas tienen formas relativamente complejas su adquisición en el osciloscopio digital programable supondría un gasto importante de memoria; en cambio, un pulso cuadrado queda definido por un solo punto (Gómez y Delgado Garcia, 1984).

Dado que la duración del pulso emitido por el discriminador no es regulable, se utilizó este como disparador de un estimulador programable (Cibertec CS 220 A), lo que permitió determinar la duración del pulso a voluntad.

La señal proveniente del estimulador se introdujo en un osciloscopio digital programable (Norland 3001A), donde se realizaron las mediciones y el análisis de la señal. Es este un aparato híbrido, entre osciloscopio digital y ordenador. Presenta una etapa de entrada de conversión analógico digital. Como ordenador tiene capacidad de programación en un lenguaje específico; así mismo, posee la capacidad de realizar directamente funciones como derivación, integración definida e indefinida, cálculo de parámetros estadísticos, etc. Por último, mediante posicionamiento de cursores se pudieron realizar medidas directas de los valores de las señales adquiridas.

Simultáneamente con la adquisición de los pulsos cuadrados se adquirieron por los otros tres canales del Norland las señales correspondientes a la posición ocular

y a la posición de la mesa de registro.

### 2.5 Toma de datos.

Una vez adquirida la posición ocular y realizadas las oportunas calibraciones se pudieron extraer mediante lectura de la pantalla con los cursores los siguientes datos:

- Posición ocular antes y después del movimiento.
- Duración de un movimiento.
- Amplitud del movimiento.

Derivando frente al tiempo la posición ocular se obtuvo:

- El registro de la velocidad ocular y, en particular, la velocidad máxima.

- El registro de la aceleración ocular y, en particular, la aceleración máxima.

En cuanto a la actividad eléctrica de las Mns e Ints en relación con la actividad antidrómica se midió:

- El valor mínimo de estimulación a doble pulso que genera un potencial de acción.

- La latencia de activación antidrómica.

Por otra parte, se realizó un programa que permitió calcular la frecuencia instantánea, como el inverso del tiempo del intervalo inter-espiga. Mediante este programa se dispuso del registro de la frecuencia de disparo de las neuronas durante movimientos sacádicos, fijaciones y



movimientos inducidos vestibularmente. Gracias a este registro se pudieron medir los siguientes datos:

- La latencia entre el inicio del brote de la frecuencia de disparo y el inicio del movimiento.
- La frecuencia máxima de disparo durante movimientos sacádicos.
- La frecuencia instantánea de los primeros intervalos durante los movimientos sacádicos.
- La frecuencia media de disparo durante una fijación.
- Los valores del intervalo inter-espiga durante una fijación.
- Los valores del desfase entre la frecuencia de disparo y la posición ocular durante movimientos inducidos vestibularmente.

Estos valores, y otros que se detallarán más tarde, calculados para las neuronas registradas, constituyeron el sustrato numérico del presente trabajo.

## 2.6 Métodos matemáticos.

En este estudio se usaron estadísticos convencionales tales como la media, desviación típica, varianza y coeficiente de variación. Para probar determinadas hipótesis se usaron técnicas estadísticas tales como el cálculo del coeficiente de correlación y tests

sobre igualdad de medias basado en la distribución t de Student (Sokal y Rohlf, 1969; Spiegel, 1973).

Cuando el volumen de datos fue importante, se realizó una serie de programas de ordenador que permitió el análisis de los datos y el contraste de determinadas hipótesis:

- Programa de regresión basado en la linearización de los datos. Mediante este programa se pudo encontrar la mejor relación funcional que ligaba las variables consideradas. Las funciones permitidas para el ajuste fueron la lineal, exponencial, parabólica e hiperbólica (Spain, 1982).

- Test chi cuadrado de bondad de ajuste a la distribución normal (Sokal, 1969).

- Función de autocorrelación. Esta función permite determinar si existe algún patrón temporal periódico en la señal, o si esta es una variable aleatoria. Su formulación matemática es:

$$R_{xx}(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot x(t-r) dr \quad (6)$$

Siendo  $x(t)$  la función original y  $r$  un incremento finito de tiempo para cada instante  $(t)$ . Para la programación en el ordenador de su cálculo se consideraron incrementos finitos de tiempo, y se consideraron las integrales como un sumatorio (Papoulis, 1978).

- Función de densidad espectral de potencia. Esta función puede ser usada con idénticos fines a la autocorrela-

ción. Se basa en la transformada de Fourier de una función, que permite descomponer una onda compleja periódica en un sumatorio de ondas sinusoidales de frecuencia, amplitud y fase definidas (Cromer, 1978). Para el cálculo de la transformada se usó el algoritmo de la transformada discreta de Fourier (Papoulis, 1978), la cual proporciona una lectura de la amplitud y la fase de cada una de las ondas que superpuestas devuelven la señal original.

La función densidad espectral de potencia se calculó como la suma del cuadrado de la amplitud más el cuadrado de la fase. Esta función informa de la energía que presenta la señal analizada para una determinada frecuencia.

Por último, se realizaron simulaciones por ordenador de los distintos modelos propuestos, a fin de contrastar las hipótesis acerca de dichos modelos.

### 3. RESULTADOS

### 3.1. CARACTERISTICAS DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

#### 3.1.1 Estimulación eléctrica del nervio del núcleo del motor ocular externo.

El nervio del VI par craneal (Fig. 10) se estimuló con el electrodo bipolar implantado a su salida del tronco del encéfalo. Se aplicó un tren de impulsos (100  $\mu$ s, 1 mA, 5-10V, 100 ciclos/s), el cual proporcionó una función escalón en la estimulación, medida en pulsos/s (Fig. 12 A). El tren de pulsos produjo la contracción del músculo recto externo, lo que llevó a un cambio en la posición ocular que siguió una cinética aproximadamente exponencial (Fig. 12 A). Cuando se suprimió el estímulo se produjo una vuelta a la posición de reposo del ojo con una cinética, así mismo, exponencial. Este tipo de comportamiento, permitió calcular la constante de tiempo de la mecánica ocular, como el tiempo que tarda la posición ocular en llegar a un valor  $1/e$  de la posición final, según se desprende de la ecuación 3. Este valor fue de aproximadamente 70 ms, tanto en la fase de subida como en la de bajada de la posición ocular.

A fin de comprobar la posible existencia de un modelo lineal de segundo orden (Ecuaciones 1 y 5) en las relaciones entrada (pulsos de estimulación), salida (posición ocular), se comprobó la relación de la velocidad ocular con la frecuencia de estimulación, eliminando en esta

los componentes proporcionales a la posición y aceleración oculares. Para ello se estimó el valor del coeficiente  $k$  como la razón entre la frecuencia de estimulación y el incremento de posición en la fase estable del registro. El valor calculado de  $k$  (13,5 pulsos/s-grado fue un valor típico), multiplicado por el registro de la posición ocular fue considerado como el primer término de la ecuación 4 ( $k \cdot P(t)$ ). El valor calculado para el término proporcional a la posición se sustrajo al valor de la frecuencia de estimulación ( $F$ ). La curva 1 de la Fig. 12 B muestra el resultado de representar la velocidad ocular durante el movimiento de subida frente a la frecuencia de estimulación menos el término proporcional a la posición ( $F - k \cdot P(t)$ ) calculado previamente. Se observa que dicha representación describe una trayectoria curva que encierra un cierto área en su interior (coeficiente de correlación lineal,  $r=0,9$ ). La pendiente de esta relación lineal permitió calcular el valor del coeficiente  $r$  del término proporcional a la velocidad ocular ( $r \cdot \dot{P}(t)$ ) de la ecuación 4, siendo un valor típico el de aproximadamente 1 pulsos/s-grado/s.

El coeficiente  $m$  de la ecuación 4 fue estimado sustrayendo a la frecuencia de estimulación los términos proporcionales a la posición y a la velocidad ocular ( $F - k \cdot P(t) - r \cdot \dot{P}(t)$ ). La pendiente de este resto de frecuencia frente a la aceleración ocular ( $\ddot{P}(t)$ ) se consideró como dicho coeficiente  $m$  (0,01 pulsos/s-grado/s<sup>2</sup>). El resultado de representar la frecuencia de estimulación menos sus

términos proporcionales a la posición y aceleración ocular ( $F-k-P(t)-m-\ddot{P}(t)$ ) frente a la velocidad ocular ( $\dot{P}(t)$ ) se muestra en la curva 2 de la Fig. 12 B, mostrando una relación casi lineal ( $r=0,97$ ). La pequeña área interior, así como la débil inflexión fueron erráticas y de poca importancia numérica.

### 3.1.2 Movimientos sacádicos.

Durante las sesiones experimentales el animal realizó movimientos rápidos de los ojos, intercalados con periodos de fijación ocular. Un registro típico de la actividad ocular espontánea o de movimientos inducidos por presentación de blancos visuales se muestra en la Fig. 16 A y B.

La trayectoria más típica para una sacada se muestra en la Fig. 13 A. En la misma Fig. se presentan los registros de velocidad y aceleración ocular obtenidos como la primera y segunda derivada con respecto al tiempo de la posición ocular. Las sacadas más frecuentes, tipo I, siguieron una trayectoria en forma de S, con un pico de velocidad que correspondió con el punto de inflexión de la trayectoria de la posición ocular (máximo de la primera derivada). Así mismo presentaron una fase de aceleración y otra de desaceleración, con sus respectivos picos máximo y mínimo. La trayectoria de las sacadas tipo I pudo ser ajustada en muchas ocasiones por una cinética de tipo

sigmoidea exponencial (Fig. 13 B) (Spain, 1982). En otras ocasiones, la trayectoria de las sacadas presentó una fase de desaceleración más larga y lenta que la de aceleración. Las sacadas tipo II pudieron ser ajustadas mediante ecuaciones exponenciales a saturación.

También se establecieron las relaciones entre los parámetros de las sacadas. Para ello se dispuso de una muestra de 50 sacadas, tanto en la dirección de abducción como en la de adducción, a los cuales se les calcularon la amplitud, velocidad máxima, aceleración máxima y duración. El grado de asociación entre estos parámetros se calculó por medio del coeficiente de correlación lineal (Tabla III). El grado de asociación fue significativo ( $p < 0,05$ ) en todos los casos, no obstante se observa que la correlación entre los parámetros amplitud, velocidad máxima y aceleración máxima fue muy alta, mientras que la correlación de estas variables con la duración del movimiento estuvo más diluida.

### 3.1.3 Movimientos inducidos por estimulación vestibular.

Cuando se rotó la mesa sinusoidalmente se produjo un movimiento de los ojos en sentido contrario al movimiento de la mesa (Fig. 30 A). La estimulación de la mesa tuvo una amplitud entre  $\pm 10^\circ$  y  $\pm 2^\circ$ , y una frecuencia entre 0,1-7 Hz. La relación de fase entre la envolvente de la posición de la mesa y la envolvente de la posición ocular se presenta en la Fig. 14. El valor de desfase entre



el pico máximo de la posición de la mesa y el pico mínimo de la posición ocular, estuvo siempre próximo a  $0^\circ$  para todas las frecuencias consideradas. Este hecho se tradujo en un desfase constante de  $180^\circ$  entre ambas señales durante estimulación sinusoidal.

### 3.2 DATOS ELECTROFISIOLÓGICOS DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS

La estimulación antidrómica del nMOE se realizó con dos objetivos básicos: (i) identificación de las Mns e Ints del nMOE; y (ii) determinación de parámetros de interés fisiológico.

La estimulación desde el nervio del VI par craneal a su salida del tronco del encéfalo (Fig. 10) permitió el registro del potencial de campo del nMOE, producto de la activación antidrómica sincrónica de sus Mns. El potencial de campo presentó una característica morfología positiva-negativa-positiva (Fig. 15 A, izquierda), típica de los núcleos de campo cerrado (Lorente de Nó, 1947). La latencia media al pico negativo fue de  $0,7 \pm 0,04$  ms. La activación antidrómica de las Ints del nMOE desde el núcleo del motor ocular común permitió el registro de un potencial de campo en el que aparecen dos ondas negativas (Fig. 15 A, derecha). El primer pico negativo (latencias de  $0,35 \pm 0,02$  ms), se puede interpretar como el resultado de la activación antidrómica sincrónica de las Ints del nMOE. El segundo pico negativo ( $0,75 \pm 0,12$  ms), dada su larga latencia, se puede interpretar como el resultado de la activación antidrómica de Ints de larga latencia, así como de la activación ortodrómica monosináptica de neuronas del nMOE.

El uso de electrodos de alta impedancia permitió

el registro extracelular de la actividad eléctrica de las neuronas del nMOE. La estimulación antidrómica permitió separar las poblaciones de Mns e Ints, así la espiga en la Fig. 15 A (izquierda) se interpretó como proveniente de una Mn por haber sido activada de forma antidrómica desde el nervio del VI par craneal homolateral. Del mismo modo, la espiga en la Figura 15 B (izquierda), se interpretó como proveniente de una Int por haber sido activada antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular común.

Por otra parte, para determinar si el registro correspondió al soma de una neurona, o bien a un axón, que eventualmente podría ser de paso, se usaron dos criterios. Por un lado, la presencia en el registro de la espiga antidrómica de la inflexión IS-SD (segmento inicial-somatodendrítica) (Fig. 15 B, izquierda) y, por otro, el registro de espigas bifásicas, las cuales se interpretan como de origen somático (Fig. 15 B, derecha) (ver Lemon, 1984).

La activación antidrómica permitió obtener datos sobre parámetros electrofisiológicos de interés por sus implicaciones funcionales. Así se obtuvieron los valores de las latencias antidrómicas de activación, calculadas como el tiempo transcurrido entre el artefacto del estímulo y el pico negativo de la espiga antidrómica (Fig. 15, A y B, izquierda). La media fue de  $0,68 \pm 0,02$  ms para las Mns ( $n=53$ ), de  $0,56 \pm 0,09$  ms para las Ints de corta latencia ( $n=20$ ) y de  $0,84 \pm 0,06$  ms para las Ints de larga latencia

(n=17). Conocida la distancia entre el electrodo de estimulación y el de registro por análisis postmortem, se determinó la velocidad de conducción de la muestra de Mns, siendo el rango de 8-30 m/s.

La estimulación a doble pulso permitió calcular el intervalo mínimo existente entre dos pulsos de estimulación para que el segundo sea efectivo en producir una espiga. Este valor fue de  $1,29 \pm 0,5$  ms en Mns (n=23), y de  $0,8 \pm 0,4$  ms en Ints (n=14). El intervalo mínimo a doble pulso puede ser usado como una estima de la frecuencia máxima de disparo que es capaz de alcanzar una neurona, calculándose este máximo como el inverso del intervalo mínimo a doble pulso (Serra, 1982). Así pues, las Mns podrían alcanzar una frecuencia máxima teórica de aproximadamente 800 impulsos/s, mientras que las Ints lo podrían hacer a 1200 impulsos/s.

Una vez identificadas las neuronas como Mns o Ints, y medidos los parámetros electrofisiológicos de interés, se procedió al registro de la actividad eléctrica. En la Fig. 15 C se presenta el registro de la actividad eléctrica de una Mn activada antidrómicamente durante movimientos espontáneos, así como el registro de la posición ocular. El registro del ojo izquierdo presenta una inflexión durante la activación antidrómica debida a la actividad simultánea del músculo retractor bulbi junto con el músculo recto externo.

### 3.3 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DEL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO DURANTE FIJACIONES OCULARES

El registro de la actividad eléctrica de las Mns e Ints del nMOE durante fijaciones oculares puso de manifiesto que la tasa de disparo durante una fijación permanece bastante constante (Fig. 16 A). Así, el intervalo interespiga dentro de cada fijación fue relativamente constante. Asimismo, se observó que la frecuencia de disparo (inversa del intervalo interespiga) durante una fijación, tendió a incrementarse a medida que el ojo izquierdo se desplazó hacia la izquierda (Fig. 16 B). Dicha tendencia de activación hacia la izquierda, de las Mns e Ints durante fijaciones oculares fue cuantificada en las Mns (n=11) e Ints (n=8) estudiadas. Para ello, se calculó la frecuencia media durante una fijación ocular, en un periodo de 150 ms. Posteriormente se realizó la representación en un eje cartesiano de la frecuencia media frente a la posición ocular (Fig. 17). En dicha representación, se tuvo en cuenta si una posición ocular se alcanzó en la dirección de activación de la neurona (Izq.) o en la de inactivación (derecha).

En la Fig. 17 se presenta un ejemplo típico de la relación entre frecuencia disparo y posición ocular. En esta representación se observa la tendencia de la frecuencia de disparo a crecer a medida que el ojo se desplaza hacia la

izquierda. Esta tendencia se explicó por un ajuste de tipo lineal. Esto es, se demostró una relación lineal entre la posición ocular y la frecuencia media de disparo. En todas las neuronas estudiadas los coeficientes de correlación lineal para esta relación fueron  $>0,7$ . Esta relación lineal permitió la definición de dos parámetros de interés fisiológico: por una parte, el umbral de activación de las neuronas, calculado como la posición ocular para la cual una determinada neurona empieza a disparar y, por otra parte, la sensibilidad de una determinada neurona para incrementar su frecuencia frente a incrementos en la posición ocular. Dicha sensibilidad se calculó como la pendiente de la relación lineal frecuencia-posición (Fig. 17), clásicamente denominado coeficiente  $k$ , el cual guarda una relación con la elasticidad de los tejidos orbitales (Robinson, 1970).

En las tablas IV y VI se muestran los valores calculados para estos dos parámetros, umbral y  $k$ , para la muestra de Mns e Ints del nMOE. Tanto el umbral, como el coeficiente  $k$  fueron significativamente iguales en Mns e Ints ( $p < 0,05$ ). No obstante, cuando se consideró la frecuencia de disparo durante una fijación ocular en el centro de la órbita, la tasa de disparo de las Ints fue significativamente superior ( $p < 0,05$ ) a la de las MNs. Los valores medios para dicho parámetro fueron de 49,17 y 96 impulsos/s para Mns e Ints, respectivamente, lo cual indica que ambos factores conjugados, umbral y  $k$ , determinan una

mayor tasa de disparo de las Ints sobre las Mns, para una misma posición ocular. Es interesante destacar la gradación de umbrales en ambas poblaciones, lo cual determinó un reclutamiento neuronal progresivo en la población neuronal.

Como se muestra en la Fig. 17, apareció una gran variabilidad en el valor de la frecuencia media que se obtuvo para una misma posición ocular. Así en la Fig. 17, que corresponde a 210 fijaciones oculares ocurridas en unos 30 minutos de registro, se observa que para una posición de  $10^\circ$  hacia la izquierda, la frecuencia media de disparo osciló entre 75-165 impulsos/s. De hecho, el coeficiente de variación de la frecuencia media para una misma posición ocular, osciló entre 5-25% en Mns y entre 7-28% en Ints. Estos altos valores del coeficiente de variación sugieren la presencia de factores inductores de variabilidad en el valor de la frecuencia para una misma posición ocular.

Se investigaron dos posibles fuentes de variabilidad en el valor de la frecuencia media: histéresis en la relación frecuencia media-posición ocular y el nivel de alerta del animal.

El concepto de histéresis nerviosa (Ecmiller, 1974; Serra, 1982; del Pozo y cols., 1982) implica un distinto valor de la frecuencia media, según que una posición se hubiera alcanzado en la dirección de activación o en la de inactivación de la neurona. En la Fig. 16 B (estrellas) se muestra que los valores de frecuencia fueron superiores si

una determinada posición ocular se alcanzó en la dirección de activación, que si se alcanzó en la dirección de inactivación. Así la regresión lineal de la Fig. 17 puede ser sustituida por dos regresiones, una para fijaciones en la dirección de activación, y otra para las fijaciones en la dirección de inactivación. El caso general fue que las pendientes de ambas relaciones, fueron significativamente distintas ( $p > 0,01$ ), siendo mayor la correspondiente a la dirección de activación. Por el contrario el comportamiento en cuanto a los umbrales fue más errático, siendo el caso más frecuente que ambas rectas de regresión se cortasen en las proximidades del centro de la órbita, tal como el ejemplo de la Fig. 17.

Un segundo factor explorado en la caracterización de la variabilidad de la frecuencia media fue el cambio en el nivel de alerta del animal, el cual se estimó por el número de sacadas/s que realizó el animal. A fin de evidenciar la posible influencia de este factor a lo largo del registro, se fraccionó en periodos de corta duración la totalidad del registro. En estos periodos se estimó el valor de  $k$ , y el valor medio de sacadas por segundo. En la Fig. 18 A se muestra la existencia de una asociación entre estas dos variables ( $r=0,67$ ), de tal modo que la sensibilidad de la neurona ( $k$ ), frente a un cambio de posición se incrementó al aumentar el nivel de alerta del animal. Este fenómeno fue general, tanto para Mns como para Ints del nMOE.

Otro aspecto investigado en relación a la



variabilidad de la frecuencia media fue el estudio de la dispersión de la relación entre el incremento de frecuencia y el incremento de posición que ocurren en los cambios de posición debidos a los movimientos sacádicos. En la Fig 18 B se muestran los mismos datos de la Fig. 17, pero expresados en forma de incrementos. El coeficiente de correlación en este caso fue de 0,95; es decir, cuando los datos se consideran en forma de incrementos presentan menor dispersión que cuando se consideraron los valores absolutos ( $r=0,86$ ).

Una vez cuantificada la variabilidad existente en la frecuencia media para una misma posición ocular se estudió la variabilidad existente dentro de una fijación ocular. Así, en la figura 19 A, aparece una ampliación del registro de la actividad eléctrica de una Mn durante una fijación ocular. En dicho registro se puede apreciar que los intervalos inter-espiga no fueron fijos, sino que presentaron una cierta variabilidad.

A fin de cuantificar esta variabilidad de los intervalos inter-espiga durante fijaciones oculares se realizaron adquisiciones de los trenes de pulsos temporalmente correlacionados con las espigas (ver apartado 2.5), con un intervalo de muestreo entre 0,1-0,5 ms según los casos. Se midieron en el osciloscopio las secuencias de los valores de los intervalos inter-espiga de cada fijación ocular. Se tuvo la precaución de comenzar las medidas 150 ms después de la sacada precedente. De esta forma se obtuvieron listas de los valores correlativos de los

intervalos inter-espiga , entre 50 y 200 valores en cada fijación, para 200 fijaciones oculares, correspondientes a 4 Mns y 3 Ints. Los valores de estas secuencias de intervalos inter-espiga (Fig. 19 B) fueron introducidas en un ordenador, donde se realizaron los diversos cálculos.

El análisis estadístico reveló que las neuronas del nMOE fueron capaces de disparar rítmicamente en un amplio rango de valores . En concreto el rango de los valores medios de intervalos inter-espiga en las fijaciones consideradas fue de 4,45-53,9 ms en Mns, y de 3,25-37,4 ms en Ints. Por otra parte, en la Fig. 19 B se muestra la existencia de una gran variabilidad en los valores de los intervalos inter-espiga durante una fijación.

En la Fig 20 A se muestran los histogramas de frecuencia de los valores de intervalos inter-espiga para tres distintas fijaciones oculares, se puede observar la gran dispersión de los valores alrededor de la media. Así mismo, en la misma Fig. se demuestra que el rango de valores de intervalos inter-espiga en cada fijación se relacionó con el valor medio, de tal forma que fijaciones con valores pequeños de intervalos inter-espiga presentaron una pequeña dispersión, y viceversa. Por otra parte, los valores de los intervalos inter-espiga se distribuyeron según una función de densidad de probabilidad normal (test chi cuadrado,  $p < 0,05$ ). Así, en la Fig. 20 A se observa como las distribuciones normales calculadas según los parámetros de media y desviación típica, ajustan muy bien con el histograma de

frecuencias.

La varianza, la desviación típica y el coeficiente de variación de las secuencias de intervalos inter-espiga durante fijaciones oculares mostraron dependencia con respecto a la media de dichas secuencias de intervalos, en Mns e Ints (Fig. 20 B). Así la varianza de las secuencias de intervalos inter-espiga se relacionó con la media de dichas secuencias de una forma parabólica ( $r > 0,9$ ). La desviación típica mostró consecuentemente una dependencia lineal con respecto a la media ( $r > 0,9$ ), aunque en algún caso el ajuste fue mejor cuando se consideró un modelo de tipo parabólico. Por su parte, el coeficiente de variación presentó una relación lineal con la media, pero la dispersión de los datos fue mayor en este caso ( $r > 0,6$ ). El rango de valores del coeficiente de variación estuvo comprendido entre 4,6-16% para las Mns, y entre 5,7-21,7% para las Ints.

También se estudió la presencia de una posible periodicidad en los valores de los intervalos inter-espiga, esto es, la posible dependencia de los valores de los intervalos inter-espiga con respecto a los valores adyacentes. Para ello, se calculó la función de densidad espectral de potencia de las secuencias de intervalos inter-espiga, una vez que el valor medio de los intervalos interespiga fue sustraído. El resultado de aplicar dicha función, calculada por el método de la transformada discreta de Fourier ( ver apartado 2.6), para una de las

secuencias de intervalos inter-espiga se presenta en la Fig. 21 B. Los espectros obtenidos tendieron a ser planos, no presentando picos, tal como el ejemplo presentado en la Fig 21 B. Este fenómeno fue común a Mns e Ints, incrementándose la planitud del espectro cuando estos fueron promediados. Por otra parte, a las mismas secuencias de intervalos inter-espiga, una vez sustraído el valor medio, se les aplicó la función de autocorrelación (ver apartado 2.6). Dicha función de autocorrelación fue plana, excepto por la presencia de un valor máximo en el origen (Fig. 21 A).

Por último-conviene señalar que las Mns e Ints del nMOE no presentaron sensibilidad a cambios en sentido vertical de la posición ocular.

### 3.4 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DURANTE MOVIMIENTOS SACADICOS

La actividad de las Mns e Ints del nMOE se modificó durante los movimientos sacádicos en las direcciones de activación e inhibición. Esta modificación consistió en un incremento o una disminución brusca en el valor de la frecuencia de disparo, según que el movimiento se realizara en la dirección de activación o de inhibición de la neurona (Fig. 16 B).

Las latencias entre el inicio del brote de actividad y el inicio del movimiento fue de  $8,9 \pm 2,8$  ms en Mns ( $n=50$ ), y de  $10,4 \pm 2,5$  ms en Ints ( $n=50$ ). Estos valores fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ). Durante las sacadas en la dirección de inhibición las latencias fueron de  $14,8 \pm 4,05$  ms en Mns ( $n=50$ ), y de  $20,8 \pm 7,5$  ms en Ints ( $n=50$ ). Estos valores también fueron significativamente diferentes entre sí ( $p < 0,05$ ). Así mismo, cuando se compararon los valores de latencias de Mns frente a los de Ints, fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ), en ambas direcciones, de activación e inhibición.

La caracterización del comportamiento fásico observado en Mns e Ints se hizo exclusivamente para movimientos en la dirección de activación. Durante los movimientos sacádicos en la dirección de activación se observó un incremento gradual de la frecuencia de disparo,

tal como puede apreciarse en la Fig. 21 A y B. La frecuencia de disparo aumentó progresivamente, hasta alcanzar un máximo, y después decayó progresivamente hasta un valor de frecuencia correspondiente a la posición del ojo en la órbita.

La cinética de subida presentó una cierta organización interna que fue estudiada. Así, la frecuencia máxima de disparo y la velocidad máxima, alcanzadas durante un movimiento sacádico, se relacionaron linealmente con el valor de la frecuencia instantánea (calculada como la inversa de los intervalos inter-espiga) de los sucesivos intervalos que hay hasta alcanzar el pico de frecuencia. En la Fig. 23 A y B se muestran estas relaciones lineales hasta el 5º intervalo, en el que frecuentemente se alcanzó la frecuencia máxima de disparo durante una sacada. Es interesante destacar que el valor de la pendiente de estas relaciones se incrementó con el orden del intervalo. El incremento del umbral de estas relaciones lineales, según el orden de los intervalos, sólo ocurrió en el caso de la relación con la velocidad máxima. En cuanto a los coeficientes de correlación lineal fueron siempre  $>0,55$ , pero las correlaciones fueron siempre mejores en el caso de la relación con la frecuencia máxima, donde los valores del coeficiente de correlación lineal siempre fueron  $>0,8$ .

La tendencia señalada de modulación de la frecuencia de disparo durante la fase de subida queda patentizada en la superposición de los perfiles de varias

sacadas (Fig. 24 A). En la misma Fig. se muestra la relación existente entre la frecuencia máxima y la velocidad máxima, de tal manera que movimientos que alcanzan una velocidad máxima mayor, también alcanzaron una frecuencia máxima mayor. Por otra parte, cuando se consideró una muestra de sacadas ( $n=20$ ), el promedio del incremento de frecuencia en cada intervalo presentó una modulación hasta alcanzar el pico de frecuencia, que visualmente pudo interpretarse como exponencial (Fig. 24 B).

Al objeto de cuantificar estadísticamente los indicios de una cinética exponencial en la fase de subida y bajada de la frecuencia de disparo durante los movimientos sacádicos, se realizaron adquisiciones en el ordenador de registros de la posición ocular durante sacadas, y de la correspondiente actividad neuronal (Fig 25). Al perfil de la frecuencia de disparo neuronal se le ajustaron regresiones exponenciales, tanto a la fase de subida como a la de bajada. El procedimiento de ajuste fue, en este caso, iterativo, calculándose los parámetros de la exponencial (constante de tiempo y valor asintótico al que tiende la frecuencia), como aquellos que menor desviación residual presentaron entre modelo teórico y los datos reales. La Fig. 25 (abajo), presenta un ejemplo de este ajuste. Los valores de las constantes de tiempo así obtenidas, oscilaron entre 30-100 ms. Una vez definidos estos parámetros para una muestra de sacádicos ( $n=16$ ), y descartados aquellos en los cuales el modelo exponencial no podía ser aceptado, se correlacionaron

con algunos parámetros de la sacada que se consideraron de interés. Así el valor asintótico de la exponencial de subida se relacionó positivamente con el incremento de frecuencia en el sacádico, pero no así con la duración del mismo (Fig. 26 A y B). Por su parte, la constante de tiempo de la exponencial de subida presentó un comportamiento justamente inverso (Fig. 26 A y B). En cuanto a la exponencial durante la fase de bajada estuvo peor definida, en parte debido a la dificultad de decidir su inicio y terminación; por lo que no se investigó su posible relación con los parámetros de la sacada, excepto la relación entre las constantes de tiempo de las exponenciales de subida y bajada, las cuales mostraron estar linealmente relacionadas.

Al objeto de caracterizar la relación entre la frecuencia de disparo de Mns e Ints, con las variables de la motilidad ocular, se procedió a la caracterización de los componentes proporcionales a la posición, velocidad y aceleración oculares en el registro de la frecuencia de disparo (Fig. 27). La descomposición de la frecuencia en sus componentes se inició corrigiendo en la posición ocular el valor de la latencia del movimiento. Posteriormente se multiplicó el registro de la posición ocular ( $P$ ) por el valor del coeficiente  $k$  estimado para la neurona en cuestión, con lo cual se calculó el valor del componente de posición ( $F_p = k \cdot P$ ) (Fig. 27). El componente de la frecuencia relacionado con la velocidad ocular se calculó sustrayendo al registro de la frecuencia ( $F$ ) el valor



calculado del componente proporcional a la posición ocular ( $F_v = F - k \cdot P$ ). La regresión lineal del término  $F_v$  frente a la velocidad ocular permitió calcular el denominado coeficiente  $r_s$ , relacionado con la viscosidad de la órbita, como la pendiente de la relación lineal  $F_v$  frente a  $\dot{P}$ . Por último el valor del componente de aceleración en la frecuencia de disparo se calculó como  $F_a = F - k \cdot P - r \cdot \dot{P}$  (Fig. 27).

Como se observa en la Fig. 27, los componentes de la frecuencia de disparo calculados,  $F_p$ ,  $F_v$  y  $F_a$  se superponen aproximadamente con los perfiles de la posición ( $P$ ), velocidad ( $\dot{P}$ ), y aceleración oculares ( $\ddot{P}$ ). Como se ha comentado anteriormente, la regresión lineal de  $F_v$  con la velocidad ocular permitió calcular el coeficiente  $r_s$ . De una manera similar, la regresión de  $F_a$  sobre  $\ddot{P}$  permitió calcular el valor del coeficiente  $m$ , relacionado con la inercia del globo ocular, como la pendiente de dicha regresión.

En la Fig. 28 A-C se presenta la relación entre la frecuencia de disparo instantánea y la velocidad ocular en una Mn (A y C) y una Int (B). Cuando se representó  $\dot{P}$  frente a  $F$  se obtuvieron las curvas marcadas con una  $a$  en la Figura 28. Dichas curvas muestran cómo la frecuencia partió de cero (flecha) y se incrementó progresivamente con la velocidad, dando una inflexión y terminado la curva en un valor distinto de cero, correspondiente al valor estable de la frecuencia correspondiente a la fijación ocular alcanzada. Cuando se consideró  $\dot{P}$  frente a  $F_v$  (Fig 28 A-C, curvas b), se observó que la frecuencia partió y llegó al origen de

coordenadas. Asimismo, se observó que la frecuencia fue mayor durante la fase de aceleración que durante la fase de desaceleración. Esta relación fue lineal en un 85% de los casos, en el 15% restante la relación se ajustó mejor a regresiones exponenciales (Fig. 28 B, curva b). Cuando se representó  $\dot{P}$  frente a  $F_v - F_a$  se obtuvo un comportamiento similar al presentado en la Fig. 28 C, curva c, donde la correlación lineal con la velocidad fue muy alta ( $r = .97$ ). De este modo se pudo concluir que el área contenida en la representación de la velocidad ocular frente a la frecuencia de disparo durante un movimiento sacádico disminuyó al sustraerle a la frecuencia los componentes  $F_p$  y  $F_a$ , lo cual se evidenció por el incremento en el valor del coeficiente de correlación para dicha relación.

El valor del coeficiente  $r_s$  para cada neurona se estimó como el valor medio de dicho coeficiente en al menos 15 sacádicos. Se diferenciaron  $r_s$  y  $r_{sv}$  según que la estimación se hubiera realizado en sacadas propiamente dichas ( $r_s$ ) o en la fase rápida del nistagmo vestibular ( $r_{sv}$ ). Los resultados para las muestras de Mns e Ints se muestran en las tablas IV y VI, respectivamente. Los valores de  $r_s$  frente a los de  $r_{sv}$  fueron significativamente iguales ( $p < 0,05$ ) en Mns e Ints. Cuando se compararon los de  $r_s$  en Mns e Ints fueron significativamente distintos ( $p < 0,05$ ). Igualmente los valores de  $r_{sv}$  fueron distintos en Mns e Ints ( $p < 0,05$ ). Dado que se dispuso del valor de  $k$  para cada neurona analizada se pudo estimar el valor de la constante

de tiempo de la mecánica orbitaria ( $T=r/k$ ) para movimientos sacádicos ( $T_s$ ) y para la fase rápida del nistagmo vestibular ( $T_{sv}$ ) en Mns e Ints (Tablas V y VII, respectivamente). Los valores de  $T_s$  y  $T_{sv}$  fueron significativamente iguales en cada grupo neuronal, y distintos cuando se compararon los grupos neuronales entre sí ( $p < 0,05$ ).

Cuando el nivel de ruido biológico y/o electrónico en los registros de frecuencia de potenciales de acción y de la aceleración ocular no fue muy alto, se pudo calcular el coeficiente  $m$  por el procedimiento descrito previamente, alcanzándose unos valores comprendidos entre (0,05-0,01 imp/grados/s<sup>2</sup>).

También se estudió la posible relación entre los distintos perfiles de los brotes de actividad de las Mns con los distintos patrones cinéticos de las sacadas. Se caracterizaron dos tipos de perfiles, el más frecuente denominado tipo I (Fig 29 I), presentó una cinética de subida graduada en la frecuencia de disparo, tal como los descritos previamente. El perfil de los movimientos sacádicos correspondientes a este grupo de sacadas fue el previamente caracterizado como tipo I (sección 3.1), y que correspondió en ocasiones a una cinética sigmoidea, y en otras a un perfil en forma de S, pero no simétrico con respecto al punto de inflexión. Menos frecuentemente se encontró un tipo de perfil en la frecuencia de disparo de la neurona que presentó una subida abrupta. Este tipo de brote

produjo sacadas de tipo II (sección 3.1), con una cinética exponencial, las cuales son en todo similares a las que se encuentran cuando se estimula con una frecuencia constante el nervio del VI par craneal.

### 3.5 COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS DURANTE MOVIMIENTOS INDUCIDOS VESTIBULARMENTE

Se estudió el comportamiento de las Mns e Ints del nMOE durante la rotación del animal en el plano horizontal en la oscuridad, a fin de evitar interacciones de origen visual. La frecuencia de estimulación estuvo comprendida entre 0,1-7 Hz, con una amplitud pico a pico entre 2-20°. La rotación de la cabeza produjo movimientos de los ojos en dirección opuesta (Fig.30 A). La fase entre la posición de la cabeza y la posición de los ojos fue de 180° para todas las frecuencias de estimulación consideradas (Fig. 30 A). Esta modulación de la posición ocular estuvo intercalada por movimientos rápidos correspondientes a la denominada fase rápida del nistagmo vestibular (Fig 30 B), siendo particularmente frecuentes estos movimientos a frecuencias bajas de estimulación.

Durante la rotación sinusoidal de la cabeza, la frecuencia de disparo de las neuronas del nMOE mostró una modulación sinusoidal de la misma frecuencia que el estímulo (Fig. 30 A-C). La envolvente de la frecuencia de disparo estuvo salpicada de brotes de actividad o de inhibición, correlacionados con la presencia de movimientos oculares rápidos. Así mismo, entre la envolvente de la frecuencia de disparo de la neurona y la posición ocular apareció un desfase (Fig 30 C). Dicho desfase representó el tiempo que

la mecánica ocular necesita para responder al estímulo nervioso.

Durante la rotación sinusoidal, la frecuencia de disparo de Mns e Ints, para una misma posición ocular, fue mayor si el ojo se desplazó en la dirección de activación, que si lo hizo en la de inhibición (Fig. 30 C y Fig 31). Este fenómeno puede ser interpretado como la presencia de dos componentes aditivos en la frecuencia de disparo, uno proporcional y en fase con la posición ocular, y otro proporcional y en fase con la velocidad ocular. De tal manera que cuando el ojo se desplaza en la dirección de activación (hacia la izquierda), al componente de posición de la frecuencia se le adicionaría el término de componente de velocidad que sería positivo. Cuando el ojo se desplaza en la dirección de inhibición el valor del componente de velocidad sería negativo.

La hipótesis de la presencia de dos componentes aditivos en la frecuencia de disparo en Mns e Ints durante estimulación vestibular se estudió con más detalle. Para ello se calculó el componente de posición de una manera similar a como se realizó durante movimientos sacádicos, esto es, multiplicando el registro de la posición ocular por el valor del coeficiente  $k$  de la neurona, y restándole el término  $f^0$  que indica la tasa de disparo cuando el ojo está en el centro de la órbita (ver ecuaciones 2 y 5). Cuando este componente de posición se sustrajo a la frecuencia total de disparo ( $F$ ) se obtuvo un componente de frecuencia

cuyo perfil estuvo en fase con la velocidad ocular. Así pues, el perfil de la frecuencia de disparo de las Mns e Ints durante estimulación vestibular se pudo considerar como la suma algebraica de dos componentes, uno retrasado en fase con el perfil de la Mn y en fase con la posición ocular ( $CP = f^{\circ} + k \cdot P$ ), y otro adelantado en fase con el perfil de la Mn y en fase con la velocidad ocular ( $CV = r \cdot \dot{P}$ ) (Fig. 31), donde CP y CV representan los componentes de la frecuencia proporcionales a posición y velocidad oculares, respectivamente, y los coeficientes r y k cumplen un similar papel a lo descrito en la ecuación 5. Este fenómeno de descomposición de la frecuencia se observó en todas las Mns e Ints analizadas para todas las frecuencias de estimulación consideradas.

Por otra parte, la aparición de un componente en fase con la velocidad ocular permitió el cálculo del coeficiente r, de proporcionalidad entre la velocidad ocular y la frecuencia de disparo. Esto se hizo de una manera similar a la descrita para los movimientos sacádicos, esto es, como la pendiente de la regresión lineal entre el componente de velocidad y la velocidad ocular. Se le denominó  $r_v$ , y su valor aparece en las tablas IV y VI para las Mns e Ints analizadas. Los valores de  $r_v$  fueron significativamente diferentes ( $p < 0,05$ ) en las dos poblaciones. Por otra parte, dado que se disponía del valor de k para cada neurona se calcularon los valores de la constante de tiempo ( $T_v = r_v/k$ ), consignados en las tablas V

y VII. Dichos valores de  $T_v$  fueron significativamente diferentes en ambas poblaciones ( $p < 0.05$ ).

Otro parámetro de interés en los estudios de estimulación vestibular fue la medida del retraso de fase ( $\phi$ ) entre el perfil de la frecuencia de disparo de Mns e Ints y la posición ocular. Dicho retraso de fase se determinó como la diferencia angular, medida en grados, del registro de posición ocular y el de la envolvente de la frecuencia. En la Fig. 30 C se muestra un ejemplo típico de como se realizó esta medición, obteniéndose un desfase de  $45^\circ$ , para una frecuencia de estimulación de 1 Hz.

El valor de  $\phi$  no fue constante para cada neurona, sino que varió en función de la frecuencia de estimulación, tendiendo a un valor asintótico de  $90^\circ$  durante frecuencias altas de estimulación. A partir de los valores experimentales de  $\phi$ , a distintas frecuencias de estimulación, se calculó la constante de tiempo del sistema actividad neuronal-posición ocular ( $T_d$ ), por medio de la ecuación 4. El valor medio de todas las mediciones de  $T_d$  en cada neurona se consideró como el valor de  $T_d$  en dicha neurona. La curva teórica de desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de Mns e Ints con respecto a la posición ocular, según la ecuación 4, se muestra en la Fig 32. El buen ajuste de la curva a los datos experimentales indica la validez del sistema lineal de primer orden para explicar el comportamiento neuronal durante estimulación vestibular. Los valores de  $T_d$  en Mns e Ints se muestran en



las tablas V y VII, siendo significativamente iguales en ambas poblaciones ( $p < 0,05$ ). Por otra parte, los valores de Td y Tv fueron comparados dentro de cada grupo neuronal, siendo significativamente iguales ( $p < 0,05$ ) en ambas poblaciones.

En cuanto a la fase rápida del nistagmo vestibular, dichos movimientos mostraron las mismas características que los movimientos sacádicos, por lo cual se les aplicaron los mismos métodos de estudio, obteniéndose conclusiones en todo análogas a los movimientos sacádicos, tal como ya ha sido señalado en el apartado 3.4.

### 3.6 RELACIONES ENTRE LOS PARAMETROS NEURONALES

Dado el gran número de parámetros estimados en las Mns e Ints del nMOE, se planteó la hipótesis de si existía algún tipo de relación entre ellos.

Particular interés presenta la velocidad de conducción, dada su relación con el tamaño del soma de las neuronas (Henneman, 1981). La velocidad de conducción de las Mns se estimó a partir del cociente entre la latencia de activación antidrómica y la distancia entre el electrodo de estimulación y el de registro. El resultado de representar la velocidad de conducción del impulso nervioso frente al valor del coeficiente  $k$  y el umbral de disparo de cada Mn, aparece en la Fig. 33 A, apreciándose que no existe ningún tipo de relación entre estas variables. Por otro lado, se estudió la posibilidad de una relación entre el valor del coeficiente  $k$  y el umbral. El resultado aparece en la Fig. 32 B, siendo el coeficiente de correlación lineal de 0,66. Así pues, se puede concluir que las Mns que son reclutadas en primer lugar (bajo umbral) presentan una menor sensibilidad a los cambios de posición que aquellas Mns que son reclutadas posteriormente (alto umbral). Esta relación fue así mismo válida para las Ints ( $r=0,86$ ) (Tabla VIII).

Para cada neurona se calculó una serie de parámetros relacionados con su capacidad de generar potenciales de acción; en concreto, se determinaron el umbral

de disparo y los coeficientes  $k$ ,  $r_s$ ,  $r_{sv}$  y  $r_v$ , estos tres últimos relacionados con la velocidad ocular en distintas situaciones: sacadas, fase rápida del nistagmo vestibular y fase lenta del nistagmo vestibular. Se planteó la hipótesis de si existía alguna asociación entre ellos, para cada neurona. Para ello se realizó una matriz de correlación lineal de dichos parámetros, y se calculó la significación de la asociación entre las variables por medio del denominado test de significación de correlación, basado en la tabla Y (Sokal, 1969), usándose dos niveles de significación 0,05 y 0,1.

En la tabla VIII se muestra que, junto con la ya citada relación entre el umbral y el coeficiente  $k$ , aparecen relaciones significativas entre  $r_s$ ,  $r_{sv}$  y  $r_v$ , tanto en Mns como en Ints, salvo para  $r_s$  frente a  $r_v$  en Mns. Es especialmente destacable el alto valor del coeficiente de correlación de  $r_s$  frente a  $r_{sv}$ , tanto en Mns como en Ints. Por su parte, el coeficiente  $k$  se relacionó con  $r_{sv}$  y  $r_v$  en Mns, pero no con  $r_s$ . En Ints,  $k$  no mostró relación con ninguno de los coeficientes señalados. Por su parte el umbral, además de con el coeficiente  $k$ , sólo se relacionó significativamente con  $r_v$  en Mns.

Se puede afirmar que los coeficientes relacionados con la velocidad mostraron asociación significativa entre ellos, a pesar del reducido número de Mns ( $n=10$ ) e Ints ( $n=5$ ) de las que se dispuso de todos los parámetros. Así mismo, en Mns puede señalarse una tendencia de asociación de

k con los coeficientes de velocidad. Y por último, en ambos tipos celulares puede decirse que el umbral de disparo se relacionó con el coeficiente k, pero no así con los coeficientes de velocidad ( $r_s$ ,  $r_{sv}$ ,  $r_v$ ).

### 3.7 ASPECTOS MATEMATICOS EN LA DESCRIPCION DEL COMPORTAMIENTO DE MOTONEURONAS E INTERNEURONAS

En las secciones precedentes se han presentado las características de la mecánica ocular, de la actividad eléctrica de Mns e Ints del nMOE, así como de las interrelaciones entre ambas. A continuación y partiendo de los datos precedentes, se tratarán de evaluar algunos aspectos de interés en la descripción matemática de la actividad eléctrica de Mns e Ints del nMOE y su relación con la motilidad ocular.

En la Fig. 20 A se muestra que los valores de los intervalos inter-espiga durante una fijación ocular se distribuyen según una distribución normal alrededor de la media. La Fig. 20 B caracteriza estadísticamente la dispersión de estos valores alrededor de la media. Así mismo la Fig. 21 demuestra la independencia del valor de los intervalos inter-espiga de los adyacentes. Todos estos datos sugieren la presencia de una actividad marcapasos, determinante de la actividad rítmica de Mns e Ints, alterada por la presencia de un ruido blanco gaussiano. A fin de comprobar la validez de esta hipótesis se realizó la simulación por ordenador de este proceso, según las siguientes condiciones:

- Creación de un vector, conteniendo una secuencia de intervalos inter-espiga, con un tiempo entre espigas fijo (marcapasos).

- Desviación aleatoria del momento exacto de ocurrencia de una espiga, según una función de densidad de probabilidad normal de parámetros estimados de los valores reales (curva de desviación típica frente a la media en la Fig. 20 B).

- Cálculo de la función de autocorrelación y de densidad espectral de potencia de las fluctuaciones con respecto a la media de las secuencias de intervalos inter-espiga generadas aleatoriamente según los supuestos previos.

El resultado de una de estas simulaciones se presenta en la Fig. 34 A y B. Esta simulación se realizó con los mismos parámetros (media y desviación típica) que los datos reales en la Fig. 21. Los resultados de la simulación fueron análogos a los datos reales, esto es, ausencia de picos relevantes en la función de densidad espectral de potencia (Fig. 34 B) y planitud, excepto un máximo en el origen, para la función de autocorrelación (Fig. 34 A). Este resultado fue general en todas las simulaciones ensayadas, indicando la validez del modelo propuesto en la simulación del comportamiento de Mns e Ints del nMOE durante fijaciones oculares.

En cuanto a los movimientos sacádicos, los resultados que se presentan en la sección 3.4 indican, por una parte, la presencia de una modulación exponencial en la frecuencia de disparo durante movimientos sacádicos y, por otra, una relación entrada (frecuencia de disparo)-salida

(motilidad ocular) que puede ser definida por una ecuación diferencial de segundo orden o, simplificando, por una relación de primer orden. A fin de unir ambos resultados se realizó el siguiente análisis.

Se promediaron los componentes de velocidad de la frecuencia ( $F-F_p$ , según se describió en la sección 3.4) de una muestra homogénea de sacádicos ( $n=5$ ), en cuanto a velocidad, amplitud y duración. El promedio se muestra en la Fig. 35 A. A continuación se ajustaron funciones exponenciales al perfil del promedio según dos modelos distintos: igualdad o desigualdad en los valores de las constantes de tiempo en las fases de subida y bajada (curvas 2 y 1 de la Fig. 35 A). En ambos casos, la correlación entre el modelo y los datos reales fue alta, 0,94. En la Fig. 35 B se muestra uno de los modelos (curva 1), y el valor real de la frecuencia tras haber sido sometida a un ligero alisamiento (curva 2). El ajuste entre el modelo y los datos reales de la frecuencia de disparo continuó siendo aceptable, excepto en la parte alta de la exponencial. La curva 3 (Fig. 34 B) representa la integral definida del modelo exponencial (curva 1). Por su parte, la curva 4 representa el perfil del promedio de las cinéticas de las sacadas reales que se correspondieron al perfil del promedio de frecuencia en la Fig. 34. A (punteado). Obsérvese, como las líneas 3 y 4 prácticamente se solapan.

Volviendo al argumento planteado, si al modelo diferencial de primer orden (ecuación 2), se le sustrae el

componente de posición, se obtiene que  $F_v = dP/dt$  ( $F_v$ : frecuencia de disparo una vez sustraído el componente de posición,  $dP/dt$ : velocidad ocular). Por tanto, si el modelo exponencial (curva 1 en la Fig. 35 B) para caracterizar  $F_v$  es válido y el modelo diferencial de primer orden para la relación frecuencia de disparo-motilidad ocular es válido, la integral definida de  $F_v$  ha de proveer un registro similar al del movimiento sacádico, que es de hecho lo que ocurre (Fig. 35 curvas 3 y 4).

Por último, se realizó una simulación del comportamiento de las neuronas del nMOE durante estimulación vestibular, a fin de contrastar el modelo propuesto (Skavensky y Robinson, 1973), basado en la resolución de una ecuación diferencial de primer orden para una entrada de tipo sinusoidal (ecuaciones 2 y 4). Así mismo, dicha simulación sirvió para contrastar la eficacia en la estima de los parámetros,  $k$ ,  $r_v$  y  $T_d$ .

Para la simulación de la posición ocular se utilizó un generador de señales sinusoidales. Su derivada frente al tiempo representó la velocidad ocular. Estas dos señales, almacenadas en el osciloscopio digital se multiplicaron por los coeficientes  $k$  y  $r_v$ , respectivamente. La suma de ambos productos ( $k \cdot P + r_v \cdot P$ ) correspondió, según la ecuación 2, al comportamiento de la neurona. A continuación, se calculó el desfase entre la señal simulada de la neurona y la posición ocular. Este procedimiento se repitió para todas las frecuencias consideradas, 0,5-4 Hz.



En la figura 36 (línea rayada) se muestran los valores de desfase obtenidos en la Mn 3 mediante la simulación. La línea continua representa la media de los valores experimentales obtenidos, para cada frecuencia, en la misma neurona. Por su parte, la línea punteada representa los valores calculados de desfase, según la ecuación 4, usando la  $T_d$  experimental de dicha neurona. Si el modelo planteado es correcto, y la estima de los parámetros también lo es, cabe esperar que las curvas de desfase sean similares en los tres supuestos, es decir, calculadas a partir de  $r_v$  y  $k$  (simulación), datos experimentales y según la ecuación 2 usando la  $T_d$  experimental. Tal como puede observarse en la Fig. 35, las tres curvas presentan una cinética muy similar.

TABLA III

Matriz de correlación lineal de los parámetros estimados en los movimientos sacádicos.

	Amp	Vmax	Acmax	Dur
Amp	1	0,87	0,86	0,47
Vmax		1	0,98	0,40
Acmax			1	0,38
Dur				1

Amp, amplitud del movimiento. Vmax, velocidad máxima. Acmax, aceleración máxima. Dur, duración del movimiento.

TABLA IV

Valores de diversos parámetros de interés en las Mns del nMOE.

Mn	umbral	k	rs	rsv	rv
1	13,19	7,22	0,87	0,88	1,03
2	9,91	8,07	1,76	1,61	1,60
3	3,62	7,99	1,49	1,26	1,16
4	4,13	9,20	0,64	0,58	1,06
5	1,55	10,44	0,78	0,69	--
6	4,80	8,14	0,67	0,64	1,08
7	0,95	17,68	1,12	1,22	1,74
8	7,22	11,97	0,72	0,90	2,19
9	4,89	10,66	0,98	1,24	1,32
10	13,00	6,79	0,90	0,79	1,00
11	0,00	18,48	1,28	1,53	2,19
Media	5,75	10,60	1,01	1,03	1,43
D.T.	4,50	4,01	0,36	0,35	0,46

Umbral de activación, medido en grados hacia la izquierda desde el centro de la órbita, los valores despues de la coma corresponden a centesimas de grado. Coeficiente k (Impulsos/s-grado), sensibilidad a los cambios de la posición ocular. Coeficiente rs (Impulsos/s-grados/s), sensibilidad a la velocidad ocular durante movimientos sacádicos. Coeficiente rsv: idem a rs, durante la fase rápida del nistagmo vestibular. Coeficiente rv, idem a rs, durante la fase lenta del nistagmo vestibular. D.T., desviación típica.

TABLA V

Valores de la constante de tiempo de la mecánica ocular (Mns).

Mn	Ts	Tsv	Tv	Td
1	120	122	142	120
2	220	199	198	159
3	186	157	145	146
4	70	63	115	111
5	75	66	---	---
6	83	79	132	109
7	63	69	98	89
8	60	75	182	197
9	92	116	124	94
10	132	116	147	90
11	69	82	118	91
Media	106	104	140	121
D.T.	50,97	41,4	28,8	34,15

Los valores de la constante de tiempo de la mecánica ocular, en ms, estimada por distintos procedimientos.  $T_s = r_s/k$ .  $T_{sv} = r_{sv}/k$ .  $T_v = r_v/k$ .  $T_d$ , estimada a partir del desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de la Mn y la posición ocular, durante estimulación vestibular.

TABLA VI

Valores de diversos parámetros de interés en las Ints del nMOE.

Int	Umbral	k	r	rsv	rv
1	4,92	17,17	2,58	2,20	--
2	10,36	8,23	1,95	--	--
3	6,03	16,13	3,16	3,16	4,71
4	8,97	10,19	1,04	0,88	1,44
5	3,8	15,47	1,50	1,57	1,40
6	13,49	9,63	2,47	2,07	2,74
7	8,9	11,2	2,69	2,88	3,18
8	11,69	10,41	--	--	--
Media	8,52	12,30	2,19	2,12	2,69
D.T.	3,16	3,18	0,68	0,76	1,22

Los comentarios acerca de las abreviaturas expuestos en la tabla IV, son igualmente válidos para estos valores.

TABLA VII

Valores de la constante de tiempo de la mecánica ocular (Ints).

Int	Ts	Tsv	Tv.	Td
1	145	123	---	---
2	238	--	---	--
3	195	195	288	265
4	103	86	141	82
5	97	101	90	102
6	255	215	284	178
7	240	257	283	110
Media	182	163	217	148
D.T.	61,9	63,03	84,4	67,2

Los comentarios de la tabla VI acerca de la constante de tiempo, son igualmente válidos en esta tabla.

TABLA VIII

Matriz de correlación lineal de determinados parámetros neuronales de interés.

Mns					
	Umbral	k	rs	rsv	rv
Umbral	1				
k	0,7**	1			
rs	0,1	0,11	1		
rsv	0,15	0,42*	0,92**	1	
rv	0,44*	0,77**	0,24	0,54*	1

Ints					
	Umbral	k	rs	rsv	rv
Umbral	1				
k	0,86**	1			
rs	0,005	0,35	1		
rsv	0	0,32	0,94**	1	
rv	0	0,34	0,94**	0,92**	1

Los valores de la tabla indican el valor del coeficiente de correlación lineal entre cada uno de los parámetros de Mns e Ints. \* correlación significativa al nivel de significación 0,05. \*\* correlación significativa al nivel de significación 0,1.

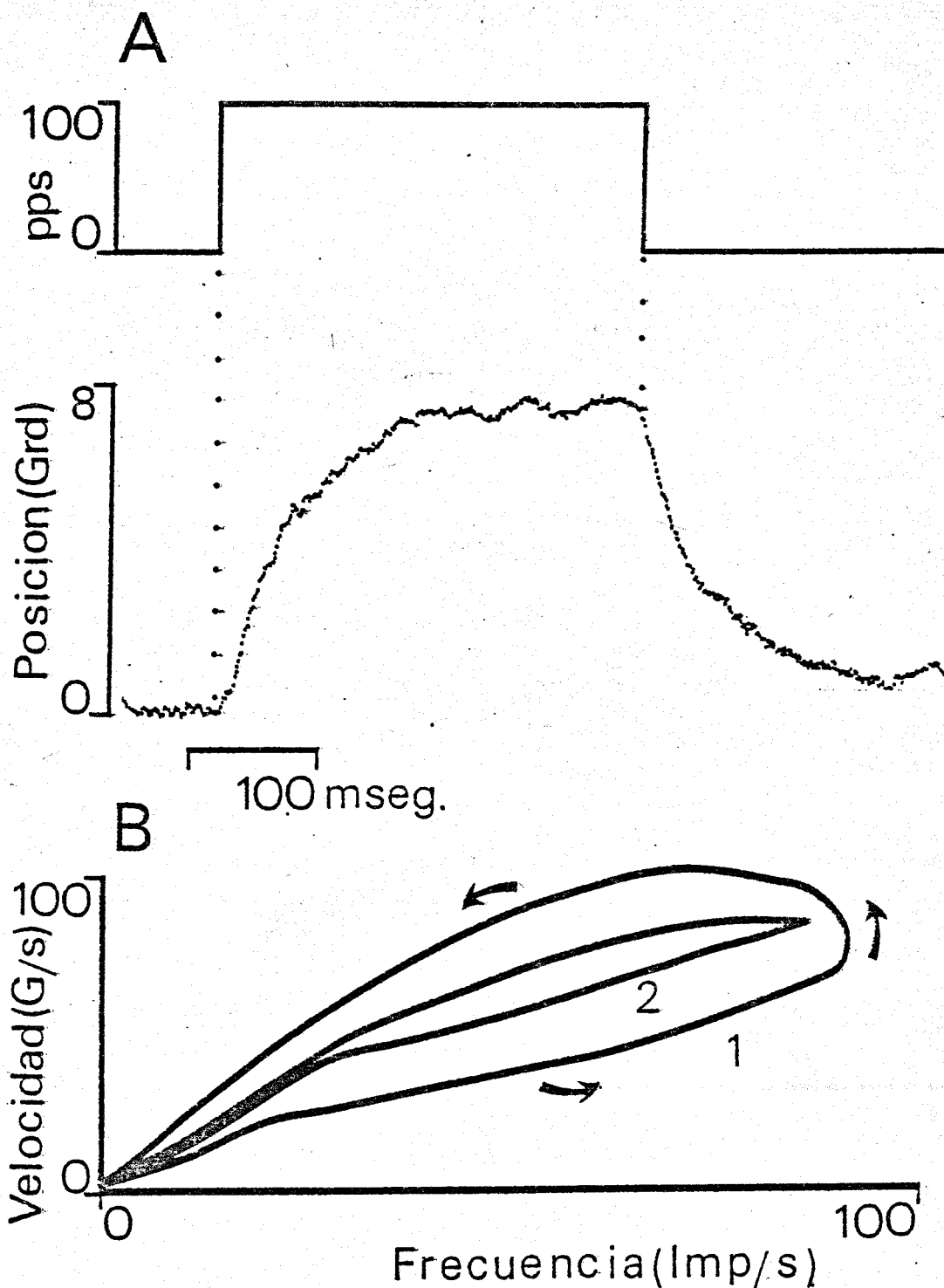


Figura 12. A. Características de la estimulación eléctrica del nervio del nMOE (arriba), indicando la frecuencia de estimulación en pulsos por segundo (pps), así como la respuesta del globo ocular a dicha estimulación (abajo). B. Representación durante la fase de movimiento del globo ocular, de la velocidad ocular frente a la frecuencia de estimulación tras la sustracción a esta del componente proporcional a la posición ocular (1), y una vez sustraído, además, el componente proporcional a la aceleración ocular (2). Las flechas indican el recorrido del movimiento (ver más detalles en el texto).



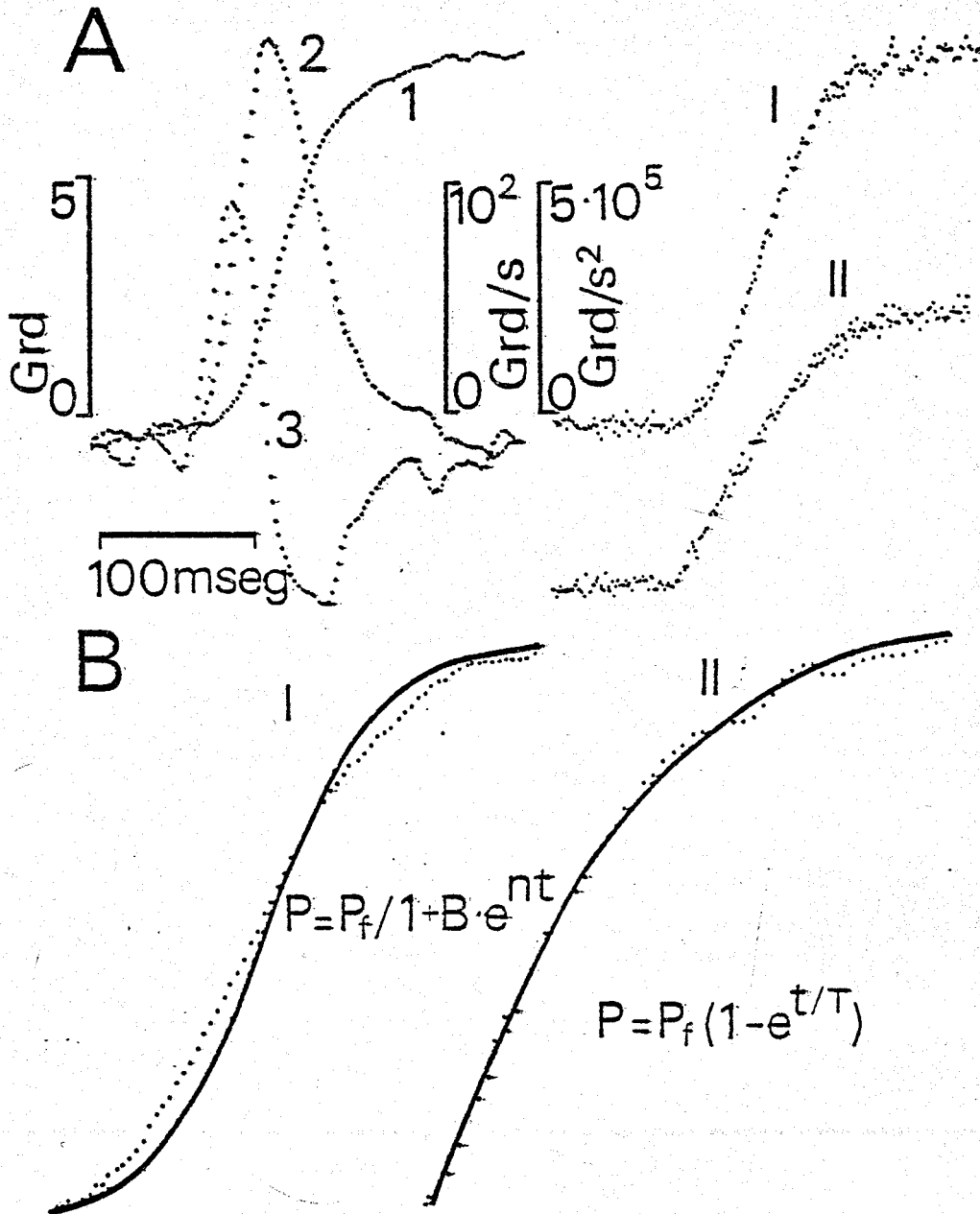


Figura 13. Caracterización de los perfiles de los movimientos sacádicos. A. Perfil típico de un sacádico (1), y perfiles de la velocidad y aceleración (2 y 3) del movimiento. También se muestran los dos perfiles más típicos de los movimientos sacádicos (I y II). B. Caracterización de las funciones que mejor ajustan a ambos tipos de movimientos. Los puntos corresponden a los datos reales del movimiento y la línea continua a la función calculada, exponencial sigmoidea en I y exponencial a saturación en II.

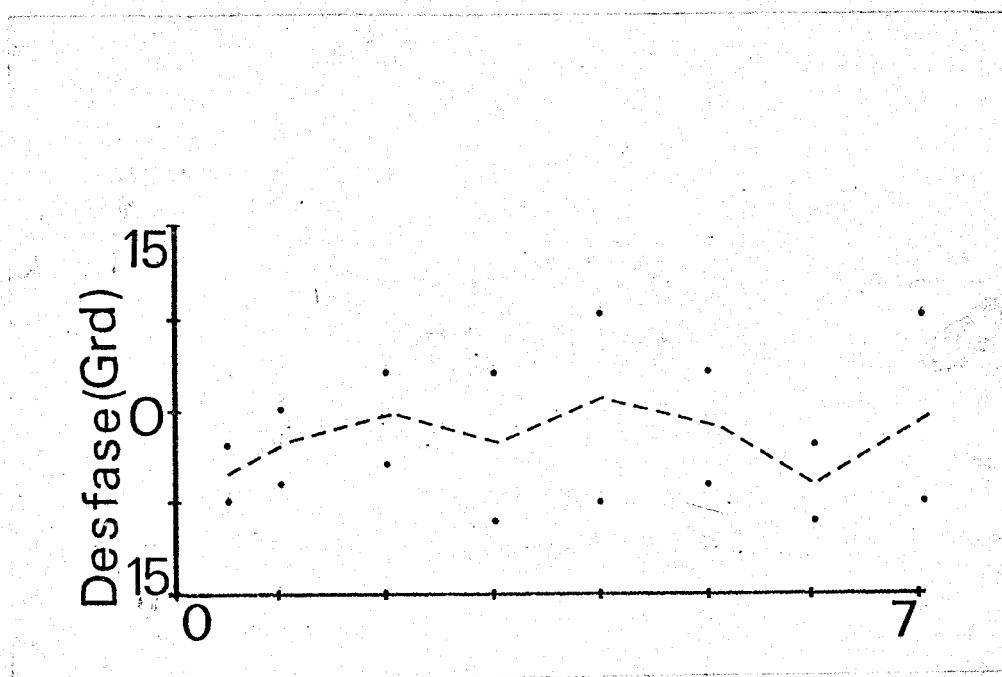
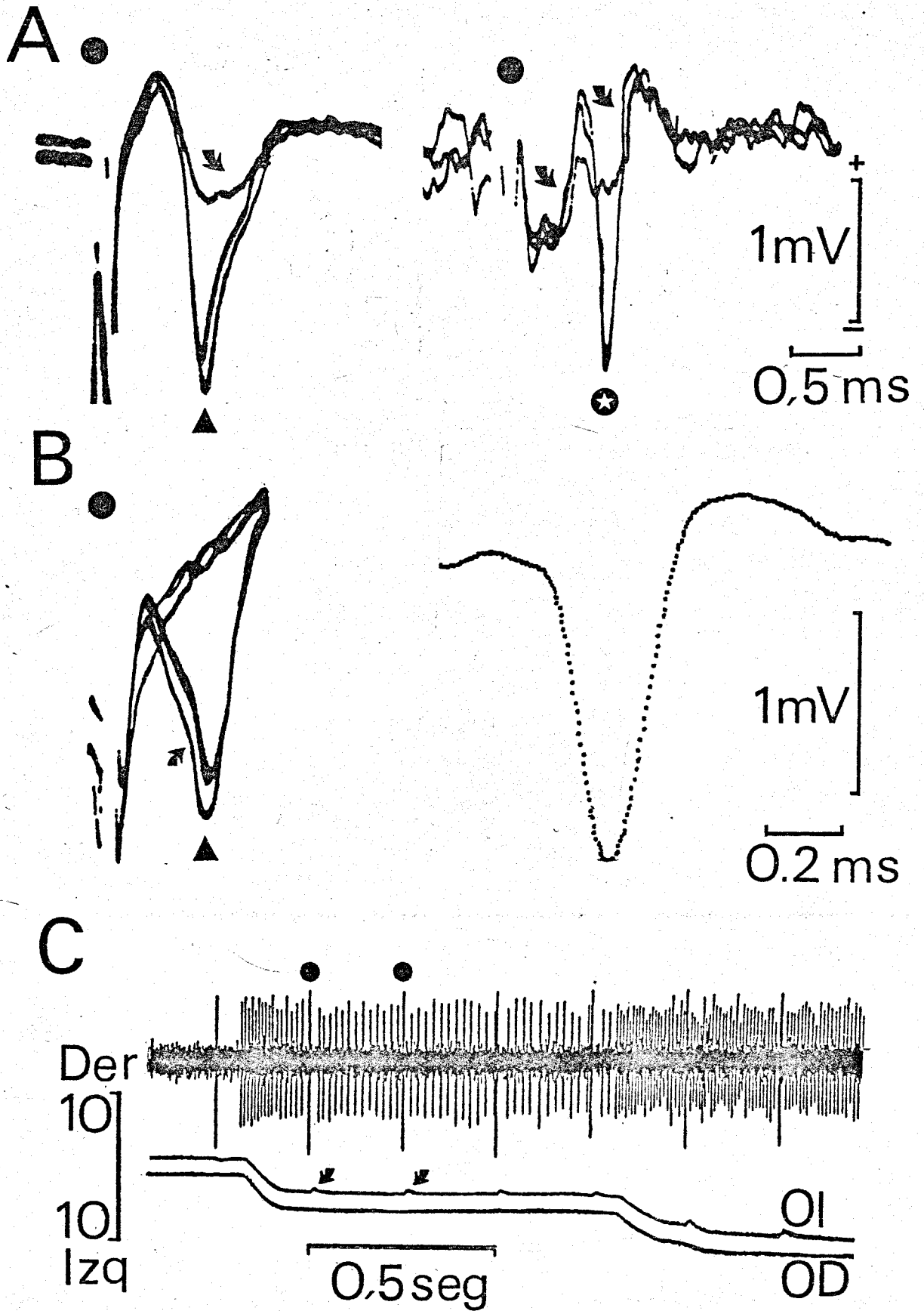


Figura 14. Respuesta en frecuencia del reflejo vestibulo ocular. Valor del desfase en grados entre el pico máximo de de la senoide de la posición de la mesa, y el pico mínimo de la envolvente de la posición ocular. La frecuencia de estimulación estuvo comprendida entre 0,5-7 Hz, la amplitud de la estimulación fue de  $20^\circ$  pico a pico.

Fig. 15. Electrofisiología de las Mns e Ints del nMOE. A. Identificación antidrómica de las Mns (izquierda) e Ints (derecha). Las flechas indican el potencial de campo del nMOE cuando se estimula desde el nervio del VI par (izquierda) o desde el núcleo del motor ocular común (derecha). Los puntos negros indican el artefacto del estímulo, el triángulo invertido una espiga inducida antidrómicamente, y la estrella una posible espiga ortodrómica. B. Presenta una espiga antidrómica inducida desde el núcleo del motor ocular común, se resalta mediante la flecha la inflexión IS-SD. Así mismo se presenta una espiga espontánea de tipo bifásico. C. Registro de la actividad espontánea de una Mn del nMOE (arriba), durante estimulación antidrómica a 4 pulsos por segundo (puntos). En la parte inferior aparece el registro de la posición ocular de ambos ojos, mostrando la inflexión producida en el registro por la contracción producida en el recto externo y el retractor bulbi durante estimulación antidrómica. OI: Ojo izquierdo. OD: Ojo derecho.



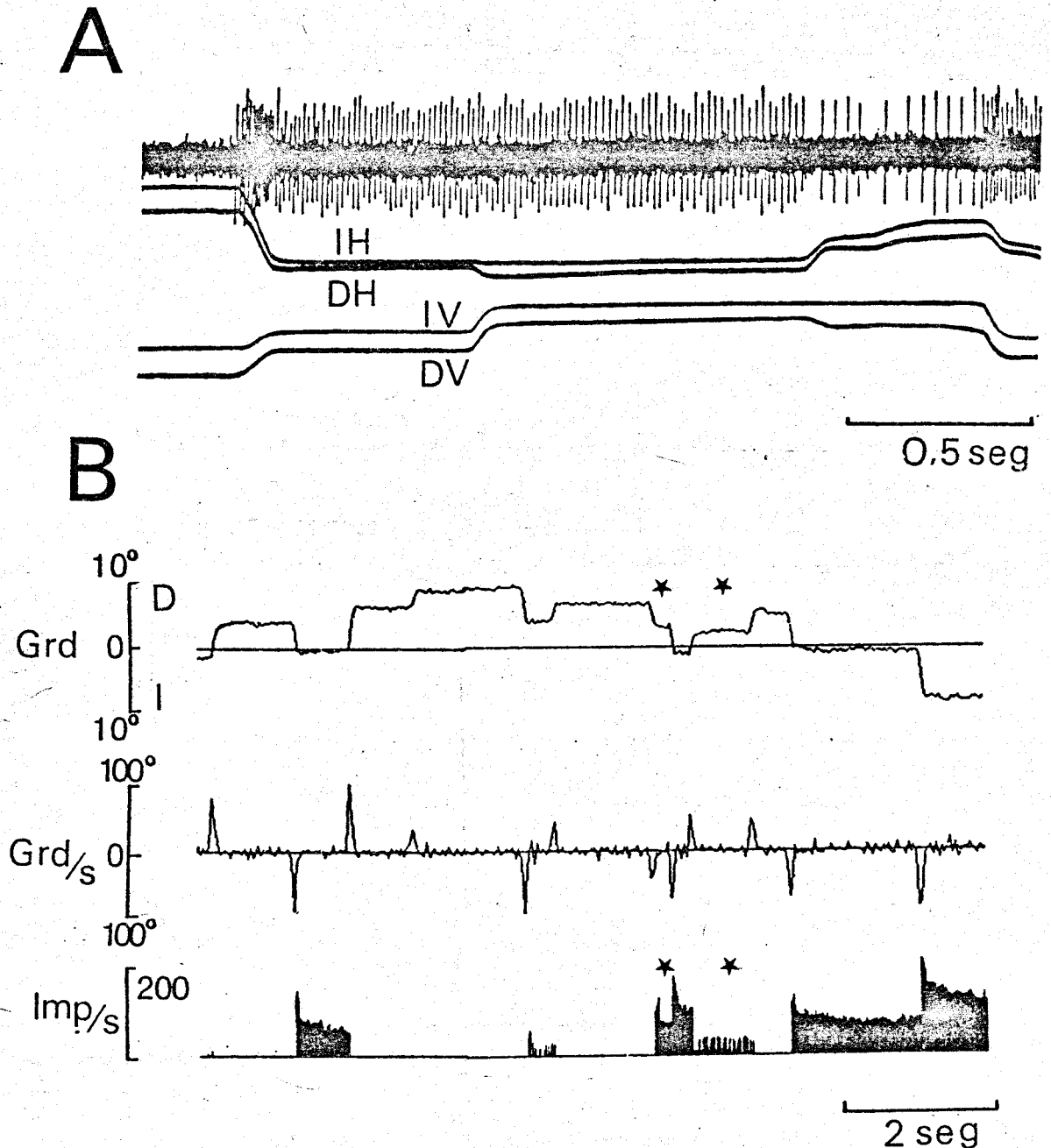


Figura 16. Actividad de las neuronas del nMDE durante movimientos espontáneos de los ojos. A. Registro de la actividad eléctrica de una Mn del nMDE (arriba), y de la posición ocular. IH: Ojo izquierdo en el plano horizontal. DH: Ojo derecho en el plano horizontal. IV: Ojo izquierdo en el plano vertical. DV: Ojo derecho en el plano vertical. B. Adquisición en el ordenador del registro de la posición ocular del ojo izquierdo en el plano horizontal (arriba), la velocidad calculada (registro intermedio) y histograma de la frecuencia instantánea (abajo), medida en impulsos/s, de una Mn registrada simultáneamente. Las estrellas indican dos fijaciones oculares de aproximadamente la misma posición ocular que presentan un diferente valor de frecuencia.

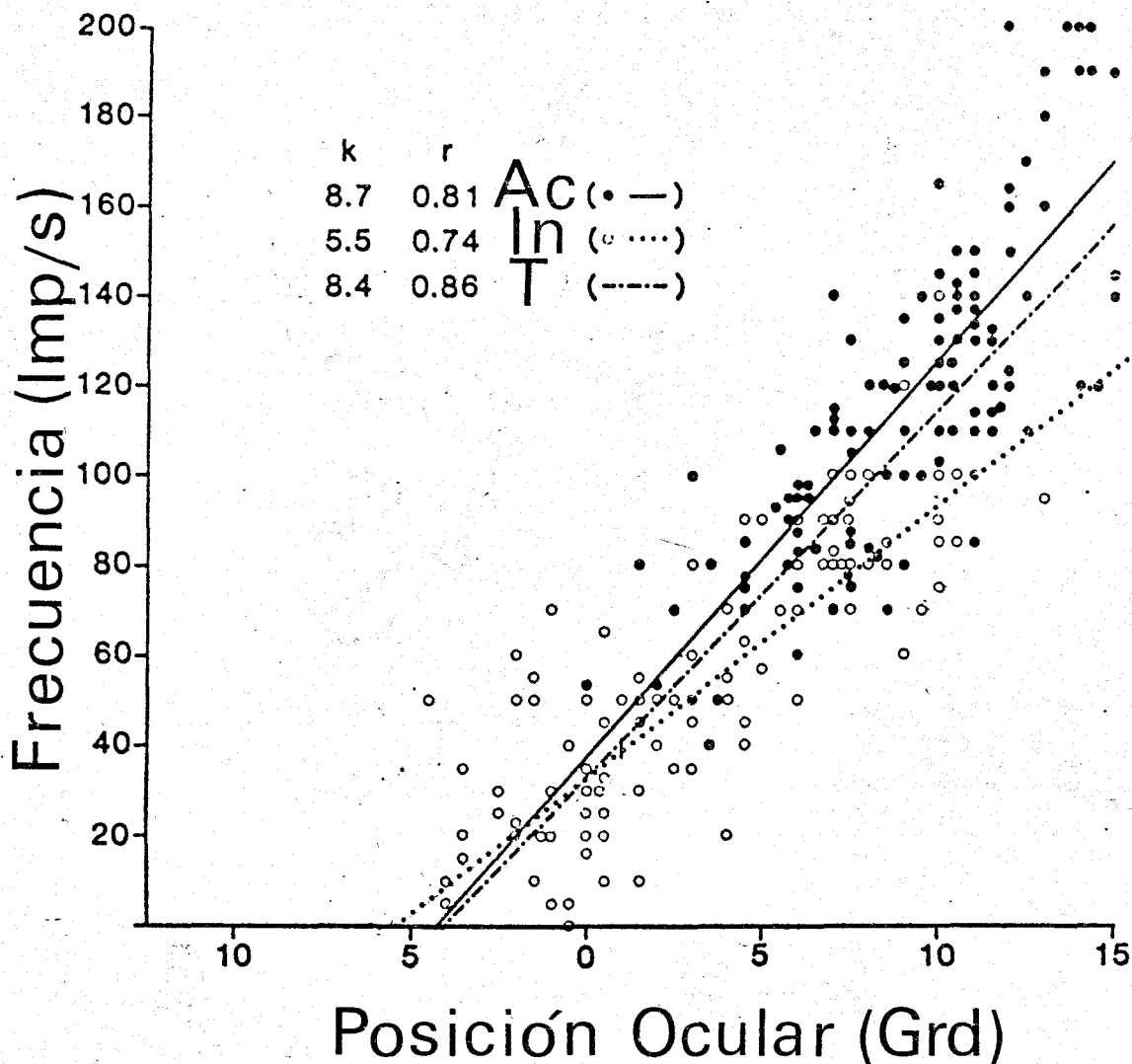


Figura 17. Relación frecuencia media de disparo-posición ocular. Los puntos representan el valor medio de la frecuencia durante una fijación ocular, frente a la posición ocular durante dicha fijación. Se diferenció entre fijaciones oculares que provenían de un movimiento en la dirección de activación (Ac) y en la dirección de inhibición (In). Las líneas representan la regresión lineal de las poblaciones de puntos provenientes de fijaciones en la dirección de activación, inhibición y regresión total (T) de todos los puntos. k: Valor de la pendiente de la regresión. r: Coeficiente de correlación lineal.

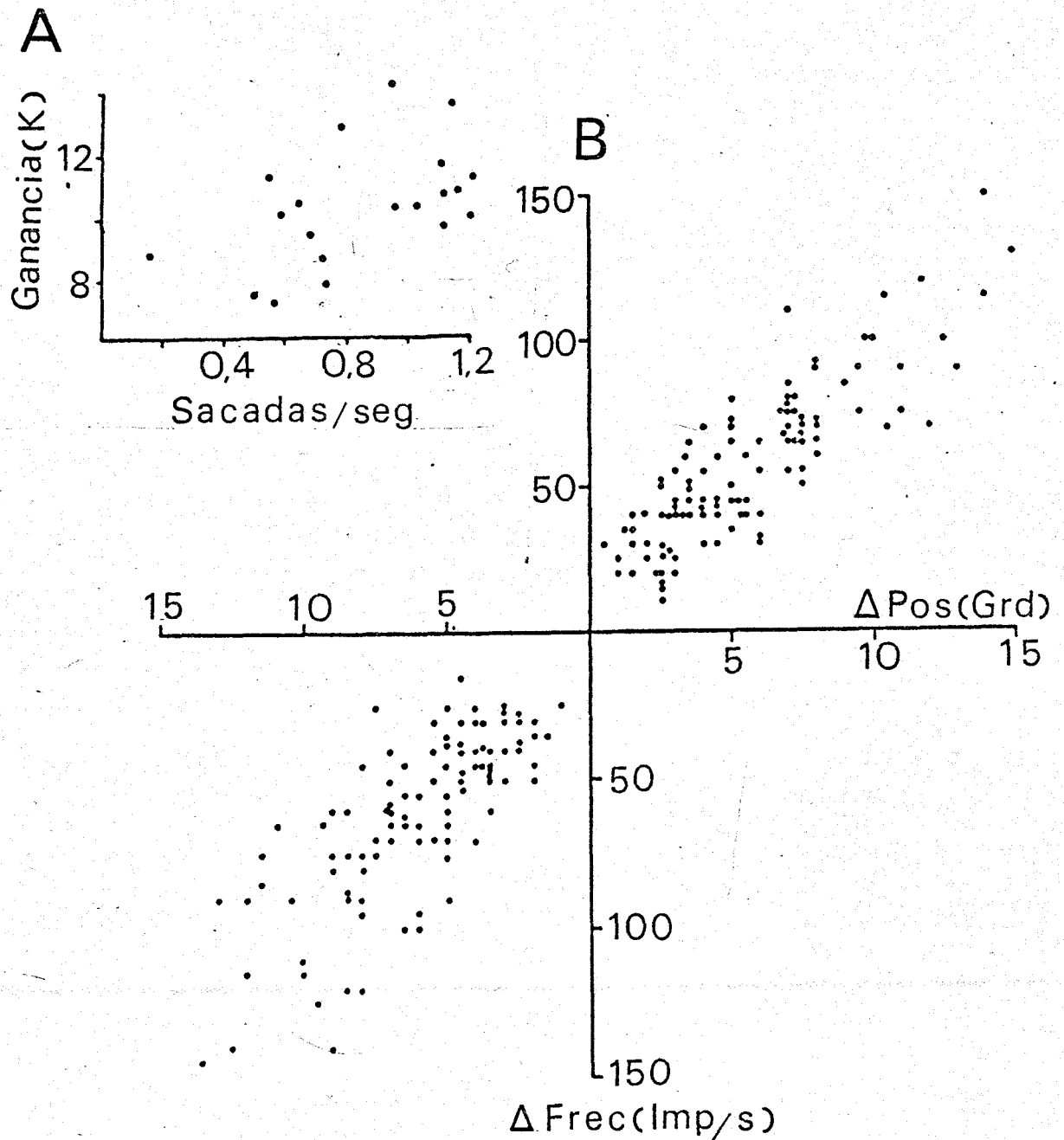


Figura 18. A. Relación entre la ganancia (k) de las regresiones frecuencia-posición, frente a al n° medio de sacadas (más detalles en el texto). B. Regresión del incremento de frecuencia frente al incremento de posición, de las mismas fijaciones oculares presentadas en la Fig. 17.

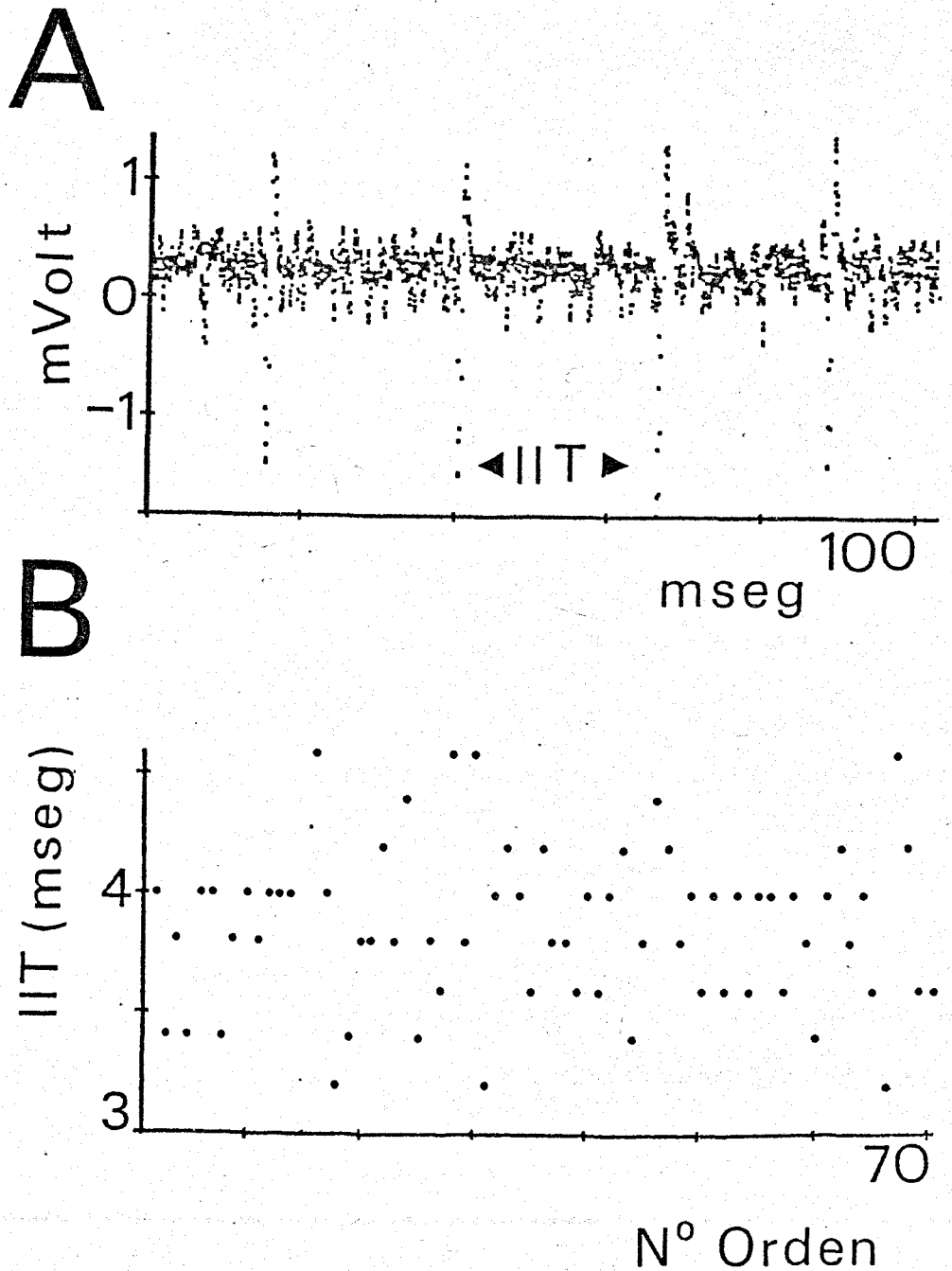
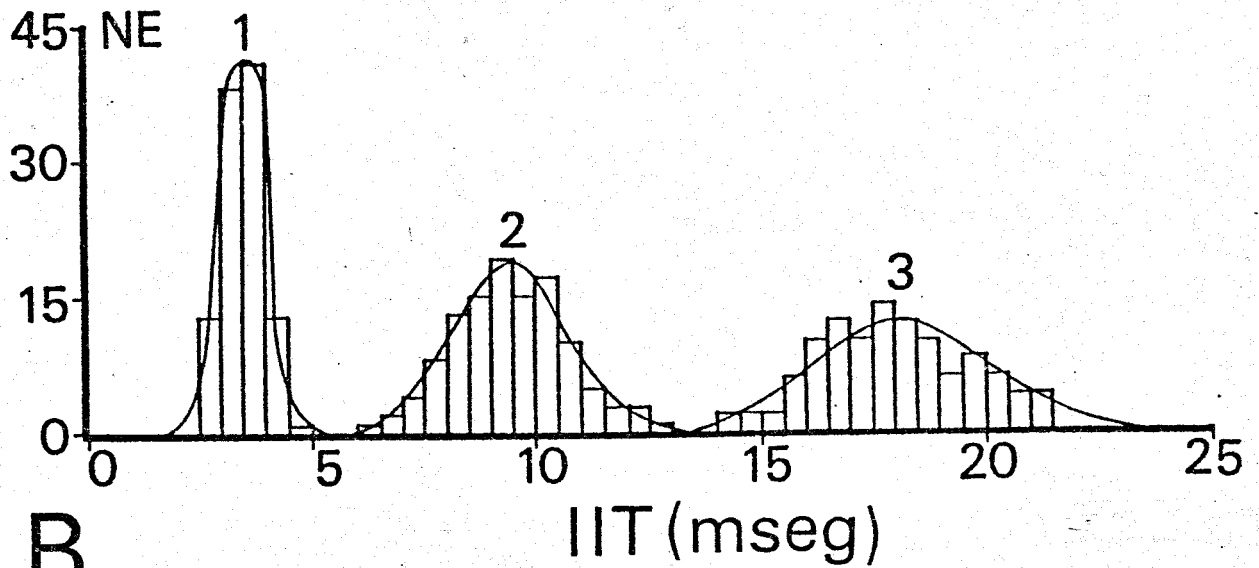
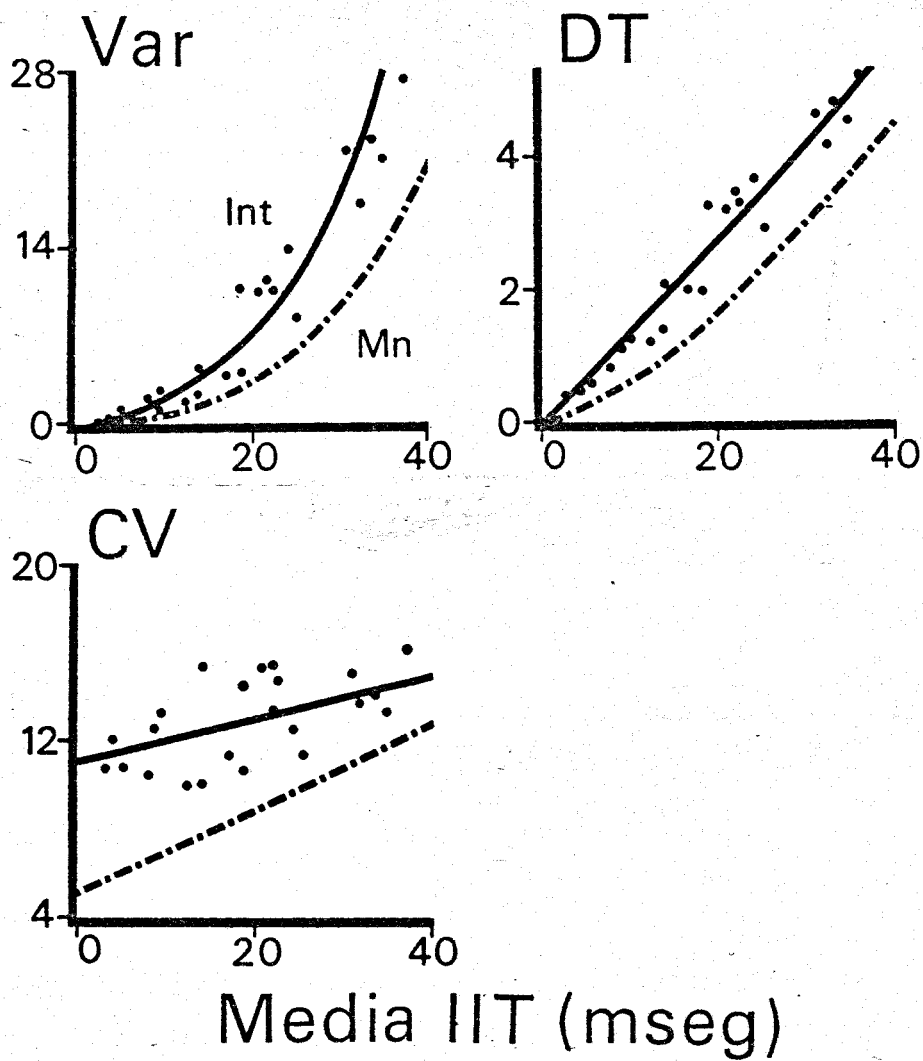


Figura 19. Ampliación del registro de la actividad eléctrica de una Int durante una fijación ocular. Obsérvese que el valor del intervalo interespikea (IIT) presenta una cierta variabilidad (A). Así mismo, se presenta en B, la secuencia de los valores de los intervalos interespikea correlativos durante una fijación ocular. Nótese la dispersión alrededor de la media.



Figura 20. Caracterización de la variabilidad de los valores de intervalos interespiga (IIT). A. Histograma de frecuencias de los valores de intervalos interespiga durante tres fijaciones oculares (1-3). El n° (NE) total de valores de intervalos interespiga medidos fue de 116 en cada fijación ocular. La función de densidad de probabilidad normal calculada para cada histograma se presentan conjuntamente. B. Relación entre la varianza (Var), desviación típica (DT) y coeficiente de variación (CV) de las secuencias de intervalos interespiga, en relación con su media. Los puntos son los valores reales de una Int. La línea continua es la función que mejor ajusta los datos de la Int, y la línea rayada a los datos de una Mn.

**A****B**

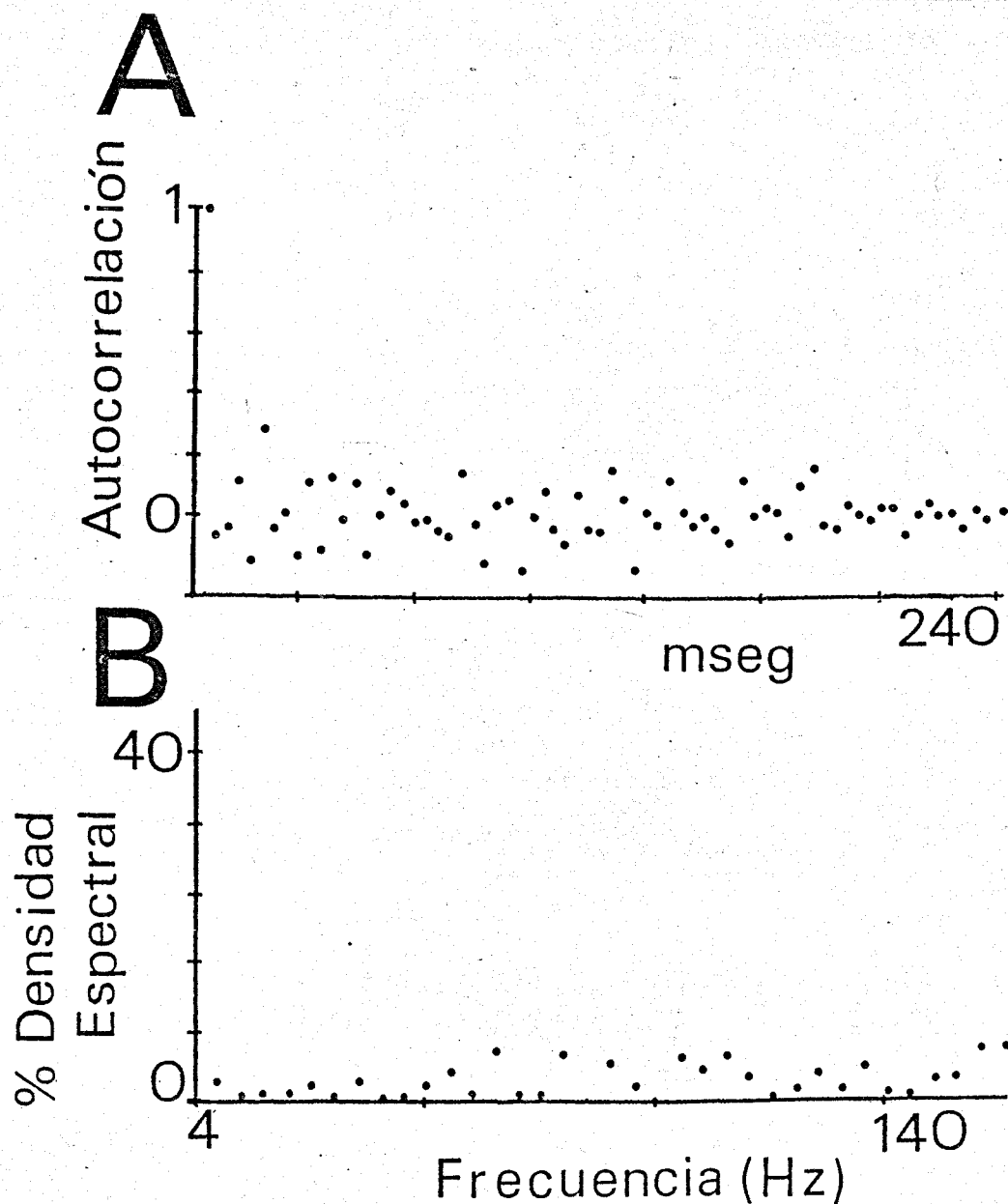


Figura 21. Estadística de 2° orden de las secuencias de intervalos interespiga. A. Función de autocorrelación de las fluctuaciones de una secuencia de intervalos interespiga de la Mn presentada en 19 B. Obsérvese la ausencia de picos relevantes en la función calculada, excepto en el valor inicial. B. Función de densidad espectral de potencia de la misma secuencia de intervalos interespiga que en A. Obsérvese la ausencia de picos relevantes en el espectro para todas las frecuencias representadas. El espectro se normalizó de forma que el área total fuera un 100%.

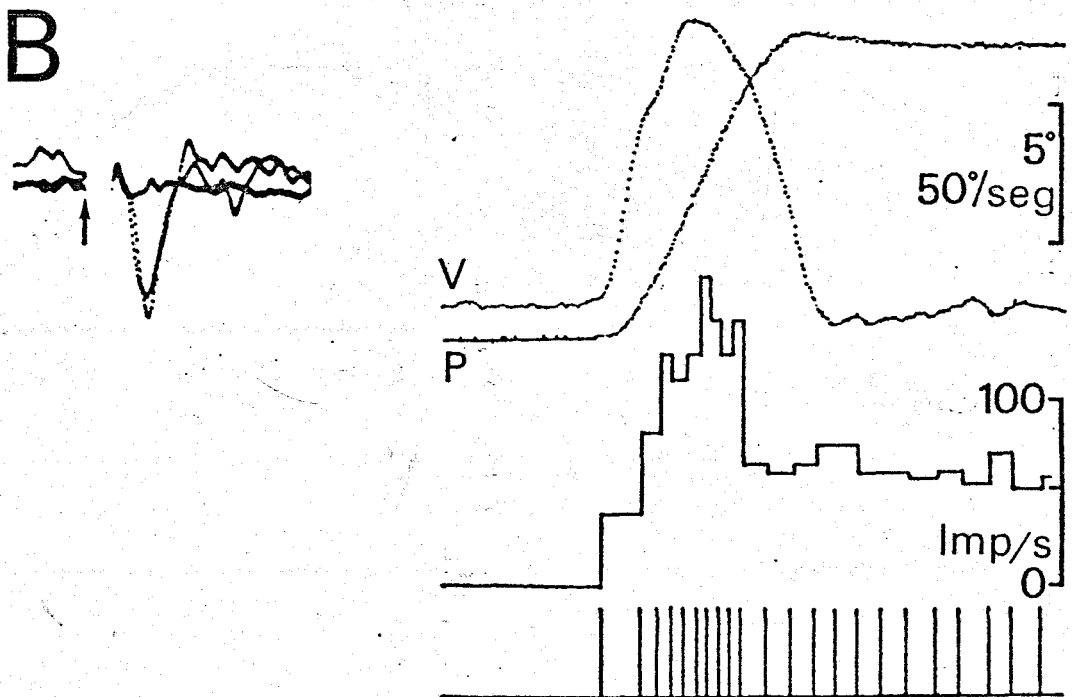
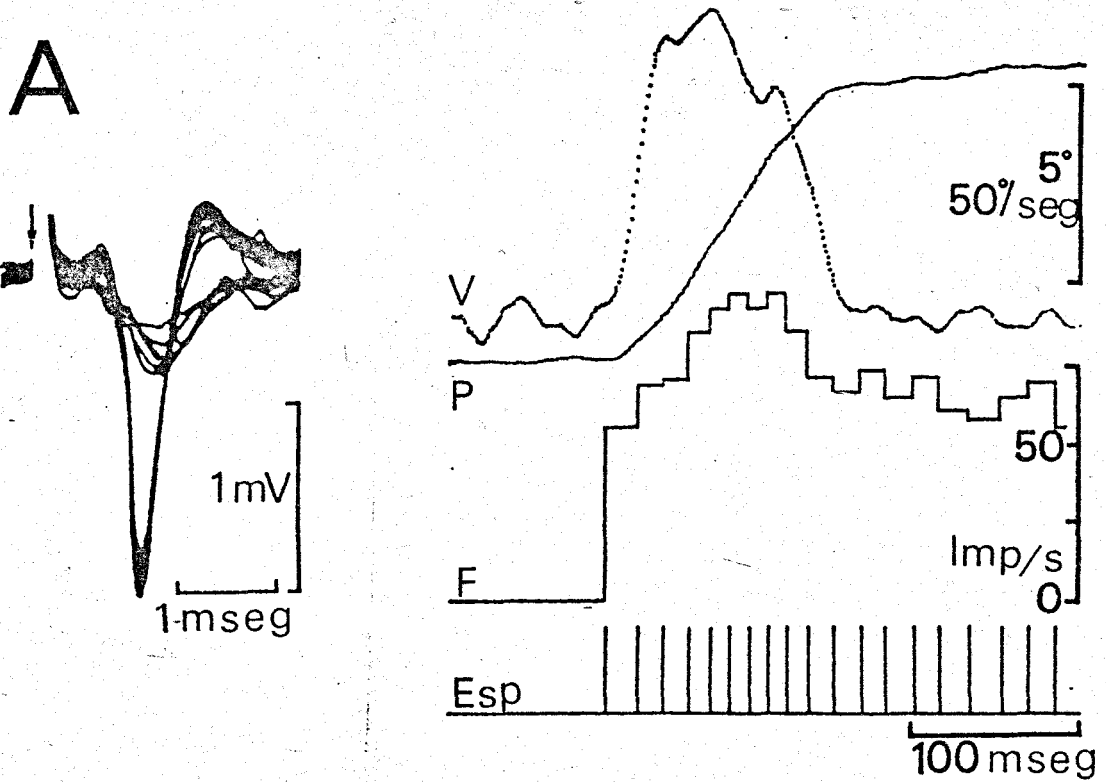


Figura 22. Actividad de las neuronas del nMOE durante movimientos sacádicos. A. Identificación antidrómica de una Mn del nMOE (izquierda), la flecha indica el comienzo del estímulo. A la derecha se presenta el registro de la posición ocular (P) y la velocidad ocular (V), así como el tren de espigas (Esp) de una Mn durante dicho movimiento, y su correspondiente histograma de frecuencias (F). 22. B.

Figura 23. Relaciones lineales entre los recíprocos de los 5 primeros intervalos interespiga (impulsos/seg) frente al pico de frecuencia (A) y el pico de velocidad ocular en el plano horizontal (B), en una muestra de 20 sacadas. Los puntos corresponden a los datos obtenidos para el primer intervalo interespiga. La pendiente (Pend) de cada relación y el correspondiente coeficiente de correlación (r), están mostrados en la figura.

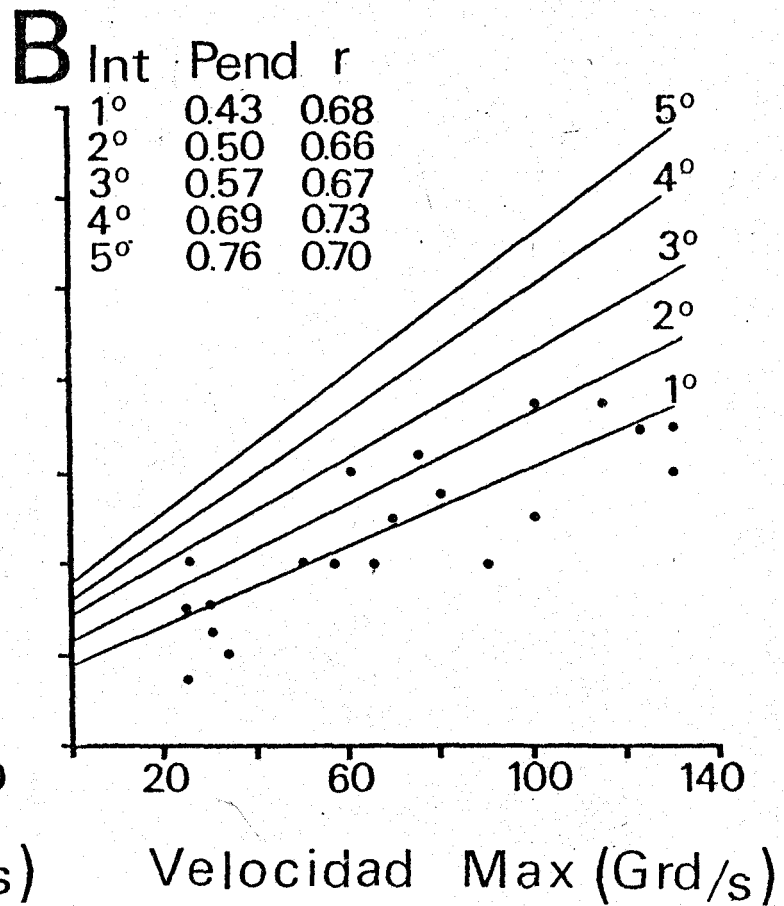
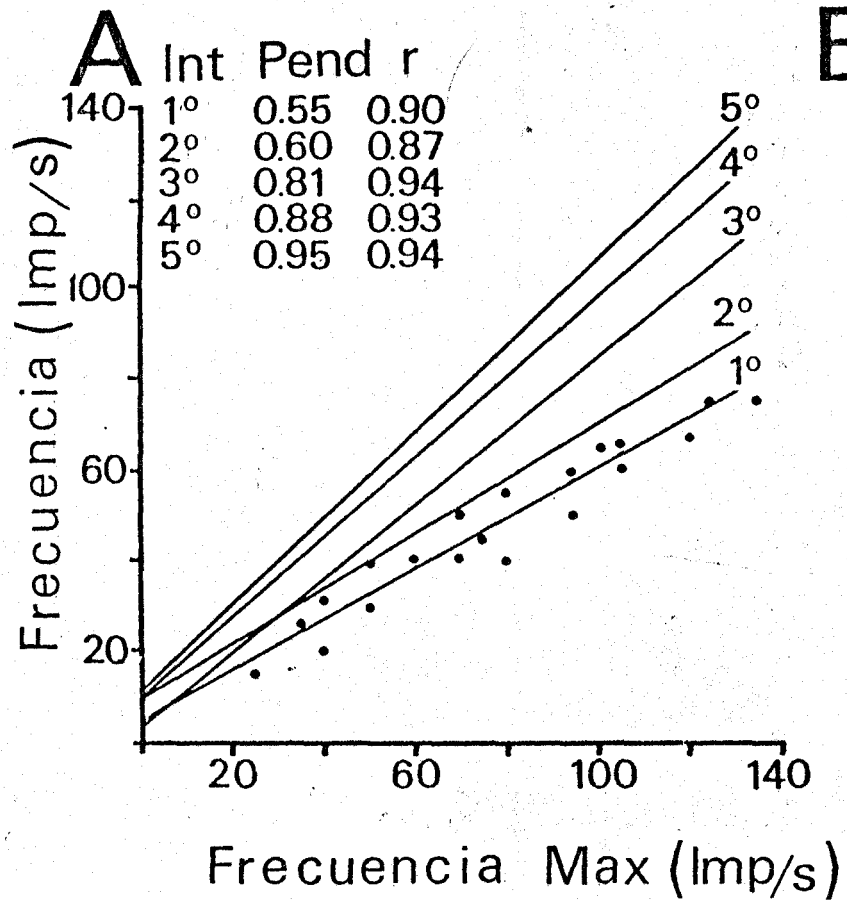
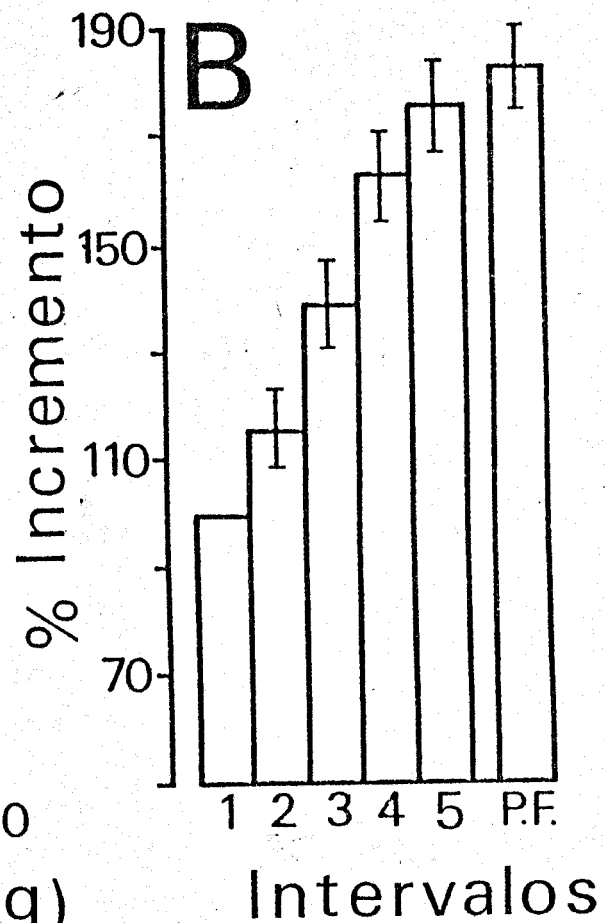
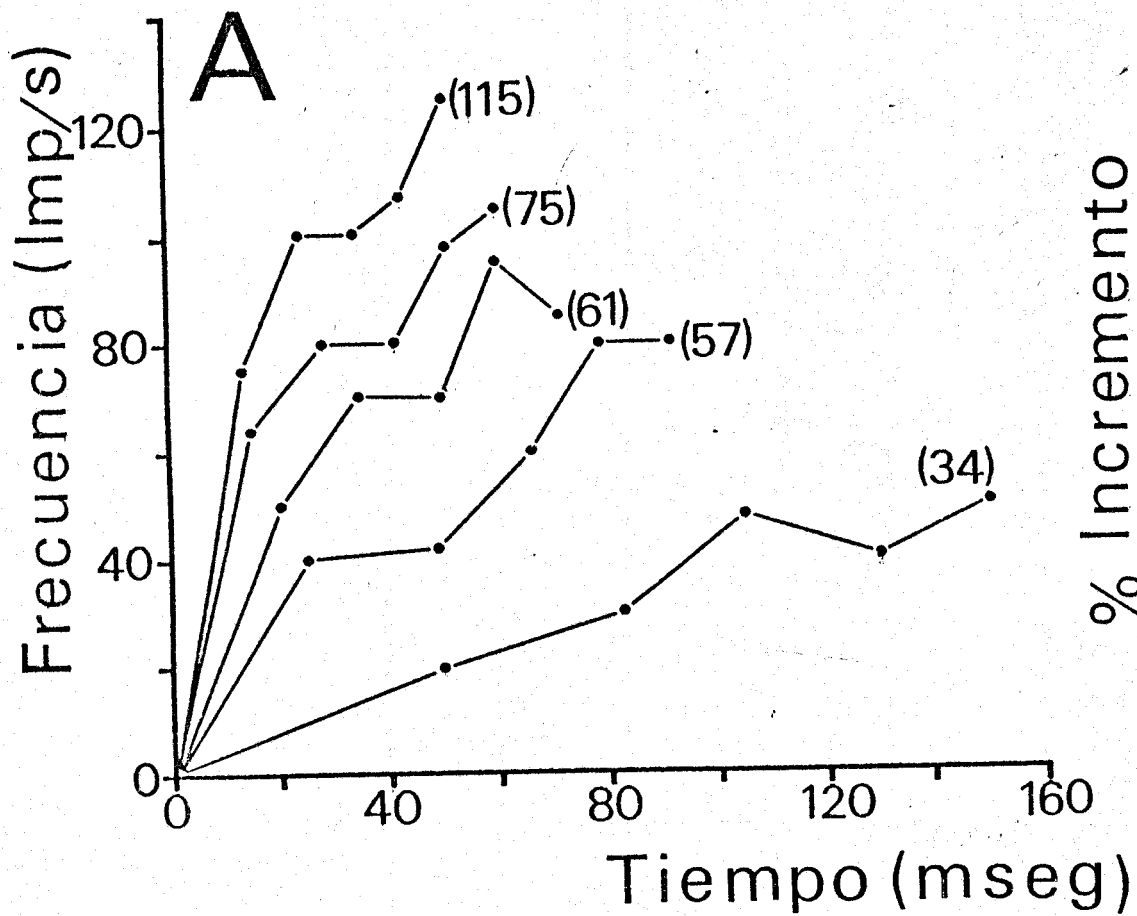


Figura 24. Evolución temporal de la frecuencia de disparo durante sacadas. A. Frecuencia de disparo de una Mn durante 5 movimientos sacádicos de diferente velocidad (números entre paréntesis). Sólo se muestra la frecuencia instantánea de los 5 primeros intervalos. B. Porcentaje de incremento en la frecuencia de los 5 primeros intervalos interespiga y el pico de frecuencia, en una muestra de 20 sacadas. La frecuencia durante el primer intervalo interespiga se consideró el 100%. Las barras indican el error standard.





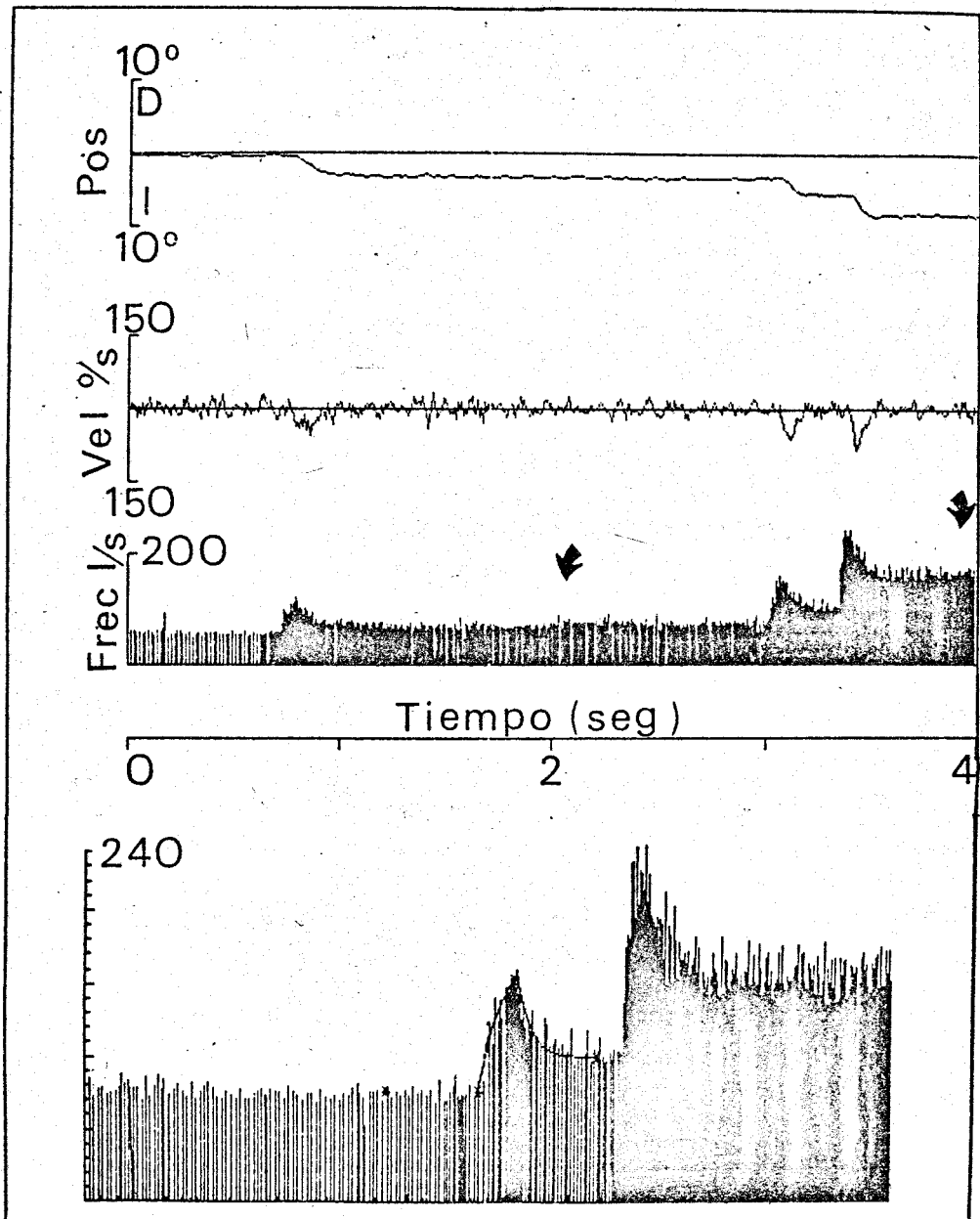
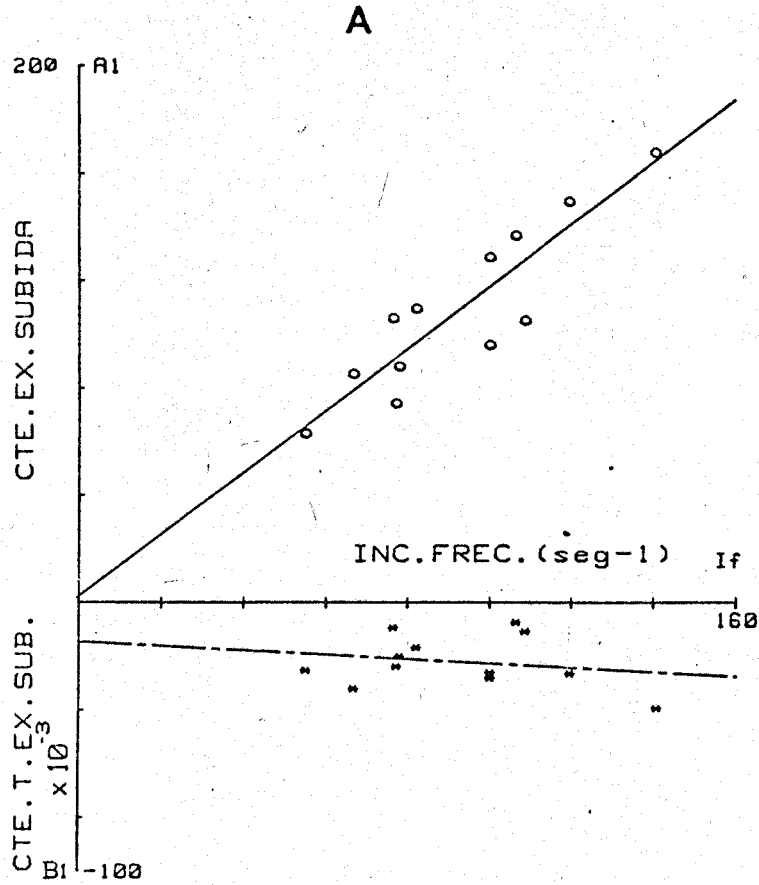


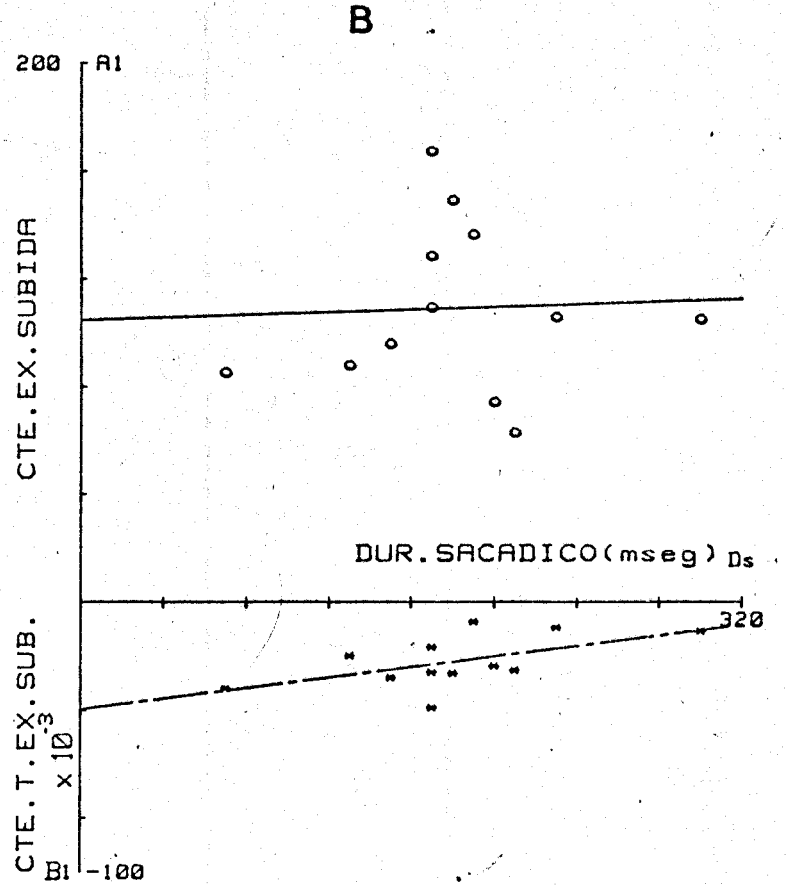
Figura 25. Representación por ordenador de las señales de posición y velocidad, así como de la frecuencia instantánea de disparo de una Mn, durante un periodo de fijaciones oculares y movimientos sacádicos (arriba). En la parte inferior se muestra una expansión seleccionada mediante cursores (flechas). A la frecuencia de disparo correspondiente a uno de los movimientos sacádicos se le ajustaron funciones exponenciales, a las fases de subida y bajada, respectivamente.

Figura 26. Evaluación de la relación entre el valor asintótico (CTE. EX. SUBIDA) y el inverso de la constante de tiempo de la exponencial de subida (CTE. T.x 0,001) frente a los parámetros incremento de frecuencia en el brote (A) y duración del sacádico (B). Las líneas corresponden a la regresión lineal calculada, cuyas ecuaciones se reflejan en la parte inferior, así como el valor del estadístico F, y el coeficiente de correlación lineal (r).



$Y = 1.15 * X + 2.38$   
 test  $F = 41.87$   $N = 12.00$   $R = .90$

$Y = -.08 * X + -14.61$   
 test  $F = .43$   $N = 12.00$   $R = -.20$



$Y = .02 * X + 104.58$   
 test  $F = .02$   $N = 12.00$   $R = .04$

$Y = .10 * X + -39.75$   
 test  $F = 4.74$   $N = 12.00$   $R = .57$

Figura 27. Componentes de la frecuencia de disparo durante movimientos sacádicos. Se representan la posición ( $P$ ), velocidad ( $\dot{P}$ ) y aceleración ( $\ddot{P}$ ) de un movimiento sacádico, así como la envolvente de la frecuencia de disparo ( $F$ ) durante dicho movimiento. Se calcularon los componentes proporcionales a la posición de dicha frecuencia ( $k \cdot P$ ), a la velocidad ( $F - k \cdot P$ ) y a la aceleración ( $F - k \cdot P - r \cdot \dot{P}$ ). Las flechas indican los picos de frecuencia y de velocidad (ver detalles en el texto).

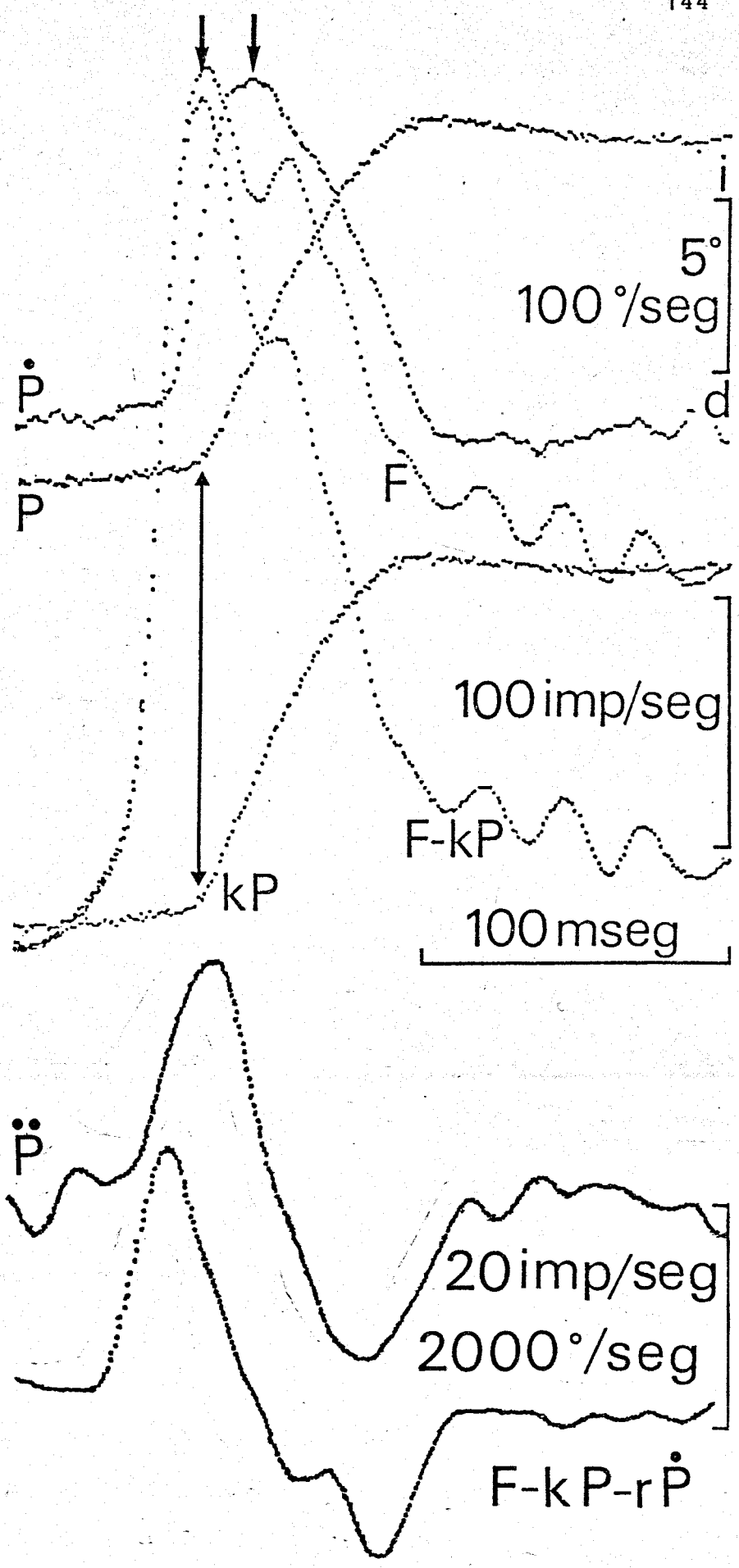
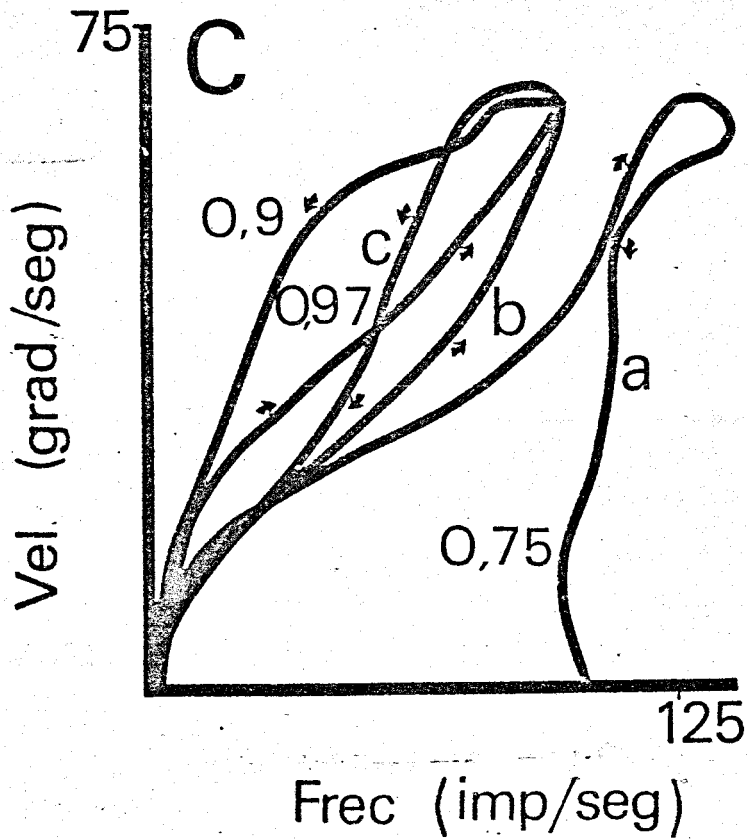
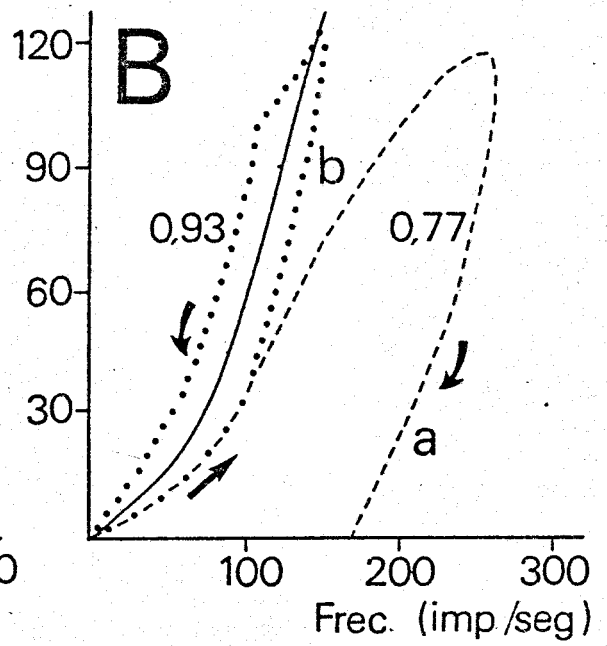
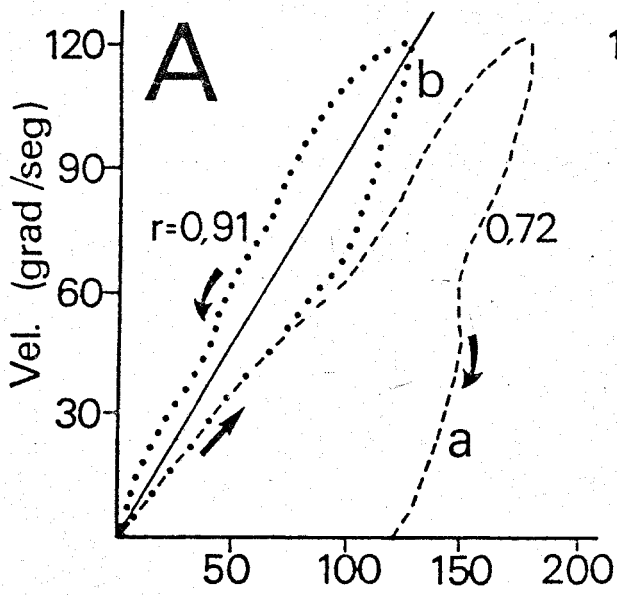


Figura 28. Relaciones de la frecuencia de disparo de neuronas del nMOE con la velocidad ocular durante movimientos sacádicos. Representación de la velocidad instantánea frente a la frecuencia de disparo (a), y frente al componente de velocidad de la frecuencia (b), en una Mn (A y C), y en una Int (B). En C, se presenta además la relación entre la velocidad ocular frente al componente de velocidad menos el de aceleración (c). En todos los casos se muestra el valor del coeficiente de correlación. Se consideraron ecuaciones lineales, excepto en la curva b de la gráfica B, en la cual se aplicó una ecuación exponencial. Las flechas indican la orientación temporal del movimiento.



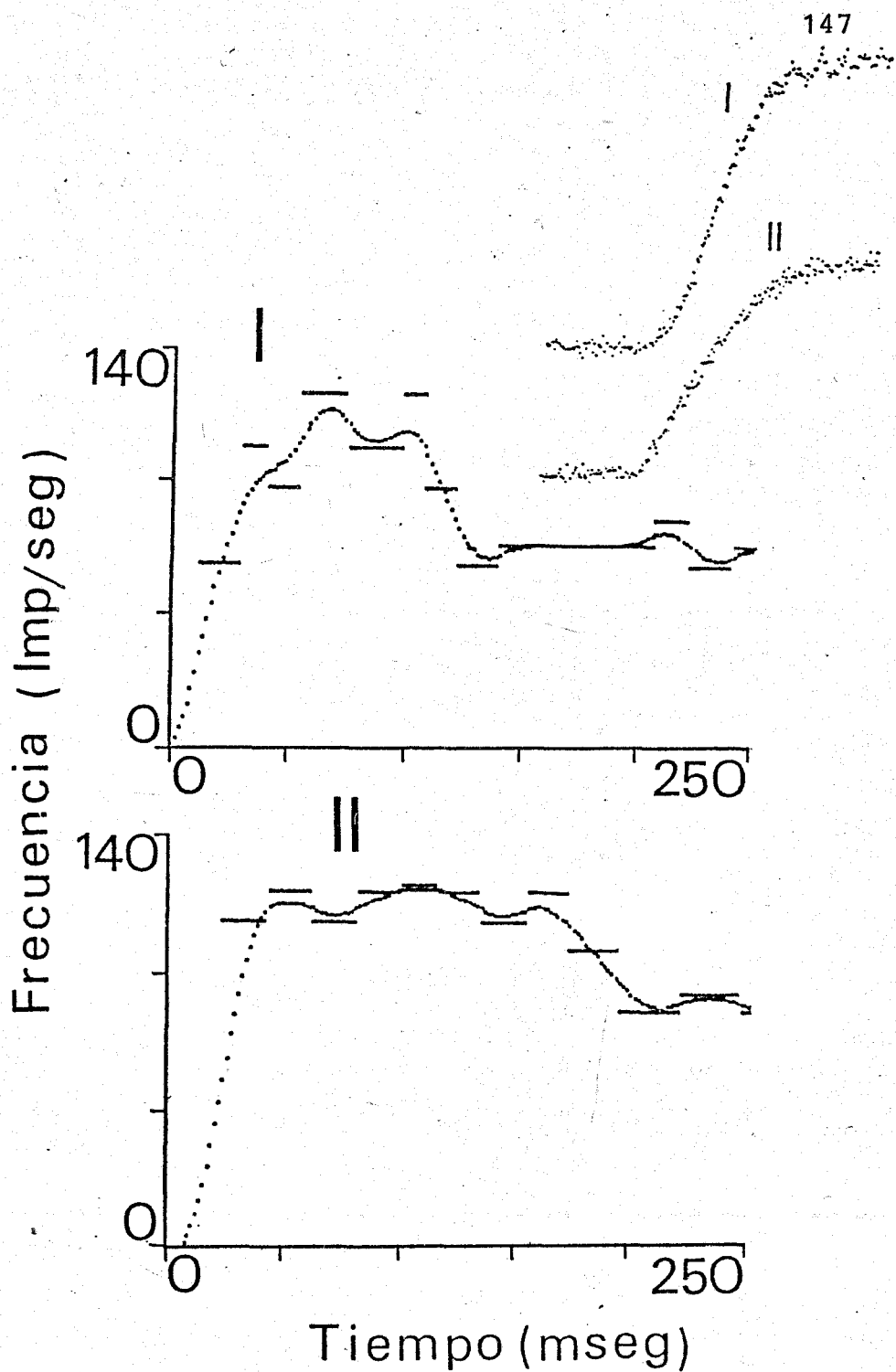


Figura 29. Representación de los perfiles de la posición ocular y de la frecuencia de disparo típicos, en los tipos de movimientos sacádicos descritos, I y II. Obsérvese como el tipo I presenta una subida graduada en los perfiles de posición y frecuencia, mientras el tipo II presenta una subida abrupta.



Figura 30. Actividad de las neuronas del nMOE y del globo ocular durante estimulación vestibular. A. Actividad eléctrica de una Mn del nMOE durante rotación sinusoidal de la mesa de registro (PM) a 1 Hz, y respuesta ocular ante dicha estimulación. OD: Ojo derecho. OI: Ojo izquierdo. Obsérvese como el desfase entre la posición ocular y la posición de la mesa fue de  $180^\circ$ . B. Respuesta de la actividad neuronal medida como frecuencia de disparo durante estimulación a baja frecuencia (0,30 Hz). Obsérvese la modulación en la frecuencia de disparo, que se correspondió con una modulación en la posición ocular, así como la presencia de brotes de actividad o de inhibición en la frecuencia, que correlacionaron con movimientos oculares rápidos. C. Estimulación a 1 Hz. Obsérvese el desfase de  $180^\circ$  entre la posición de la mesa y el ojo izquierdo, así como el desfase de  $45^\circ$  entre el pico máximo de la frecuencia y el pico mínimo de la posición ocular.

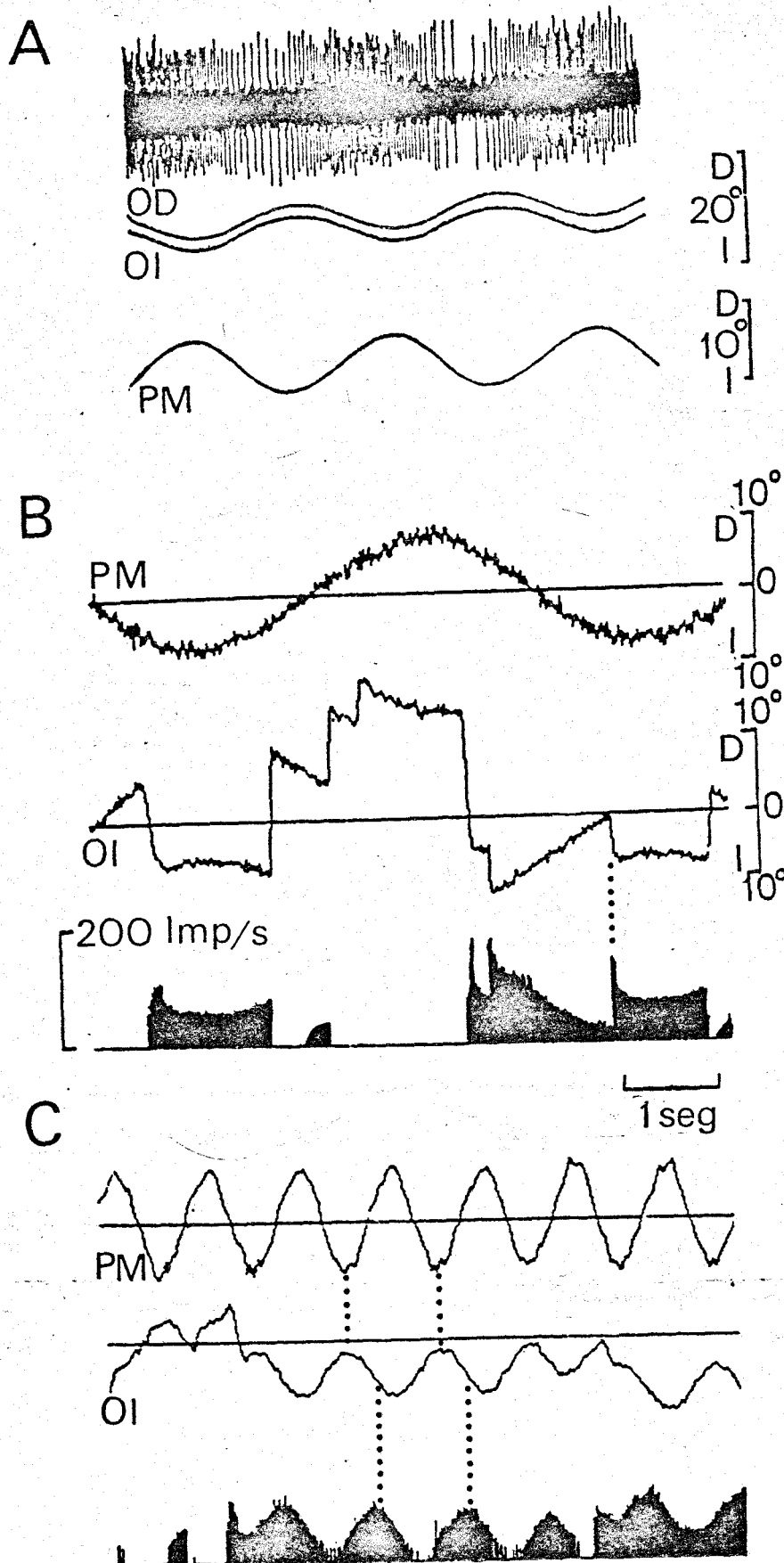
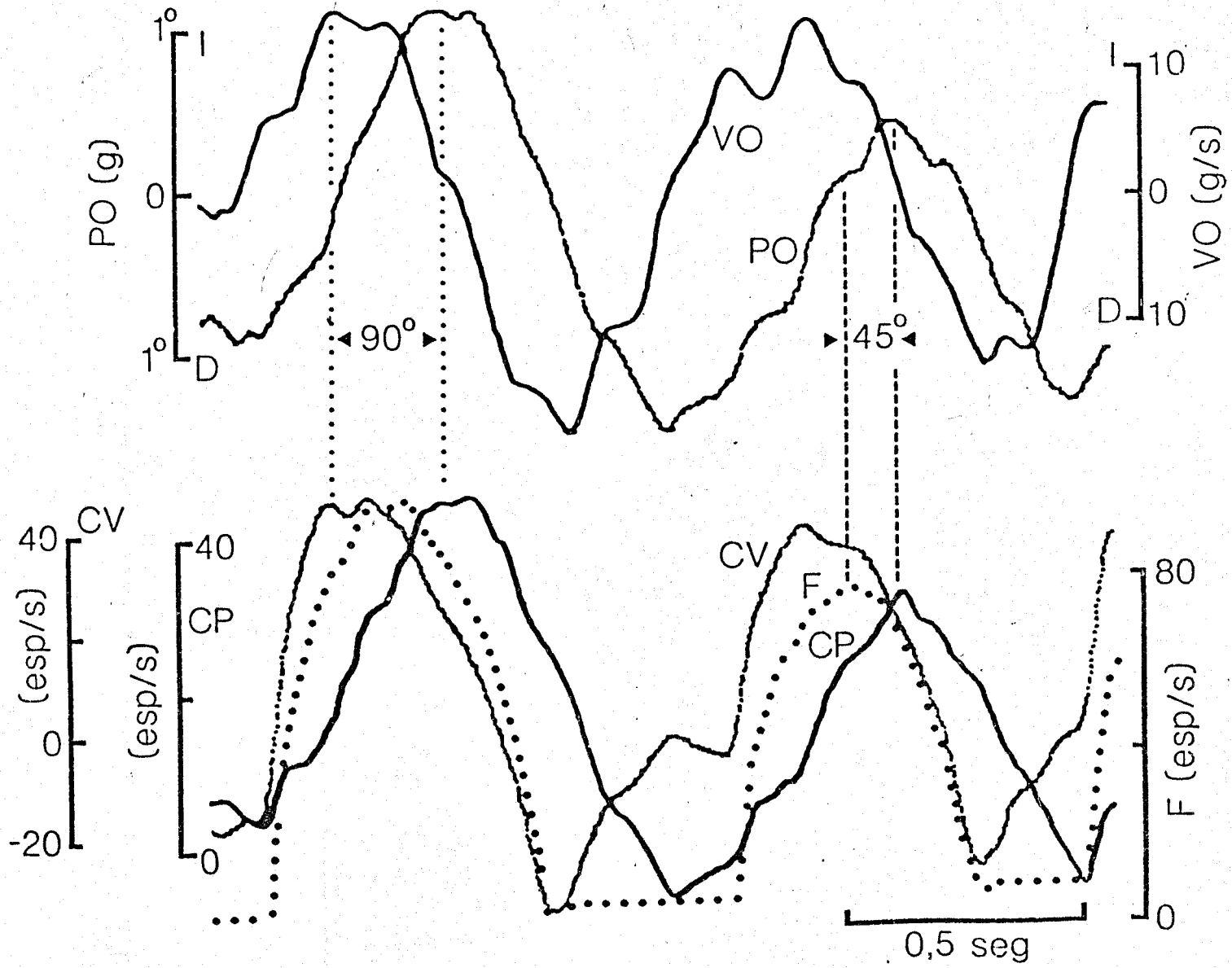


Figura 31. Actividad de una Mn del nMOE durante rotación sinusoidal de la cabeza. En la parte superior se presenta el registro de la posición ocular (PO) y de la velocidad ocular (VO). En la parte inferior se presenta el perfil de la frecuencia de disparo de una Mn (F) del lado homolateral al registro de PO; así mismo, se presentan el componente de posición de la frecuencia (CP) y el componente de velocidad de la frecuencia (CV).



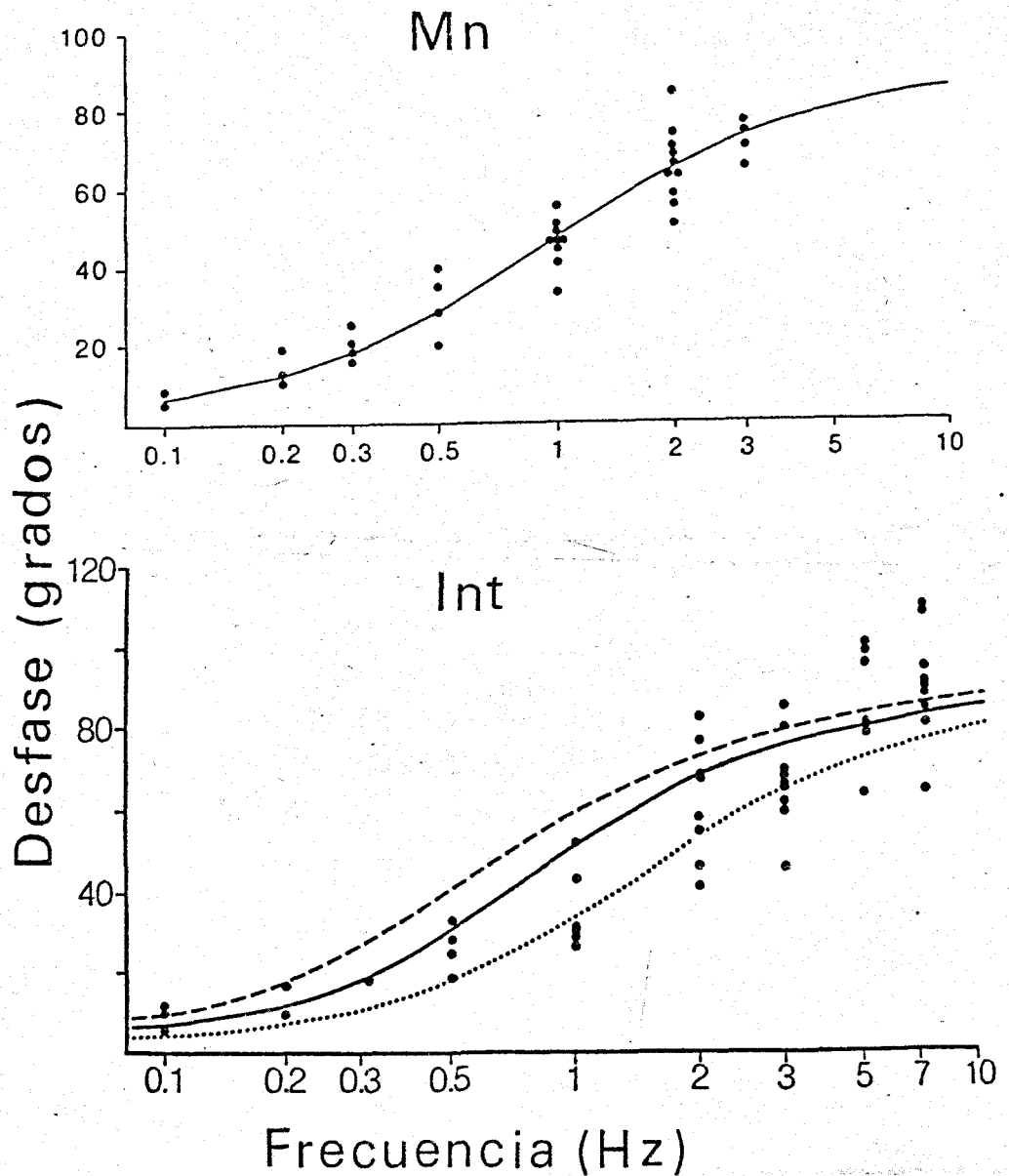


Figura 32. Diagrama de Bode en el que se representa el desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de una Mn (arriba) y de tres Ints (abajo) del nMOE, con respecto a la posición ocular. Los puntos corresponden a los datos experimentales. Las líneas fueron calculadas en base a la ecuación 4. Los puntos en la gráfica de Ints, corresponden a la línea de trazo continuo.

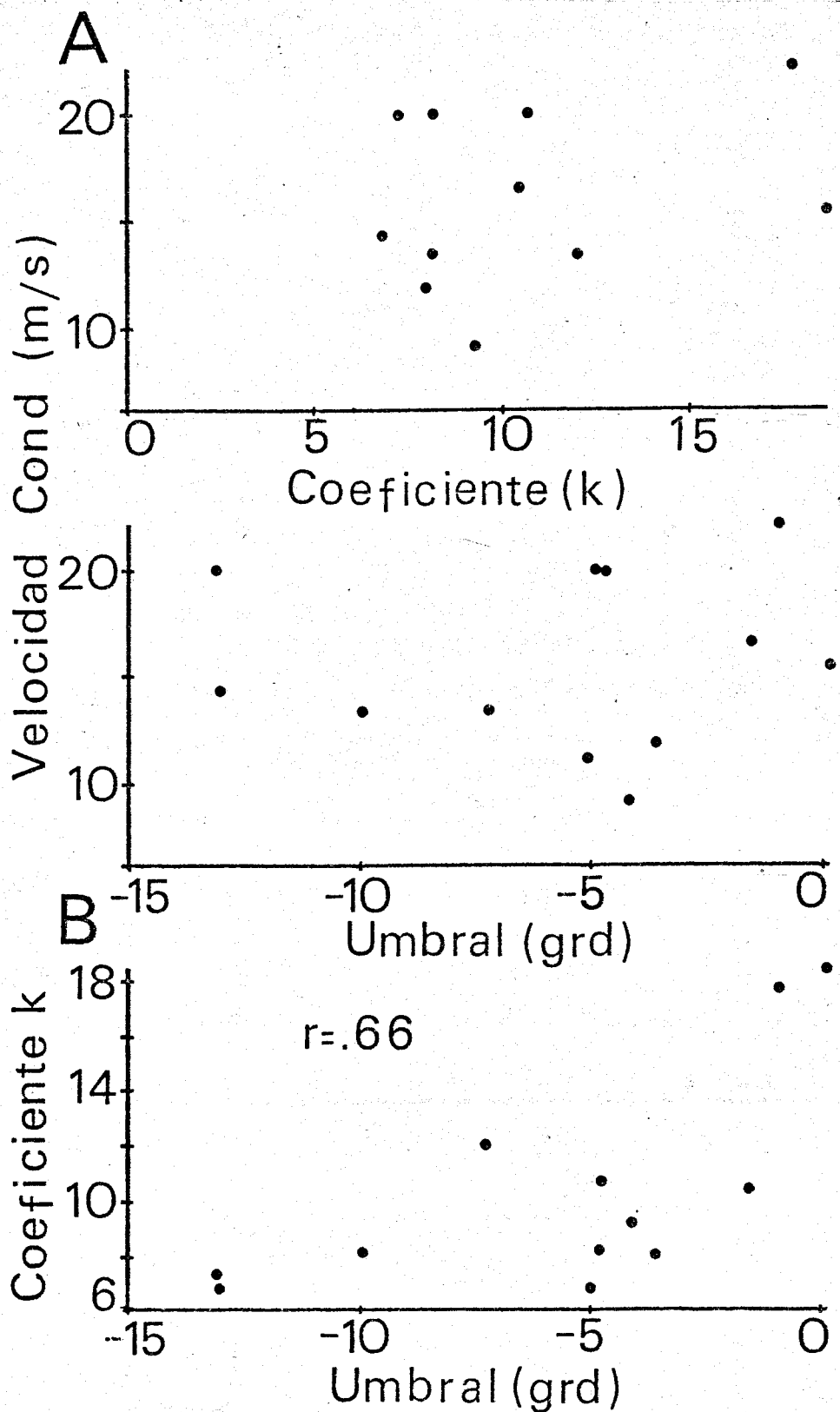


Figura 33. Relación entre diversos parámetros neuronales. A. Relación entre la velocidad de conducción (m/s) frente al coeficiente k (impulsos/s-grado) (arriba) y frente al umbral de disparo de la neurona (grados) (abajo), en la muestra de Mns analizadas. Obsérvese la falta de correlación en ambas relaciones. B. Relación entre el valor del coeficiente k y el umbral de disparo de las neuronas, mostrando el valor del coeficiente de correlación lineal (r).

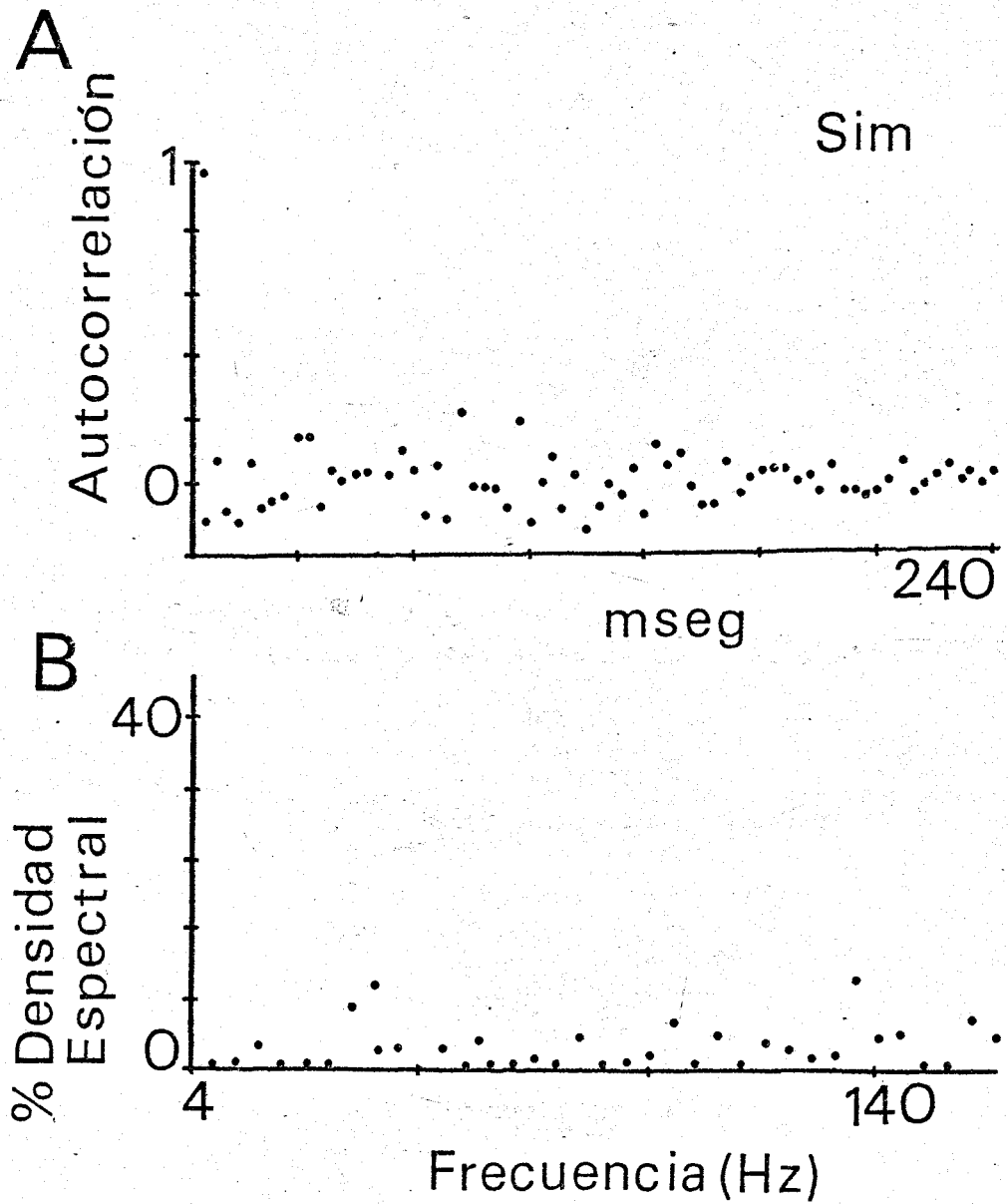
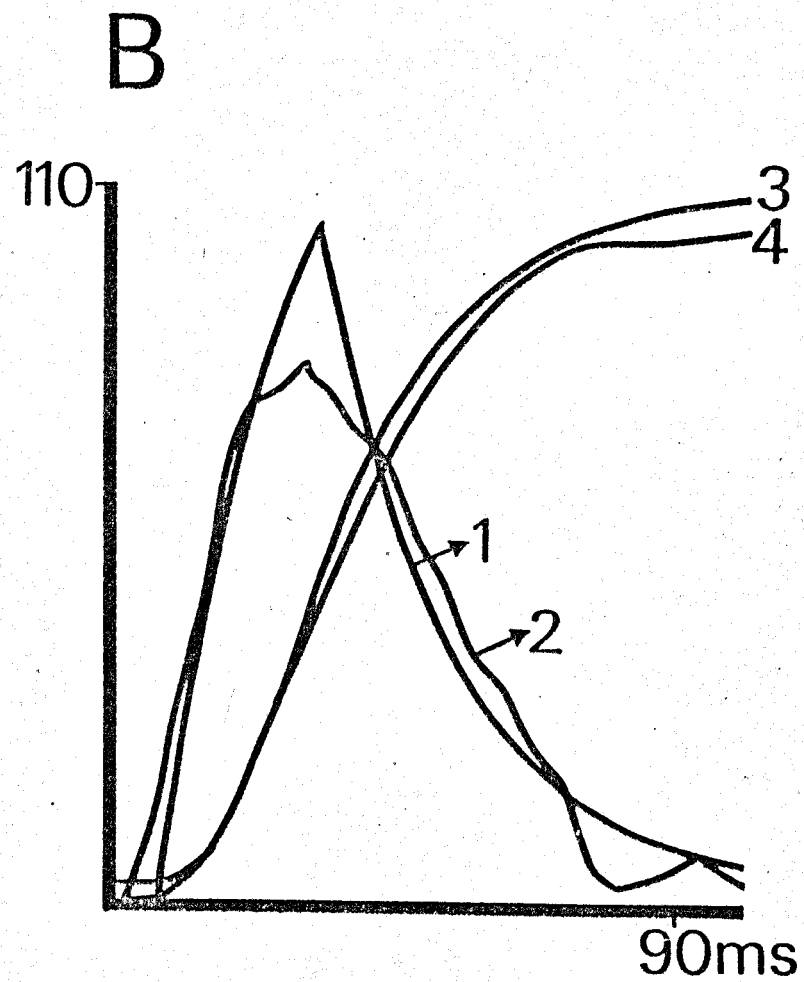
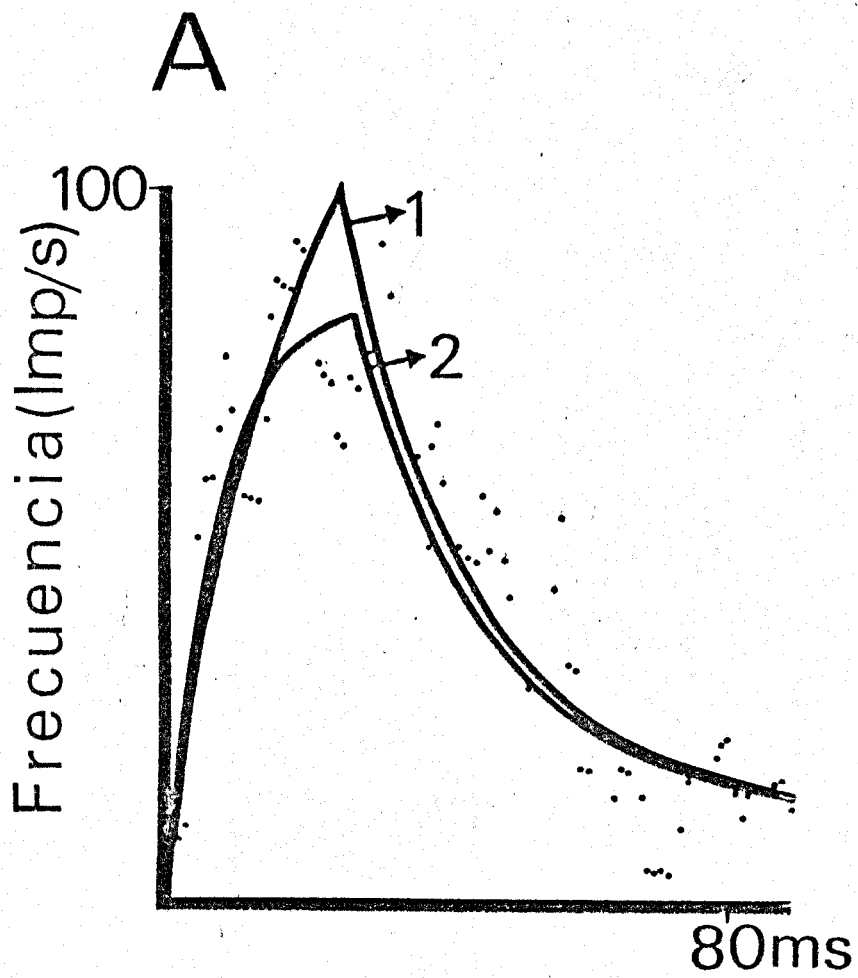


Figura 34. Función de autocorrelación (A) y de densidad espectral de potencia (B), de una secuencia de valores de intervalos interespiga, generados aleatoriamente por computador según los supuestos consignados en el texto.

Figura 35. Modelo exponencial de la frecuencia de disparo durante movimientos sacádicos. A. Promedio del componente de velocidad de la frecuencia de disparo de 5 sacádicos, de iguales características en cuanto a amplitud, velocidad y duración (puntos). Ajustes exponenciales a las fases de subida y bajada de la frecuencia, según que la constante de tiempo de subida fuese igual a la de bajada (2), o distinta (1). B. Modelo (1), y envolvente del promedio (2) de los puntos mostrados en A. Así mismo, se presenta la integral definida del modelo (3), y el promedio de la posición ocular (4) de los 5 sacádicos usados en la presente figura.





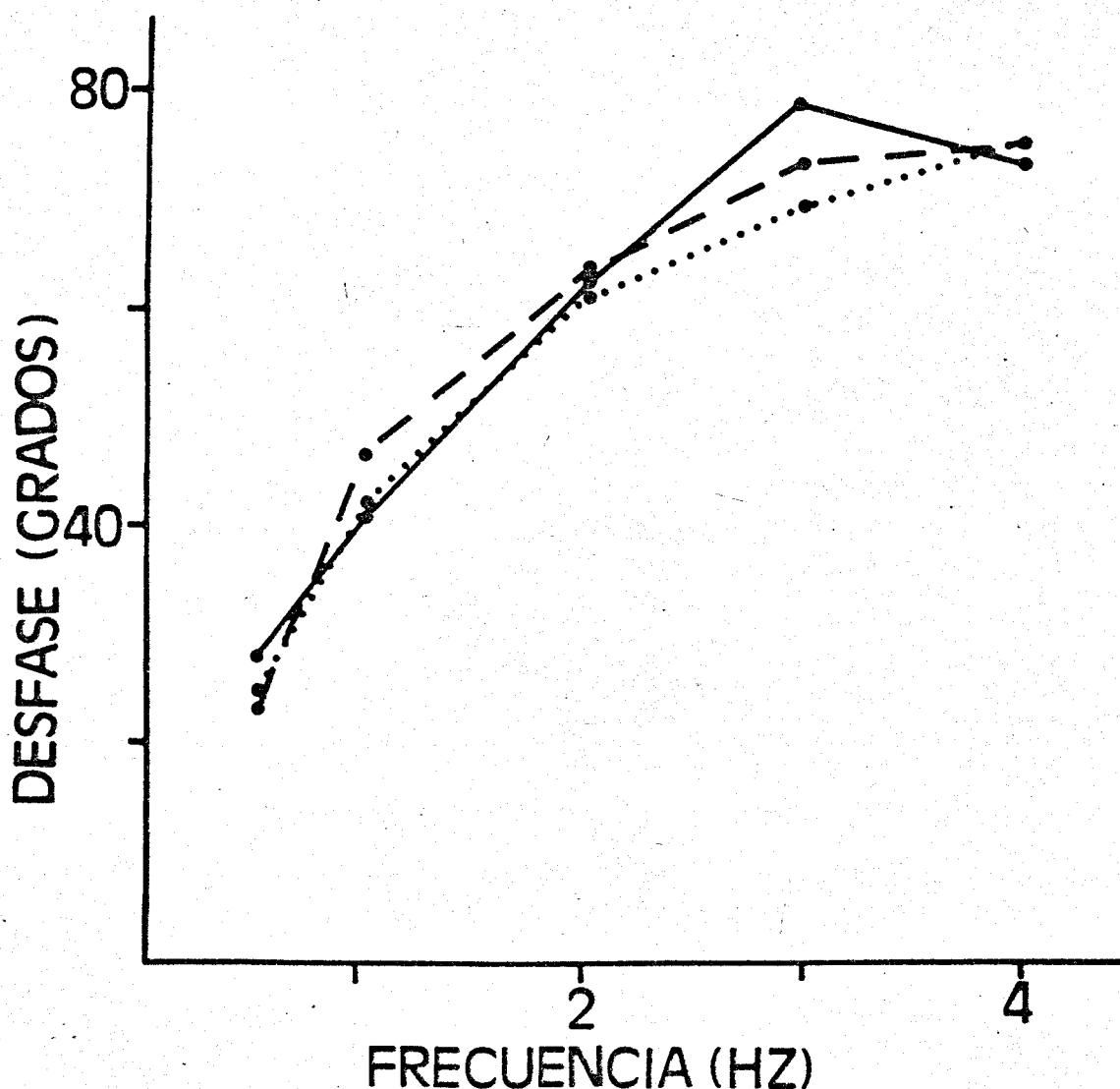


Figura 36. Valores de desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo y la posición ocular en tres supuestos distintos. La línea rayada representa los valores de desfase obtenidos por la simulación del comportamiento de la Mn 3 en base a los valores experimentales de los coeficientes  $r$  y  $k$  de dicha Mn. La línea de trazo continuo representa la media de los valores obtenidos experimentalmente del desfase de dicha Mn. La línea de trazo punteado representa los valores obtenidos en base a la aplicación de la ecuación 4, a partir del valor experimental de la constante de tiempo ( $T_d$ ) de la misma Mn, calculada experimentalmente a partir del desfase entre la frecuencia de disparo y la posición ocular. Obsérvese la similitud de las tres curvas.

#### 4. DISCUSSION

En este capítulo se discuten los resultados obtenidos en el presente trabajo sobre la actividad de Mns e Ints del nMOE en el gato despierto durante fijaciones oculares, movimientos sacádicos y fases lenta y rápida del nistagmo vestibular.

Se hará especial referencia al procesamiento de información nerviosa que ocurre, a nivel del tronco del encéfalo, para la generación de los movimientos oculares. Así mismo, se analizarán las relaciones existentes entre las características electrofisiológicas de estas neuronas y su actividad en el animal despierto. Por último se hará una discusión comparativa de la actividad funcional de las Mns e Ints del nMOE.

#### 4.1 FIJACIONES OCULARES

Durante fijaciones oculares, la actividad eléctrica de las Mns e Ints del nMOE registradas en el presente trabajo mostró el típico comportamiento tónico ya descrito para Mns oculares e Ints en el gato y en el mono (Delgado-García y cols., 1977; Fuchs y Luschei, 1970; Robinson, 1970; Schiller, 1970). Dicho comportamiento tónico supone una frecuencia de disparo mantenida durante la fijación ocular y relacionada linealmente con la posición ocular. Esta actividad proporcional a la posición ocular corresponde al PASO de actividad necesario para mantener el ojo en una determinada posición de la órbita (Robinson,

1980a).

Los valores obtenidos para la pendiente de la relación lineal entre frecuencia de disparo y posición ocular (coeficiente  $k$ ) y del umbral de activación de las Mns e Ints del nMOE, están dentro del rango de los ya descritos en el gato (Goldberg, 1980; Serra, 1982). El valor del coeficiente  $k$  fue menor que el calculado para el mono (Keller y cols., 1971; Robinson, 1970); del mismo modo, el rango de umbrales en el gato resultó ser menor que en el mono, resultado previsible en función del menor campo visual del gato ( $\pm 20^\circ$ ), en contraposición al del mono ( $\pm 40^\circ$ ).

Diversos autores han sugerido que las Ints del nMOE disparan a una mayor frecuencia que las Mns durante fijaciones oculares (Delgado-García y cols., 1977; Goldberg, 1980; Serra, 1982). El presente trabajo demuestra estadísticamente la certidumbre de esta sugerencia. Dicha diferencia en la tasa de disparo de Mns e Ints se basa en la combinación de dos factores, un umbral de disparo situado más hacia la izquierda en Ints, coadyuvado con una mayor sensibilidad a cambios de posición ocular por parte de las Ints, es decir, mayores valores del coeficiente  $k$  en Ints que en Mns.

La variabilidad observada en las relaciones lineales frecuencia media-posición ocular para las Mns e Ints del nMOE, coincide con la descrita en el mono y en el gato (Delgado-García y cols., 1977; Henn y Cohen, 1973; Keller,

1980).

De acuerdo con los resultados obtenidos, se puede confirmar la influencia de dos factores (histéresis nerviosa y nivel de alerta) en la variabilidad de la relación frecuencia-posición, tal como había sido propuesto por otros autores (Eckmiller, 1975; Serra, 1982). La histéresis nerviosa aparece como una necesidad para la compensación de la histéresis mecánica observada en la musculatura extraocular (Robinson, 1980a). En este aspecto, los resultados obtenidos en el presente trabajo confirman los ya descritos en humanos (Collins, 1975), monos (Eckmiller, 1975, Goldstein y Robinson, 1985) y gatos (del Pozo y cols., 1982; Serra 1982).

La relación lineal encontrada entre el nivel de alerta del animal, medido por la frecuencia de sacadas (López-Barneo y cols., 1978), y el valor del coeficiente  $k$  de una neurona concreta, demuestra claramente la dependencia de la capacidad de disparo de las neuronas del nMOE del estado de actividad general del animal. Este resultado amplía de una forma cuantitativa los datos existentes hoy en día acerca de la importancia del nivel de alerta del animal (Serra, 1982).

Se ha propuesto que la señal tónica de Mns e Ints del nMOE, proviene del denominado "integrador neuronal", hipotéticamente localizado en las neuronas tónicas de la formación reticular (Luschei y Fuchs, 1972; Robinson, 1981), o del núcleo prepositus hipoglossi (Baker y cols.,

1981; Delgado-García y cols., 1985; López-Barnés y cols., 1982). Los modelos propuestos hoy en día sugieren una integración, en el sentido matemático de la palabra, de la señal procedente de las neuronas de brote excitadoras (van Gisbergen, 1981; Robinson, 1981).

Un mecanismo sencillo para explicar el posible origen de la histéresis nerviosa podría ser que el pulso de entrada al integrador neuronal fuera además de diferente en signo (activador o inhibidor sobre el integrador), diferente en magnitud, según se tratase de un movimiento en la dirección de activación o de inhibición. Otro posible mecanismo para la generación de la histéresis nerviosa podría deberse a la actuación sobre las neuronas del MOE de un subsistema de modulación durante fijaciones oculares. En cualquier caso, ninguna de estas hipótesis es actualmente contrastable, desconociéndose si existe histéresis nerviosa en las distintas estructuras premotoras implicadas en la generación de la señal de posición (Goldstein y Robinson, 1985).

Por otra parte, es posible sugerir que el incremento lineal de la ganancia ( $k$ ) con el nivel de alerta se debe a la acción de ciertas estructuras premotoras, dado que si el incremento de frecuencia se debiera exclusivamente a una activación inespecífica de las Mns e Ints, cabría esperarse una disminución del umbral de disparo, pero no un cambio en la ganancia de dichas neuronas (Serra, 1982).

La disminución en la dispersión de los datos (Henn

y Cohen, 1973). cuando se consideran incrementos de frecuencia frente a incrementos de posición, puede ser interpretada en base a los efectos de la histéresis nerviosa y del nivel de alerta. Así, la relación de incrementos, en vez de los valores absolutos de frecuencia y posición, elimina la variabilidad debida a los umbrales de las relaciones lineales de la histéresis y del nivel de alerta del animal.

En cuanto a la variabilidad de la relación frecuencia-posición se puede señalar que carece de importancia para el mantenimiento de la binocularidad, dado que a través de las Ints se enviaría al lado contralateral una información similar a la de las Mns (Baker y Highstein, 1975; Delgado-García y cols. 1977; Graybiel y Hartweig, 1974).

Se ha demostrado que aparece una considerable variabilidad en las secuencias de intervalos inter-espiga, y que esta variabilidad se puede describir mediante una función de densidad de probabilidad normal. Así mismo, se ha demostrado una dependencia significativa entre los estadísticos de dispersión (varianza, desviación estándar y coeficiente de variación) y la media de los intervalos inter-espiga durante fijaciones oculares. Estos resultados son similares a los observados en las Mns espinales (Clamann, 1969). Sin embargo, estas relaciones no se han podido demostrar en las Mns del nMOE del mono (Keller y Robinson, 1971). Esta discrepancia puede ser adscrita al



pequeño número de intervalos inter-espiga usado en dicho estudio para calcular la desviación típica. En otro estudio cuantitativo, realizado en el gato (Goldberg, 1980), se ha obtenido un mínimo de dispersión en los valores en los valores de los intervalos inter-espiga que corresponden a fijaciones oculares en el centro de la órbita y un máximo de dispersión durante fijaciones excéntricas. Estos resultados difieren ligeramente de los obtenidos en el presente estudio. La discrepancia puede deberse al menor número de intervalos inter-espiga usado en dicho estudio (Goldberg, 1980), así como a que el estadístico usado, coeficiente de variación, es precisamente el peor correlacionado con la media de los intervalos inter-espiga.

La ausencia de picos relevantes en el espectro de densidad de potencia y la obtención de una función de autocorrelación plana, excepto en el origen, para las fluctuaciones de las secuencias de los intervalos interespiga sugieren que las desviaciones con respecto al marcapasos de actividad de las Mns e Ints durante fijaciones oculares son independientes de los valores de los intervalos inter-espigas adyacentes (Fuentes y cols., 1981; Holden, 1976; Landolt y Correia, 1978). Esta sugerencia se apoya en la similitud de la funciones de autocorrelación y densidad espectral de potencia de los datos reales y de las secuencias de intervalos inter-espiga generadas según una actividad marcapasos alterada por un ruido gaussiano.

Con los presentes resultados no es posible proponer una hipótesis acerca del origen de la variabilidad en la frecuencia de disparo de Mns e Ints del nMOE durante fijaciones oculares (Holden, 1976). Sin embargo, las propiedades estadísticas de las fluctuaciones en la actividad de Mns e Ints del nMOE deberían incluirse en el modelo matemático de la actividad de dichas neuronas. La inclusión de un término probabilístico en el modelo determinista aceptado hoy en día (ver ecuación 5) sería una descripción más adecuada del comportamiento de Mns e Ints del nMOE.

La variabilidad en la frecuencia de disparo de las Ints del nMOE no parece ser crítica en la transmisión de la información de posición ocular a las Mns del recto interno (Delgado-García y cols., 1977), dadas la estructura multicanal de la salida del nMOE a través del fascículo longitudinal medial (Baker y Spencer, 1981), así como las propiedades de sumación temporal y espacial de dichas Mns (Harth y cols., 1970).

En cuanto a la posible importancia de la fluctuación de los intervalos interespiga a nivel de las Mns para el mantenimiento de una posición ocular estable, es interesante destacar que con los datos presentados en el presente trabajo: coeficiente  $k$ , umbral de posición y propiedades estadísticas de las Mns estudiadas, es posible simular la salida del nervio del VI par o, lo que es lo mismo, la entrada al músculo recto externo. Además, dado que

existe una descripción de la mecánica ocular (Robinson, 1981), este tipo de estudios de simulación permitirá en un futuro evaluar si las fluctuaciones observadas a nivel de las Mns son cuantitativamente importantes para explicar movimientos en miniatura tales como el temblor y la deriva, cuyas características están perfectamente descritas a nivel del globo ocular (Bengi y Thomas, 1968; Hallett y cols., 1985; St Cyr, 1973).

#### 4.2 MOVIMIENTOS SACÁDICOS

El brote de actividad que ocurre en las Mns e Ints del nNOE durante movimientos sacádicos en la dirección de activación se corresponde plenamente con lo descrito para las Mns oculares del mono (Fuchs y Luschei, 1970; Robinson, 1970; Schiller, 1970), y en Mns e Ints del gato (Delgado-García y cols., 1977; Goldberg, 1980; Serra, 1982). Dicho comportamiento fásico proporciona el PULSO de actividad que se necesita en el globo ocular para producir un movimiento rápido (Robinson, 1970; Keller, 1980). Los requerimientos de un brote de frecuencia en las Mns oculares para realizar un movimiento sacádico provienen de la necesidad de vencer los rozamientos viscosos de los tejidos orbitales y el momento de inercia del globo ocular.

Los experimentos de estimulación del nervio del VI par craneal demuestran una cinética exponencial para la respuesta del globo ocular a una entrada en escalón proveniente de la frecuencia de estimulación. Este resultado se puede explicar mediante una relación de primer orden (ecuaciones 2 y 3) para el sistema frecuencia de actividad del nervio-motilidad ocular (Dunod, 1967). No obstante, un análisis más detallado de los resultados obtenidos reveló la presencia de un componente proporcional a la aceleración ocular en la frecuencia de estimulación. De este modo, se puede admitir un sistema de segundo orden para la mecánica

ocular en relación con la entrada a través del nervio del VI par (ecuaciones 1 y 5), tal como se admite hoy en día en base a otras consideraciones (Robinson, 1977; Keller, 1980). No obstante, dada la pequeña importancia cuantitativa del componente de aceleración, un sistema de primer orden puede ser considerado como válido en una primera aproximación.

Los perfiles de los movimientos sacádicos más frecuentes fueron en forma de S, a veces incluso simétricos con respecto al punto de inflexión (exponencial sigmoidea), y a veces no, siendo entonces más lenta la fase de desaceleración. Circunstancialmente se encontraron cinéticas exponenciales en dichos movimientos. Estos resultados coinciden y, al establecer ecuaciones descriptivas, amplían los resultados sobre cinéticas de sacadas en gatos (Goldberg, 1980). Por otra parte, la alta correlación entre amplitud, velocidad máxima (Goldberg, 1980; Terry y Stark, 1982) y aceleración máxima, así como la baja correlación de estos parámetros con la duración del movimiento sacádico, indican la estrategia seguida por el sistema oculomotor en el diseño de las sacadas. Esta estrategia, consistía en incrementar la velocidad y aceleración en las sacadas de mayor amplitud, con lo cual se consigue una menor duración relativa de estas.

El brote de actividad de las neuronas del nMOE del gato durante las sacadas difirió de los registrados en el mono (van Gisbergen y cols., 1981; Robinson, 1970), en que la fase de subida no fue abrupta, sino modulada por una

cinética exponencial (Jiménez-Ridruejo y cols., 1983). Esta descripción coincide con observaciones cualitativas realizadas previamente en el gato (Goldberg, 1980; Serra y Delgado-García, 1983). La modulación exponencial de la frecuencia de disparos de Mns e Ints durante movimientos sacádicos, es un dato de interés para la descripción matemática de la actividad de dichas neuronas (Robinson, 1981), especialmente para aquellos estudios de simulación de la mecánica ocular donde es preciso imponer al sistema una determinada entrada (Fuchs y cols., 1985; van Gisbergen y cols., 1981). Desde éste punto de vista debe resaltarse que la modulación exponencial de la frecuencia explicó la cinética en forma de S de la sacada tipo I, cuando se consideró la mecánica ocular un modelo lineal de primer orden. Así mismo, el modelo de primer orden permite explicar las sacadas tipo II, por una descarga abrupta en la frecuencia de disparo de las Mns (Dunod, 1967).

Las relaciones lineales encontradas entre la frecuencia instantánea de los primeros intervalos (Gómez y cols., 1983b) y el pico de frecuencia y velocidad implican que la sacada está codificada desde el inicio de ésta. Este comportamiento podría ser un reflejo de la cinética exponencial demostrada para la fase de subida de la frecuencia e implica una preprogramación temprana del movimiento, redundando en la naturaleza balística de los movimientos sacádicos (Young y Stark, 1963).

En cuanto a la descomposición de la frecuencia de

disparo durante el brote en tres componentes, proporcionales a la posición, velocidad y aceleración oculares, supone una confirmación de la validez del sistema lineal de segundo orden propuesto para el sistema Mns del nMOE-motilidad ocular (Ecuación, 5) (Keller, 1980), y una extensión de dicho modelo a las Ints. La contrastación del modelo había sido realizada hasta la actualidad de una forma discontinua y aproximativa, en base a las relaciones frecuencia media-posición ocular, frecuencia máxima-velocidad máxima y frecuencia máxima en movimientos de vergencia frente a la aceleración máxima (Delgado-García y cols., 1977; Fuchs y Luschei, 1970; Goldberg, 1980; Keller, 1980; Robinson, 1970; Serra y Delgado-García, 1983). La descomposición de la frecuencia supone que la actividad de las Mns e Ints del nMOE puede ser reconstruida a partir de la posición ocular y sus derivadas usando un modelo lineal de segundo orden para la mecánica ocular (van Gisbergen y cols., 1981; van Opstal, 1985).

Dicha descomposición permitió, así mismo, el cálculo de los coeficientes  $r_s$ ,  $r_{sv}$ , y  $m$ , en cada movimiento sacádico, en contraposición a los métodos clásicos que necesitaban de una muestra de sacádicos para permitir su estima (Skavensky y Robinson, 1973; Keller, 1980).

Los valores de  $r_s$  obtenidos fueron similares a los descritos en Mns e Ints del nMOE del gato (Goldberg, 1982; Serra, 1982), no habiendo datos previos de  $r_{sv}$ . Del presente estudio cuantitativo sobre la sensibilidad de las

neuronas del nMOE a cambios de la velocidad ocular destaca el hecho de que las Ints presentaron un mayor valor en los coeficientes  $r_s$  y  $r_{sv}$ , lo cual implica que para un movimiento de la misma velocidad, las Ints alcanzan una mayor frecuencia de disparo que las Mns. Por otra parte, es destacable que los valores de  $r_s$  y  $r_{sv}$  fueron significativamente iguales. De hecho, cuando se relacionaron  $r_s$  frente a  $r_{sv}$ , se obtuvieron coeficientes de correlación muy altos. Este hecho sugiere un origen común de los movimientos sacádicos y de la fase rápida del nistagmo vestibular a nivel de las neuronas excitadoras de brote de la formación reticular (Ron y cols., 1972). Este hecho se manifestaría como una homogeneidad en los valores de  $r_s$  y  $r_{sv}$  en las Mns e Ints del nMOE.

La constante de tiempo calculada por las razones  $T_s=r_s/k$  y  $T_{sv}=r_{sv}/k$ , estuvieron dentro del rango de las ya descritas (para  $T_s$ ) en el gato (Goldberg, 1980; Serra, 1983), pero fueron menores que en el mono (Robinson, 1970; Keller, 1980). Esto indica una mayor rapidez de respuesta a señales nerviosas por parte de la mecánica ocular del gato en comparación con el mono. El hecho de que la constante de tiempo estimada durante estimulación en el nervio del nMOE, sea menor que la calculada a partir de la actividad neuronal se puede justificar en base a varios factores: (a) cuando se estimula el nervio se produce una respuesta sincrónica, (b) puede existir un sesgo en las Mns registradas, (c) durante la estimulación del VI par no se produce la relajación



simultánea del músculo antagonico y (d) la estimulación del VI par craneal produce la contracción del recto externo y del retractor bulbi (Serra, 1982).

Se ha descrito que la variable que gobierna la frecuencia de disparo de las neurona excitadoras de brote durante movimientos sacádicos inducidos por via visual en el mono condicionado, es el denominado error motor, entendiéndose por tal la diferencia entre la posición deseada del ojo y la que tiene en un preciso momento (van Gisbergen y cols., 1981; Robinson, 1981). Este modelo implica una subida instantánea en la frecuencia de disparo en las neuronas de brote excitadoras, lo cual ha sido demostrado experimentalmente, así como que esta instantaneidad en la subida se transmite a las Mns (van Gisbergen y cols., 1981). Sin embargo, en las Mns e Ints del nMOE del gato, la fase de subida del brote presenta una modulación, tal como se demuestra en el presente trabajo. Esta gradualidad en la fase de subida de la frecuencia de disparo puede venir dada por una modulación de la intensidad de las corrientes iónicas que llegan al soma de las Mns e Ints, tal como se desprende de los trabajos electrofisiológicos de inyección de corriente en Mns del nMOE y espinales (Baldissera y cols., 1982a y b; Barmack, 1974; Grantyn y Grantyn, 1978).

La modulación del brote de frecuencia en las Mns e Ints del nMOE podría venir dado por la existencia de un mecanismo diferente en la generación de las sacadas espontáneas, en contraposición a las sacadas inducidas por

via visual en el mono. No obstante, aún admitiendo el error motor como principio generador del pulso de actividad en las sacadas espontáneas, la modulación en la frecuencia podría ser explicada por un diferente grado de acoplamiento neuronas de brote excitadoras-neuronas del nMOE, debido a un diferente grado de procesamiento de la información sináptica en las neuronas del nMOE del gato (Rall y cols., 1967), o bien por una menor sincronía en las entradas sinápticas provenientes de las neuronas excitadoras de brote. Desde este punto de vista debe ser citado que el disparo de la población de las neuronas excitadoras de brote en el mono es mucho más sincrónico (van Gisbergen, 1981; Luschei y Fuchs, 1972) que en el gato (Kaneko y cols., 1981). Esta menor sincronía en la descarga de las neuronas excitadoras de brote del gato podría producir un incremento gradual en la frecuencia de disparo de las Mns e Ints, lo cual a su vez produciría la típica cinética en forma de S de las sacadas del gato.

#### 4.3 MOVIMIENTOS INDUCIDOS POR ESTIMULACION VESTIBULAR

De acuerdo con los presentes resultados, el reflejo vestibulo ocular inducido por la rotación sinusoidal del animal fue efectivo en la compensación de los movimientos de la cabeza, merced a la constancia de  $180^\circ$  de desfase entre la posición de la cabeza y la de los ojos, a las frecuencias de estimulación consideradas, 0,5-7 Hz. Este resultado concuerda con el encontrado por otros autores en el mono (Böhmer y Heñn, 1983) y en el gato (Donaghy, 1977). Este desfase constante de  $180^\circ$  entre la posición de la cabeza y la de los ojos implica la necesidad de una doble integración de la señal de posición de la cabeza para obtener una compensación eficaz de la visión frontal (Skavensky y Robinson, 1973).

La modulación sinusoidal en la frecuencia de disparo de Mns e Ints durante estimulación vestibular coincide plenamente con lo observado en el mono (Skavensky y Robinson, 1973) y en el gato (Goldberg, 1980; Honrubia y cols., 1979; Serra, 1982). Las curvas de desfase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de Mns e Ints y la posición ocular, típicas de un sistema lineal de primer orden, confirman el modelo de Skavensky y Robinson (1973) (Ecuación 4), para el comportamiento de las Mns del gato, y lo hacen extensivo a las Ints. Así mismo, extiende la validez del modelo para altas frecuencias de rotación de la

cabeza.

La descomposición de la frecuencia de disparo de las Mns e Ints en dos componentes, proporcionales a posición y velocidad oculares, pone de manifiesto la presencia de estas dos señales a nivel de las neuronas del nMOE, para las cuales se ha descrito un diferente origen neural. Así pues, dado que los axones vestibulares presentan una frecuencia casi proporcional a la velocidad ocular (Fernández y Goldberg, 1971; Goldberg y Fernández, 1971), se ha propuesto la necesidad de un "integrador neuronal" para la señal de velocidad (Skavensky y Robinson, 1973). Su ubicación y modo de funcionamiento no se han precisado aún (Baker y Spencer, 1981; Baker y cols., 1981; Raphan y Cohen, 1980). El integrador debe tener un desfase de aproximadamente  $180^\circ$  con respecto a la cabeza, y estar en fase con la posición ocular para un amplio rango de frecuencias. La presencia de un componente proporcional a la posición ocular apoya plenamente esta idea, y es posible suponer que este componente de la frecuencia representa la salida del "integrador neuronal", mientras que el componente proporcional a velocidad ocular representa la entrada sináptica a las neuronas del nMOE desde los núcleos vestibulares.

Por otra parte, se ha descrito que para una misma neurona, el valor del coeficiente  $k$  no varía según se mida durante rotación sinusoidal de la cabeza o durante movimientos guiados visualmente y fijaciones oculares

(Skavensky y Robinson, 1973). Este dato sugiere la presencia de un "integrador neuronal" común para los distintos tipos de movimientos. Los resultados obtenidos en el presente trabajo apoyan esta sugerencia dado que el valor de  $k$  usado para el cálculo del componente de posición, provino de análisis durante las fijaciones oculares. Sobre este particular, experimentos realizados sobre la sensibilidad a fármacos en distintas situaciones fisiológicas que implican la actuación del supuesto "integrador neuronal", sugieren la existencia de dos estructuras distintas para la integración de la señal de velocidad durante el reflejo vestibulo ocular y durante movimientos sacádicos (Godaux, 1983). No obstante, una interpretación de estos resultados en base a una diferente sensibilidad a fármacos de otras estructuras interactuantes con el integrador (Robinson, 1974), explicarían perfectamente este experimento, sin necesidad de acudir a la presencia de dos estructuras diferentes para la integración de la señal de velocidad durante movimientos vestibulares y sacádicos.

El nuevo método utilizado para el cálculo del coeficiente  $r_v$  (Gómez y Delgado-García, 1984) presenta la ventaja de realizar una estima continua del valor de  $r_v$ , en contraposición a los métodos discretos usados anteriormente (Skavensky y Robinson, 1973). Los valores obtenidos para  $r_v$  en las Mns e Ints del nMOE son mayores que los obtenidos en las Mns del mono (Skavensky y Robinson, 1973) y están dentro del rango de los obtenidos para Mns del gato

(Honrubia y cols., 1979). No existen datos previos sobre los valores de  $rv$  para las Ints del nMOE. Es especialmente destacable el mayor valor del coeficiente  $rv$ , en Ints que en Mns, lo cual demuestra una mayor sensibilidad a cambios en la velocidad ocular por parte de las Ints. En cuanto a las constantes de tiempo estimadas por los procedimientos de  $Tv=rv/k$ , y  $Td$  calculada a partir de las curvas de desfase, fueron muy similares a las medidas en las Mns oculares del mono y del gato (Goldberg, 1980; Honrubia y cols., 1979; Skavensky y Robinson, 1973). Así mismo, es destacable la similitud de  $Tv$  y  $Td$  en la mayoría de las neuronas estudiadas a pesar de las diferencias en los métodos de cálculo (Gómez y cols., 1983).

La simulación del comportamiento de las Mns durante el reflejo vestibulo ocular puso de manifiesto que el valor del desfase entre la envolvente de la frecuencia y la posición ocular depende de la proporción relativa que haya de las señales de posición y velocidad que influyen sinápticamente las Mns e Ints del nMOE. Por tanto, el hecho de que la curva de desfase se desplace hacia  $90^\circ$  a medida que la frecuencia de estimulación aumenta puede ser interpretado, desde el punto de vista de la actividad neuronal durante el reflejo vestibulo ocular, como un incremento de las entradas sinápticas proporcionales a la velocidad ocular que llegan a las Mns e Ints. Dado que para una misma amplitud de onda sinusoidal la velocidad aumenta linealmente con la frecuencia de la senoide, la tendencia

al desfase de  $90^\circ$  se debería en última instancia a un incremento en la tasa de disparo de los axones vestibulares al ser incrementada. la frecuencia de estimulación (Fernández y Goldberg, 1971; Goldberg y Fernández, 1971).

#### 4.4 PARAMETROS NEURONALES

Los datos obtenidos sobre la velocidad de conducción en Mns del nMOE son menores que los descritos en experimentos agudos en las mismas Mns del nMOE del gato (Grantyn y Grantyn, 1978), debido a que en los presentes experimentos la velocidad de conducción se calculó a partir de la latencia antidrómica al pico negativo de la espina extracelular.

La velocidad de conducción de las Mns del nMOE está directamente relacionada con el tamaño del soma (Grantyn y Grantyn, 1978). Sin embargo, dado que en los presentes experimentos, la velocidad de conducción de las Mns no mostró relación significativa con el umbral de activación ni con la sensibilidad ( $k$ ) a la posición ocular, puede afirmarse que el principio del tamaño, como determinante del umbral de actividad de las Mns (Henneman, 1981) no es válido para las Mns del nMOE en la situación de animal despierto. Debido a que los experimentos electrofisiológicos agudos apuntan en la dirección opuesta (Grantyn y Grantyn, 1978), cabe concluir que la determinación del umbral en las Mns del nMOE en condiciones de animal alerta, viene definido no sólo por el tamaño celular, sino por las aferencias sinápticas que recibe cada neurona y por las propiedades electrofisiológicas de las membranas (Stein y Bertoldi, 1981). Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos



en el mono, en el que tampoco se ha encontrado relación entre el tamaño celular frente al umbral y el coeficiente  $k$  (McCrea y cols., 1985).

En cuanto a la relación entre el umbral de actividad de cada neurona y su sensibilidad a la posición ocular, resulta difícil darle una explicación desde el punto de vista electrofisiológico por las razones aducidas previamente. No obstante, dicha relación presenta sin duda ventajas obvias desde el punto de vista del mantenimiento de la posición ocular, dado que las neuronas de reclutamiento más tardío pueden incorporar más tensión activa al músculo de una forma rápida (Serra, 1982).

Por otra parte, la similitud entre los valores de las diferentes estimas de la constante de tiempo del sistema frecuencia de disparo-motilidad ocular de cada neurona, es decir,  $T_s$ ,  $T_{sv}$ ,  $T_v$  y  $T_d$  indica que las propiedades de la mecánica ocular permanecen invariantes en los diferentes tipos de movimientos oculares. En cuanto a las diferencias en los valores de  $T_s$ ,  $T_{sv}$  y  $T_v$  entre  $M_{ns}$  e  $I_{nts}$ , más que a la mecánica de los músculos recto externo y recto interno, dichas diferencias se pueden atribuir a que la razón  $r/k$  en las  $I_{nts}$  no refleja propiamente el comportamiento de la mecánica ocular como en el caso de las  $M_{ns}$  (Robinson, 1970). Así, la actividad de las  $I_{nts}$  no representa la entrada directa al recto interno, sino que la información que estas transmiten puede sufrir una ulterior transformación en las  $M_{ns}$  del núcleo del motor ocular común (Baker y cols., 1977;

Baker y Highstein, 1978).

Por último, conviene señalar que la relación encontrada entre los valores de los coeficientes  $k$ ,  $r_s$ ,  $r_{sv}$ ,  $r_v$  (al menos en Mns) puede indicar, junto con el común origen para los movimientos sacádicos y fase rápida del nistagmo vestibular (Ron y cols., 1972), que la sensibilidad de una neurona a los distintos tipos de entradas sinápticas (vestibulares, sistema de fijación y neuronas en brote (Kaneko y cols., 1981; Precht, 1979; Robinson, 1981)), responde a características intrínsecas de cada neurona.

#### 4.5 DIFERENCIAS EN LA ACTIVIDAD DE LAS MOTONEURONAS E INTERNEURONAS: ORIGEN Y SIGNIFICACION

El hecho más sobresaliente en cuanto a la actividad comparada de Mns e Ints del nMOE en el gato despierto ha sido que, si bien cualitativamente su comportamiento fue similar, la actividad de las Ints, medida por su capacidad de producir potenciales de acción, fue superior a la de las Mns en todas las situaciones planteadas en el presente trabajo: fijaciones oculares, movimientos sacádicos y fases lenta y rápida del nistagmo vestibular. Estos resultados amplían los existentes actualmente sobre este particular, dado que los trabajos precedentes no demostraban estadísticamente dichas diferencias (Delgado-García y cols., 1977; Goldberg, 1980; Serra, 1982).

El análisis de la mayor capacidad de disparo de las Ints sobre las Mns, recibiendo ambas el mismo tipo de aferencias sinápticas (Baker y Spencer, 1981), sólo puede ser enfocado desde el punto de vista morfométrico (Highstein y cols., 1982), dado que no existen datos electrofisiológicos comparativos entre ambas poblaciones, excepto sobre el intervalo mínimo en la estimulación a doble pulso para producir un potencial de acción (Serra, 1982). Dicho test permite conocer el límite teórico de disparo de una neurona. Desgraciadamente este dato es de poca utilidad en la interpretación fisiológica de las

diferencias entre Mns e Ints, pues el límite teórico calculado está muy lejos de los valores de actividad encontrados en la actividad fisiológica de estas neuronas.

El hecho de que las Ints presenten una mayor latencia al movimiento que las Mns, a pesar de que reciben las mismas entradas sinápticas (Baker y Spencer, 1981; Highstein y cols., 1976), es una indicación de que las Ints son capaces de alcanzar el umbral de disparo más rápidamente. Esto último se debe a que los postpotenciales sinápticos excitadores sufren en las Ints un menor decremento electrotonico que en las Mns, debido a las características morfométricas de sus dendritas (Highstein y cols., 1982).

La capacidad de las Ints de disparar antes y a una mayor tasa que las Mns, presenta unas evidentes ventajas en el mantenimiento de la binocularidad. El adelanto en la latencia y la alta frecuencia de disparo de las Ints podría servir para superar el retraso debido a la conexión Ints del nMOE-Mns del músculo recto interno contralateral (Graybiel y Hartweig, 1974).

## 5. CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se obtuvieron las siguientes conclusiones:

1. La relación entre la frecuencia de estimulación del nervio del nMOE con las variables de la motilidad ocular se puede expresar mediante una ecuación diferencial de segundo orden y, en primera aproximación por una ecuación diferencial de primer orden.

2. Existe una relación lineal significativa entre los parámetros amplitud, velocidad máxima y aceleración máxima de las sacadas, así como una correlación menor de estos parámetros con la duración del movimiento. El perfil de las sacadas presentó una característica forma de S (sacada tipo I), a veces simétrica con respecto al punto de inflexión, en cuyo caso pudo ser ajustada mediante una función exponencial sigmoidea. Con menor frecuencia, las sacadas presentaron una cinética de tipo exponencial (sacada tipo II).

3. El reflejo vestibulo ocular permitió una compensación completa de la visión frontal a las frecuencias de estimulación ensayadas (0,1-7 Hz).

4. La frecuencia media de disparo de Mns e Ints del nMOE durante una fijación ocular se relacionó linealmente con la posición ocular. La tasa de disparo fue

significativamente superior en las Ints. que en las Mns del nMOE. Se identificaron dos factores inductores de variabilidad en la relación frecuencia de disparo-posición ocular: la histéresis nerviosa y el nivel de alerta del animal. La histéresis nerviosa supuso una mayor tasa de disparo en las neuronas del nMOE cuando una posición ocular se alcanzó tras un movimiento en la dirección de activación que en la dirección de inhibición. Por su parte, el nivel de alerta del animal se relacionó linealmente con la sensibilidad a la posición ocular (coeficiente  $k$ ) de una determinada neurona.

5. Los valores del intervalo inter-espiga durante una determinada fijación ocular siguieron una distribución normal, con coeficientes de variación que oscilaron entre 4,6-16% y 5,7-21,7% en Mns e Ints, respectivamente. La media de los valores del intervalo inter-espiga durante una fijación ocular se relacionó linealmente con la desviación típica y el coeficiente de variación de la secuencia de intervalos inter-espiga.

6. La función de autocorrelación de las fluctuaciones de las secuencias de intervalos inter-espiga fueron planas excepto en el origen. Así mismo, la función de densidad espectral de potencia de las fluctuaciones de las secuencias de intervalos inter-espiga fueron planas. Estos resultados sugieren la presencia de un ruido blanco

gaussiano sobreimpuesto en el marcapasos de actividad de las Mns e Ints durante fijaciones oculares. Es posible pues la presencia de un componente probabilístico en la actividad eléctrica de estas neuronas.

7. Las Mns e Ints del nMOE mostraron un brote de actividad o de inhibición durante movimientos sacádicos, en las direcciones de abducción o adducción, respectivamente. El pico en la frecuencia de disparo se alcanzó entre el 4° y 7° intervalo interespiga. La frecuencia instantánea de los 5 primeros intervalos se relacionó linealmente con los picos de velocidad ocular y de frecuencia de disparo de la misma neurona. Este comportamiento implica que los parámetros de la sacada están predeterminados desde su inicio.

8. El brote de frecuencia durante movimientos sacádicos y durante la fase rápida del nistagmo vestibular se pudo dividir en tres componentes, proporcionales a la posición, velocidad y aceleración oculares. Este resultado se interpreta de modo similar a los resultados de estimulación del nervio del nMOE, es decir, en base a un modelo de segundo orden (o primer orden en primera aproximación), para la relación frecuencia de disparo-motilidad ocular. Dicha descomposición permitió calcular los coeficientes  $r_s$ ,  $r_{sv}$  y  $m$ . Los valores de  $r_s$  y  $r_{sv}$  fueron sistemáticamente mayores en las Ints que en las Mns del nMOE.



9. Los brotes de frecuencia durante movimientos sacádicos se ajustaron mediante ecuaciones exponenciales, tanto en la fase de subida como en la de bajada. Dicho ajuste exponencial permitió explicar, usando un modelo lineal de primer orden para la mecánica ocular, la cinética de las sacadas tipo I. Las sacadas tipo II ocurrieron cuando la Mn presentó una subida abrupta en la frecuencia de disparo en vez de una subida graduada. Este comportamiento permitió explicar, igualmente, la cinética exponencial de las sacadas tipo II.

10. La envolvente de la frecuencia de disparo durante estimulación sinusoidal de la cabeza presentó una modulación sinusoidal de la misma frecuencia que la de la estimulación. La relación de fase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de Mns e Ints y la posición ocular, durante movimientos inducidos vestibularmente se pudo definir por un modelo lineal de primer orden.

11. La frecuencia de disparo de Mns e Ints durante estimulación vestibular se pudo dividir en dos componentes, uno proporcional y en fase con la posición ocular, y otro proporcional y en fase con la velocidad ocular, lo cual permitió el cálculo del coeficiente  $r_v$ . El valor de  $r_v$  fue sistemáticamente mayor en Ints que en Mns. La constante de tiempo calculada a partir de  $r_v$  y  $k$  (Tv) y a partir del

desfase ( $T_d$ ) fueron significativamente iguales.

12. La simulación realizada sobre el comportamiento de Mns e Ints durante estimulación vestibular puso de manifiesto que el balance entre información proporcional a velocidad ocular y a posición ocular se desplaza hacia el componente de velocidad al incrementar la frecuencia de estimulación.

13. La igualdad de la constante de tiempo calculada por los distintos procedimientos,  $T_s$ ,  $T_{sv}$ ,  $T_v$  y  $T_d$ , indican un comportamiento similar de la mecánica ocular para los distintos tipos de movimiento. Los valores distintos entre Mns e Ints de los distintos cálculos de la constante de tiempo  $T_s$ ,  $T_{sv}$ , y  $T_v$ , implica que la información codificada por las Ints ha de sufrir una modificación adicional a nivel de las Mns del músculo recto interno.

14. De acuerdo con los resultados obtenidos las Mns del nMOE en el animal despierto, estas no presentan el orden de reclutamiento neuronal y la sensibilidad a cambios de posición que cabría esperar según el denominado principio del tamaño.

15. Las Mns e Ints del nMOE de mayor umbral con relación a la posición ocular presentan, en cambio, una mayor sensibilidad a la relación frecuencia-posición. La alta correlación entre los valores de  $r_s$  y  $r_{sv}$  sugiere un

origen común para los movimientos sacádicos y para la fase rápida del nistagmo vestibular. Por otra parte, la interrelación de los coeficientes definidores de la actividad neuronal  $k$ ,  $r_s$ ,  $r_{sv}$  y  $r_v$ , refleja que la capacidad de disparo de una neurona viene determinada principalmente por sus características intrínsecas.

17. La mayor capacidad de disparo de las Ints del nMOE sobre las Mns del nMOE, en todas las situaciones estudiadas, así como su mayor latencia en el brote de actividad durante sacadas, presenta unas ventajas obvias en el mantenimiento de la binocularidad del animal, ya que evita el retraso de la actividad de las Mns del músculo recto interno.

## 6. BIBLIOGRAFIA

Abel, L.A., Tood, B. y Dell'osso, F.. The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision Res.*, 23: 33-37, 1983.

Adamück, E.. Über die innervation der augenbewegungen, *Zentralbl. Med. Wiss.*, 8: 65-67, 1870

Albano, J.E. y Wurtz, R.H.. Deficits in eye position following ablation of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 48: 318-337, 1982.

Albano, J.E., Mishkin, M., Westbrook, L.E. y Wurtz, R.H.. Visuomotor deficits following ablation of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 48: 338-351, 1982.

Alvarado-Mallort, M.R., Batoni, C., Buisseret-Delma, C. y Corvisier, J.. Trigeminal representation of the masticatory and extraocular proprioceptors as revealed by horseradish peroxidase retrograde transport. *Exp. Brain Res.*, 23: 167-179, 1975.

Bach-y-Rita, P. y Ito, F.. Properties of stretch receptors in cat extraocular muscles. *J. Physiol.*, 186: 663-668, 1966.

Baker, R. y Berthoz, A.. Is the prepositus hypoglossi nucleus the source of another vestibuloocular pathway?. *Brain Res.*, 86: 121-127, 1975.

Baker, R. y Higstein, S.M.. Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus. Brain Res., 91: 292-298, 1975.

Baker, R. y Higstein, S.M.. Vestibular projections to medial rectus subdivision of oculomotor nucleus. J. Neurophysiol. 41: 1629-1646, 1978.

Baker, R. y Precht, W.. Electrophysiological properties of trochlear motoneurons as revealed by IVth nerve stimulation. Exp. Brain Res. 14: 127-157, 1972.

Baker, R. y Spencer, R.F.. Synthesis of horizontal conjugate eye movement signal in the abducens nucleus. Jap. J. E.C.G. E.M.G., 49-59, 1981.

Baker, R., Berthoz, A. y Delgado-García, J.M.. Monosynaptic excitation of trochlear motoneurons following electrical stimulation of the prepositus hypoglossi nucleus. Brain Res., 121: 157-161, 1977.

Baker, R., Delgado-García, J.M. y Alley, K.. Morphological and physiological demonstration that prepositus hypoglossi (pH) neurons terminate on medial rectus motor neurons. Int. Union Physiol. Sci. Abstr. XIII: 46, 1977.

Baker, R., Evinger, C. y McCrea, R.A.. Some thoughts about the three neurons in the vestibular ocular reflex. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 374: 171-188, 1981.

Baldissera, F. y Campadelli, P.. How motoneurons control development of muscle tension. *Nature*, 268: 146-147, 1977.

Baldissera, F., Campadelli, P. y Piccinelli, L.. Impulse coding of ramp currents intracellularly injected into pyramidal tract neurones.. *Exp. Brain Res.*, 48: 455-458, 1982a.

Baldissera, F., Campadelli, P. y Piccinelli, L.. Neural encoding of input transients investigated by intracellular injection of ramp currents in cat  $\alpha$ -motoneurons. *J. Physiol.*, 328: 73-86, 1982b.

Barmack, N.H.. Saccadic discharges evoked by intracellular stimulation of extraocular motoneurons.. *J. Neurophysiol.*, 37: 395-412, 1974.

Bartz, A.. Eye movement latency, duration and response time as a function of angular displacement. *J. Exp. Psychol.*, 64: 318-324, 1962.

Bengi, H. y Thomas, J. G.. Fixation tremor in relation to eyeball muscle mechanics. *Nature*, 217: 773-774, 1968.

Bennett, A.H. y Savill, T.. A case of permanent conjugate deviation of the eyes and head, the result of a lesion limited to the sixth nucleus; with remarks on associated lateral movements of the eye-balls and rotation of the head and neck. Brain, 12: 102-116, 1889.

Berman, A.L.: The brain stem of the cat. A cytoarchitectonic atlas with stereotaxic coordinates. Madison, Wisc. The University of Wisconsin, Press, 1968.

Böhmer, A. y Henn, V.. Horizontal and vertical vestibuloocular and cervico-ocular reflexes in the monkey during high frequency rotation. Brain Res., 277: 241-248, 1983.

Brinley, F.J.. Excitación y conducción en las fibras nerviosas. En "Fisiología Médica", V.B. Mountcastle (Ed.), págs.: 32-71, Prensa Médica Mexicana, 1978.

Büttner-Ennever, J.A.. Organization of reticular projections onto oculomotor neurons. Prog. Brain Res. 50: 619, 1979.

Carpenter, M.B.. Control oculomotor pathways. En "The control of eye movements", P. Bach-y-Rita, c.c. Collins y J. Hyde (Eds), págs: 67-104, Academy Press N.Y., 1971.



- Carpenter, R.H.S.. Movements of the eyes. Pion London, 1977.
- Caston, J. y Bricout-Berthout, B.. Response to afferent and efferent neurons to visual inputs in the vestibular nerve of the frog. Brain Res., 240: 141-145, 1982.
- Cilimbaris, P.A.. Histologische Untersuchungen über die Muskelspindeln der Augenmuskeln. Arch. Mikrosk. Anat., 75: 692-747, 1910.
- Clamman, H.P.. Statistical analysis of motor unit firing patterns in a human skeletal muscle. Biophys. J., 9: 1233-1251, 1969.
- Collewijn, H., Martins, A.J. y Steinman, R.M.. Compensatory eye movements during active and passive head movements: Fast adaptation to change in visual magnification. J. Physiol., 340:259-286, 1982.
- Collins, C.C.. The human oculomotor control system. En "Basic mechanisms of ocular motility and their clinical implications", G. Lennestrand y P. Bach y Rita (Eds.), págs.:145-180, Pergamon Press, Oxford, 1975.
- Cromer, A.H.. Física para las ciencias de la vida. Reverté, 1978.

Crandall, W.F., Wilson, J.S. y Goldberg, S.J.. Branching axones to "functionally independent" muscles in the cat oculomotor system. *Neurosci. Abst.*, 3:153, 1977.

Crommelink, M. y Roucoux, A.. Characteristics of cat's eye saccades in different states of alertness. *Brain Research*, 103:574-578, 1975.

Crommelink, M., Guitton, D. y Roucoux, A.. Retinotopic versus spatial coding of saccades: clues obtained by stimulating deep layer of cat's superior colliculus. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", págs.: 425-435, 1977.

Daroff, R.B. y Todd, B.. Trastornos supranucleares de los movimientos oculares. En "Neurooftalmología", Joel S. Glaser (Ed.), págs.:195-211, Salvat, 1982.

Daunicht, W.J.. Proprioception in extraocular muscles of the rat. *Brain Research*, 278:291-294, 1983.

Delgado-Garcia, J.M., Baker, R. y Highstein, S.M.. The activity of internuclear neurons identified within the abducens nucleus of the alert cat. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs:291-300, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.

Delgado-Garcia, J.M., Berthoz, A. y Vidal, P.P.. Eye movements related activity of antidromically identified prepositus hypoglossi neurons. *Neurosc. Letters.*, Suppl. 22, pág.:s-255, 1985.

Dodge, R. y Cline, T.S.. The angle velocity of eye movements. *Psychol. Rev.*, 8:145-157, 1901.

Donaghy, M.. The cat's vestibuloocular reflex. *J. Physiol.*, 300:337-351, 1980.

Dunod, D.. Teoría y cálculo de servosistemas. Paraninfo, 1967.

Eckmiller, R.. Hysteresis in the statics characteristics of eye position coded neurons in the alert monkey. *Pflügers Arch.*, 350:249-258, 1974.

Evarts, E.V.. A technique for recording activity of subcortical neurons in moving animal. *Electroencephalog. Clin. Neurophysiol.* 24:83-86, 1968.

Evinger, C., Baker, R. McCrea, R.A. y Spencer, R.F.. Axon collaterals of cat medial rectus motoneurons. *Brain Res.*, 174:153-160, 1979.

Evinger, C., Kaneko, C.R.S. y Fuchs, A.. Activity of

omnipause neurons in alert cats during saccadic eye movements and visual stimuli. *J. Neurophysiol.*, 47:827-844, 1982.

Evinger, C., Kaneko, C.R.S., Johansen, G. W. y Fuchs, A.F.. Omnipause cells in the cat. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs:337-348, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.

Fernández, C. y Goldberg, J.M.. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. II. Response to sinusoidal stimulation and dynamics of peripheral vestibular system. *J. Neurophysiol.* 34:661-675, 1971.

Flandrin, J.M., Courjon, J.H., Jeannerod, M. y Schmid, R.. Effects of unilateral flocculus lesions on vestibuloocular responses in the cat. *Neuroscience*, 8:809-817, 1983.

Fuchs, A.F.. Periodic eye tracking in the monkey. *J. Physiol.*, 193:161-171, 1967.

Fuchs, A.F. y Binder, M.D.. Fatigue resistance of human extraocular muscles. *J. Neurophysiol.*, 49:28-34, 1983.

Fuchs, A.F. y Kaneko, C.R.S.. A brain stem generator for saccadic eye movements. *TINS*, Noviembre, págs:283-286, 1981.

Fuchs, A.F. y Luschei, E.S.. Firig patterns of abducens neurons of alert monkey in relationship to horizontal eye movements. *J. Neurophysiol*, 33:382-392, 1970.

Fuchs, A.F. y Robinson, D.A.. A method for measuring horizontal and vertical eye movements chronically in the monkey. *J. Appl, Physiol*. 21:1068-1070, 1966.

Fuchs, A.F., Kaneko, C.R.S. y Scudder, C.A.. Brainstem control of saccadic eye movements. *Ann. Rev. Neurosci.*, 8:307-337, 1985.

Fuentes, J., Buño, W. Jr. y Garcia-Austt, E.. Simulation of post-synaptic activities in hippocampal cells during theta rhythm. *Brain Res. Bull.*, 7:157-162, 1981.

Furuya, N. y Markham, C.H.. Direct inhibitory synaptic linkage of pause neurons with burst inhibitory neurons. *Brain Res.*, 245: 139-143, 1982.

van Gisbergen, J.A.M. y Robinson, D.A.. Generation of micro and macrosaccades by burst neurons in the monkey. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs:301-308, Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.

van Gisbergen, J.A.M., Robinson, D.A. y Gielen, S.. A quantitative analysis of generation of saccadic eye movements by burst neurons. *J. Neurophysiol.*, 45:417-442, 1981.

Godaux, E. y Laune, L.M.. The saccadic system and the vestibuloocular reflex in the cat do not share the same integrator. *Neurosci. Letters*, 38: 263-268, 1983.

Godaux, E. y Vanderkelen, B.. Vestibuloocular reflex, optokinetic response and their interactions in the cerebellectomized cat. *J. Physiol.*, 340: 155-170, 1984.

Goebel, E.A., Komatsuzaki, A., Bander, M.B. y Cohen, B.. Lesion of the pontine tegmentum and conjugate gaze paralysis. *Arch. Neurol.*, 24: 431-440, 1971.

Goldberg, J.. Activity of abducens nucleus units in the alert cat. Tesis doctoral. Universidad de California, Berkeley, 1980.

Goldberg, J.M. y Fernández, C.. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J. Neurophysiol.*, 34: 635-660, 1971.

Goldberg, M.E. y Robinson, D.L.. Visual mechanism underlying

gaze: function of the cerebral cortex. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs:463-469, Elsevier North Holland, Biomedical Press, 1977.

Goldberg, S.J., Clamann, P. y Ross McClung, J.. Relation between motoneuron position and lateral rectus motor unit contraction speed: an intracellular study in the cat abducens nucleus. Neurosci. Letters, 23: 49-54, 1981.

Goldberg, S.J., Lennestrand, G. y Hull, C.D.. Motor unit responses in the lateral rectus muscle of the cat: Intracellular current injection of abducens nucleus neurons. Acta Physiol. Scand., 96: 58-63, 1976.

Goldstein, H.P. y Robinson, D.A. Hysteresis and slow drift in abducens unit activity. En preparación, 1985.

Gómez, C. y Delgado-García, J.M. Comportamiento de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo durante estimulación vestibular en el gato despierto. Rev. Esp. de Fisiol., 40: 141-148, 1984.

Gómez, C., Delgado-García, J.M., Jimenez-Ridruejo, G. y del Pozo, F.. El sistema oculomotor como modelo para el estudio de funciones motoras integradas. En "Actas de las IV Jornadas de Bioingeniería", L. Roa (Ed.), págs:9-14.

Servicio de publicaciones de la Universidad de Sevilla, 1983a.

Gómez, C., Torres, B., del Pozo, F. y Delgado-García, J.M. El sistema motor ocular. I: aspectos funcionales de los movimientos oculares sacádicos. En "Proceedings del II Simposium de Ingeniería", F. del Pozo, C. Hernández y G. Fernández (Eds.), págs:355-362. Departamento de Publicaciones de la E.T.S.I. de Telecomunicaciones. Madrid, 1983b.

Grantyn, A.A. y Grantyn, R.. Synaptic actions of tectofugal pathways on abducens motoneurons in the cat. Brain Res., 96: 1-23, 1976.

Grantyn, R. y Grantyn, A. Morphological and electrophysiological properties of cat abducens motoneurons. Exp. Brain Res., 31: 249-274, 1978.

Grantyn, A., Grantyn, R., Robine, K.D. y Berthoz, A.. Electroanatomy of tectal efferent connections related to eye movements in the horizontal plane. Exp. Brain Res., 37: 149-172, 1979.

Graybiel, A.M.. Organization of oculomotor pathways in the cat and rhesus monkey. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs. 78-89. Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.



Graybiel, A.M. y Hartweg, E.A.. Some afferent connections of the oculomotor complex in the cat: an experimental study with tracer techniques. *Brain Res.*, 81: 543-551, 1974.

Greene, T. y Jampel, R.J.. Muscle spindles in the extraocular muscles of the macaque. *J. Comp. Neurol.*, 126: 547-550, 1966.

Gustaffson, B.. After hyperpolarization and the control of repetitive firing in spinal neurones of the cat. *Acta Physiol. Scand.*, 92 suplem.:416, 1974.

Haddad, G.M., Friendluch, A.R. y Robinson, D.A.. Compensation of nystagmus after VIIIth nerve lesions in vestibulocerebellectomized cats. *Soc. Neurosc. Abstract*, 3: 155, 1977.

Hallet, P.E., Eizenman, M. y Frecker, R.C.. Power spectral for ocular drift and tremor. *Neurosc. Letter Suppl.*, 22: 5485, 1985.

Harth, E., Beek, B., Portile, G. y Young, F.. Signal stabilization and noise suppression in neural systems. *Kibernetik*, 3: 112-122, 1977.

Henn, V. y Cohen, B.. Quantitative analysis of activity in

eye muscle motoneurons during saccadic eye movement and position of fixation. *J. Neurophysiol.*, 36: 115-126, 1973.

Henneman, E.. Recruitment of motoneurons: the size principle. En "Progress in Clinical Neurophysiology", vol 9. J. Desmedt (Ed.), págs.: 26-60, 1981.

Henneman, E. y Olsen, C.M.. Relation between structure and function in the design of skeletal muscle. *J. Neurophysiol.*, 28: 581-598, 1965.

Highstein, S.M. y Baker, R.. Excitatory termination of abducens internuclear neurons on medial rectus motoneurons: relationship to syndrome of internuclear ophthalmoplegia. *J. Neurophysiol.*, 41: 1647-1661, 1978.

Highstein, S.M., Karabelis, A., Baker, R. y McCrea, R.A.. Comparative morphology of cat abducens internuclear neurons and motoneurons. *Abstract Soc. Neurosc.*, 1979.

Highstein, S.M., Karabelas, A., Baker, R. y McCrea, R.A.. Comparison of the morphology of physiologically identified abducens motor and internuclear neurons in the cat: a light microscopic study employing the intracellular injection of horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.*, 208: 369-381, 1982.

Hikosaka, O. y Kawakami, T.. Inhibitory interneurons in the reticular formation and their relation to vestibular nystagmus. *Brain Res.*, 117: 513-518, 1976.

Hikosaka, O. y Kawakami, T.. Inhibitory reticular neurons related to the quick phase of vestibular nystagmus. Their location and projection. *Exp. Brain Res.*, 27: 377-396, 1977.

Hikosaka, O. y Wurtz, R.H.. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J. Neurophysiol.*, 49: 1230-1253, 1983a.

Hikosaka, O. y Wurtz, R.H.. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. II. Visual responses related to fixation of gaze. *J. Neurophysiol.*, 49: 1254-1267, 1983 b.

Hikosaka, O. y Wurtz, R.H. Visual and oculomotor function of monkey substantia nigra pars reticulata. III. Memory-contingent saccade responses. *J. Neurophysiol.*, 49: 1268-1284, 1983c.

Hikosaka, O. y Wurtz, R.H.. Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. IV. Relation of substantia nigra to superior colliculus. *J. Neurophysiol.*, 49: 1285-1301, 1983d.

Hikosaka, O., Maeda, M., Nakao, S., Shimazu, H. y Shinoda, Y.. Presynaptic impulses in the abducens nucleus and their relation to postsynaptic potentials an motoneurons during vestibular nystagmus. *Exp. Brain Res.*, 27: 355-376, 1977.

Holden, A.V.. Models of the stochastic activity of neurones. Springer-Verlay. Berlín, 1976.

Honrubia, V., Reingold, D.B., Lau, C.G.Y., y Word, F.H.. Neural correlates of nystagmus in abducens nerve. *J. Neurophysiol.*, 42: 1282-1296, 1979.

Hyde, J.E.. Some Characteristics of voluntary human ocular eye movements in the horizontal plane. *Am. J. Ophtalmol.*, 48: 85-94, 1959.

Ito, M.. Cerebellar control of the vestibuloocular reflex around the flocculus hypothesis. *Ann. Rev. Neurosc.*, 5: 275-296, 1982.

Ito, M., Shiida, T., Yagi, N. y Yamamoto, M.. The cerebellar modification of rabbit's horizontal vestibulo-ocular reflex induced by sustained head rotation combined with visual stimulation. *Proc. Japan Acad.*, 50: 85-90, 1974.

Jiménez-Ridruejo, G., del Pozo, F., Gómez, C. y

Delgado-García, J.M.. El sistema motor ocular II: Modelo matemático de los movimientos oculares sacádicos. En "Proceedings del II Symposium de Ingeniería Biomédica". F. del Pozo, C. Hernández y G. Fernández (Eds.), págs. 355-362. Departamento de publicaciones de la E.T.S.I. de Telecomunicaciones, Madrid, 1985.

Kamath, B.Y. y Keller, E.L.. A neurological integrator for the oculomotor control system. *Math. Biosc.*, 30: 341-352, 1976.

Kaneko, C.R.S. y Fuchs, A.F.. Connections of cat omnipause neurons. *Brain Res.*, 241: 166-170, 1982.

Kaneko, C.R.S., Evinger, C. y Fuchs, A.F.. Role of cat pontine burst neurons in generation of saccadic eye movements. *J. Neurophysiol.*, 46: 387-408, 1981.

Kanoknart, Y. y Rinvik, E.. Branched projection from the nucleus prepositus hypoglossi to the oculomotor nucleus and the cerebellum. A retrograde fluorescent double-labeling study in the cat. *Brain Res.*, 246: 133-136, 1982.

Kato, T. Über histologische untersuchungen der augenmuskeln von menschen und saugetenen. *Okajimas Folia Anat. Jpn.*, 16: 131-145, 1938.

Keating, E.G., Gooley, S.G., Pratt, S.E. y Kelsey, J.E.. Removing the superior colliculus silences eye movements normally evoked from stimulation of the parietal and occipital eye fields. *Brain Res.*, 269: 145-148, 1983.

Keller, E.L.. Participation of the medial pontine reticular formation in eye movement generation in monkey. *J. Neurophysiol.*, 37: 316-332, 1974.

Keller, E.L.. Oculomotor neuron behavior. En "Model of Oculomotor Behavior and Control", B.L. Zuber (Ed.), págs: 1-17, Fla: CRC Press, 1980.

Keller, E.L. y Robinson, D.A.. Absence of a stretch reflex in extraocular muscles of the monkey. *J. Neurophysiol.*, 34: 908-919, 1971.

Kernell, D.. The adaptation and the relation between discharge frequency and current strength of cat lumbosacral motoneurons stimulated by long-lasting injected currents. *Acta Physiol. Scand.*, 65: 65-73, 1965.

Koester, J.. Functional consequences of passive electrical properties of the neuron. En "Principles of Neural Science", E.R. Kandel y J. Schwartz (Eds.), págs.: 44-52. Elsevier North Holland, 1981.

Kurtzberg, D. y Vaughan, H.G.. Topographic analysis of human cortical potentials preceding self initiated and visually triggered saccades. Brain Res., 243: 1-9, 1982.

Landolt, J.D. y Correia, M.J.. Neuromathematical concepts of point process theory. IEE Trans. Biomed. Eng. BME, 25(1): 1-12, 1978.

Lenon, R. Methods for Neuronal Recording in Concious Animals. IBRO Handbook series, 1984.

Lisberger, S.G.. Role of the cerebellum during motor learning in the vestibuloocular reflex. TINS, Diciembre, págs: 437-441, 1982.

López-Barneo, J., Darlot, C. y Berthoz, A.. Functional role of prepositus hypoglossi nucleus in the control of gaze. En "Reflex Control of Posture and Movement", R. Granit y O. Pompeiano (Eds.); págs.: 667-679, Elsevier, Nort Holland, Biomedical Press, 1979.

López-Barneo, J., Darlot, C., Berthoz, A. y Baker, R.. Neuronal activity in prepositus nucleus correlated with eye movement in the alert cat. J. Neurophysiol., 47: 329-351, 1982.

López-Barneo, J., Ribas, J., Delgado-García, J.M. y Mir, D..

Effects of drugs on the characteristics of cat's saccadic eye movements. *Neurosc. Letters*, 8: 347-353, 1978.

Lorente de Nó, R.. Vestibulo-ocular reflex arc. *Arch. Neurol. Psichiat.*, 30: 245-291, 1933.

Lorente de Nó, R.. A study of nerve physiology. *Studies from the Rockefeller Institute*. Vol. 132, cap. 16, 1947.

Lowestein, O. y Sand, A.. The mechanism of the semicircular canal. A study of responses of single fibre preparations to angular accelerations and to rotation of constant speed. *Proc. Roy. Soc. London, Ser, B*: 129: 256-275, 1940.

Luschei, E. S. y Fuchs, A.. Activity of brain stem neurons during eye movements of alert monkeys. *J. Neurophysiol.*, 35: 445-461, 1972.

Lynch, J.C., Mountcastle, V.B., Talbot, W.H. y Yin, T.C.T.. Parietal lobe mechanisms for directed visual attention. *J. Neurophysiol.*, 40: 362-388, 1977.

Maciewicz, R. y Phipps, B.S.. The oculomotor internuclear pathway: a double retrograde labeling study. *Brain Res.*, 262: 1-8, 1983.

Maciewicz, R.S. y Spencer, R.F.. Oculomotor and abducens



internuclear pathway in the cat. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", A. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs: 99-109, Elsevier, North Holland Biomedical Press, 1977.

Mackensen, G. y Schumaker, J.. Die geschwindigkeit der raschen phase des optokinetischen nystagmus. Albrecht von Graefes. Arch. Ophthalmol., 162: 400-415, 1960.

Mays, L.E. y Sparks, D.L.. Saccades are spatially, not retinocentrically, coded. Science, 208: 1163-1165, 1980.

McCrea, R.A., Strassman, A. y Highstein, S.M.. Morphology and physiology of abducens motoneurons and internuclear neurons intracellularly injected with horseradish peroxidase in alert squirrel monkeys. En preparación, 1985.

McHaffie, J.G. y Stein, B.E.. Eye movement evoked by electrical stimulation in the superior colliculus of rats and hamsters. Brain Res., 247: 243-253, 1982.

McIlwain, J.T.. Lateral spread of neural excitation during microstimulation in intermediate gray layer of cat's superior colliculus. J. Neurophysiol., 47: 167-178, 1982.

Mergner, T. y Pompeiano, O.. Neurons in the vestibular nuclei related to saccadic eye movements in the decerebrate cat. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A.

Berthoz (Eds.), págs: 243-253, Elsevier, North Holland, Biomedical Press, 1977.

Miller, S.J.H.. Enfermedades de los ojos, de Parsons. Interamericana, 1980.

Momosse, H.. Studies on the action of the extraocular muscles in monocular movements by means of quantification of integrated. EMG. Jap. J. Opthol., 2:108-122. 1958.

Nakao, S., Curthoys, I.S. y Markham, C.H.. Direct inhibitory projection of pause neurons to nystagmus-related pontomedullary reticular burst neurons in the cat. Exp. Brain Res., 40: 283-293, 1980.

Olmstead, J., Morgutti, M. y Ganagisawa, K.. Adaptation to transposition of eye muscles. Am. J. Physiol., 116: 245-251, 1936.

Van Opstal, A.J., Van Gisbergen, A.M. y Eggermont, A.G.. Reconstruction of neural control signals for saccades based on an inverse method. Vision Res., 25: 789-801, 1985.

Phillips, M.I.. Unit activity recording in freely moving animals: some principles and theory. En "Brain Unity Activity During Behavior", M.I. Phillips (Ed.), Charles C. Thomas Press, Springfield, III, 1973.

Pozo, F., Sendra, A., Delgado-García, J.M. y Portaencasa, R..  
The oculomotor system as a model for the study of neuronal  
interaction processes. Proceedings International Conference  
on cybernetics and society, págs. 260-265, 1981.

Pozo, F., Sendra, A., Delgado-García, J.M. y Portaencasa, R..  
Mathematical modelling of neuronal processes within the  
oculomotor system. En "Proceedings of 2nd world conference  
on mathematics at the service of man", 1982.

Papoulis, A.. Sistemas digitales y analógicos, transformadas  
de Fourier, estimación espectral. Marcombo, Boixareu  
editores, 1978.

Precht, W.. En "MTP International Reviews of sciences,  
Neurophysiology, Physiol Series one", A.C. Guyton y C.C.  
Hunt (Eds.), 3: 82-149, Butterworths Univ. Park Press, 419,  
1985.

Precht, W.. Vestibular mechanisms. Ann. Rev. Neurosc., 2:  
265-289, 1979.

Precht, W. y Shimazu, H.. Functional connections of tonic and  
kinetic vestibular neurons with primary vestibular  
afferents. J. Neurophysiol., 28: 1014-1028, 1965.

Rall, W., Burke, R.E., Smith, T.G., Nelson, D.G. y Frank, K.. Dendritic location of synapses and possible mechanisms for the monosynaptic EPSP in motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 30: 1169-1193, 1967.

Ramón y Cajal, S.. *Histologie du system nerveux de l'homme et des vertebres. Tomo 1* (reimpreso, 1962). CSIC. Págs: 854-858, Madrid, 1911.

Raphan, T. y Cohen, B.. The role of integration in oculomotor control. En "Models of Oculomotor Behavior and Control". B.L. Zuber (Ed.), págs.: 92-109, Fla: CRC Press, 1980.

Ribas, J. y Grantyn, A.. Electroanatomía de las proyecciones tectorreticulares rostrales. En "Actas de la III Reunión de Neurobiólogos Españoles", pág.:115, 1983.

Ribas, J., Serra, R. y Alvarez de Toledo, G.. Parámetros electrofisiológicos para modelos matemáticos de neuronas. En "Actas de las IV Jornadas de Bioingeniería", L. Roa (Ed.), págs: 102-109, Servicio de Publicaciones de la Universidad de Sevilla, 1983a.

Ribas, J., Serra, R. y Alvarez de Toledo, G.. Potenciales postsinápticos en Mns del núcleo del III par craneal por estimulación del colículo superior. En "Actas de la III Reunión de Neurobiólogos Españoles", págs.: 114, 1983b.

Riley, H.A.. The central nervous system control of the ocular movements and the disturbances of this mechanism. Arch. Opthal., 4: 640-661 y 885-910, 1930.

Robinson, D.A.. A method of measuring eye movements using a search coil in a magnetic field. IEEE Trans. Bio-Med. Electron, 10: 137-145, 1963.

Robinson, D.A.. The mechanics of human saccadic eye movements. J. Physiol., 174: 245-264, 1964.

Robinson, D.A.. Oculomotor unit behavior in the monkey. J. Neurophysiol., 33: 393-404, 1970.

Robinson, D.A.. The effects of cerebellectomy on the cat's vestibuloocular integrator. Brain Res., 71: 195-207, 1974.

Robinson, D.A.. Oculomotor control signals. En "Basic Mechanisms of Ocular Motility and their Clinical Implications", P. Bach-y-Rita u G. Lennestrand (Eds.), págs: 337-374, Pergamon, 1975.

Robinson, D.A.. Linear addition of optokinetic and vestibular nucleus. Exp. Brain Res., 30: 447-450, 1977.

Robinson, D.A.. Models of the mechanics of eye movements. En

"Models of Oculomotor Behavior and Control", B.L. Zuber (Ed.), págs.: 21-41, Fla: CRC Press, 1980a.

Robinson, D.A.. Control of eye movements. En "Handbook of Physiology", págs.: 1275-1319, 1980b.

Robinson, D.A.. The use of control system analysis in the neurophysiology of eye movements. Ann. Rev. Neurosc., 4: 463-503, 1981.

Robinson, D.L. y Goldberg, M.E.. Visual mechanisms underlying gaze: function of the superior colliculus. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", R. Baker y A. Berthoz (Eds.), págs.: 445-451, Elsevier, North Holland, Biomedical Press, 1977.

Robinson, D.L. y Jarvis, C.D. Superior colliculus during head and eye movements of the behaving monkey. J. Neurophysiol., 37: 533-540, 1974.

Ron, S., Robinson, D.A. y Skavenski, A.A.. Saccades and the quick phase of nystagmus. Vision Res., 12: 2016-2022, 1972.

Rosen, M.S.. A theoretical neural integrator. IEEE Trans. Biomed. Eng. 19: 362-367, 1972.

Roucoux, A., Guitton, D. y Crommelink, M.. Stimulation of the

superior colliculus in the alert cat. *Exp. Brain Res.*, 39: 78-85, 1980.

Saslow, M.G.. Latency for saccadic eye movement. *J. Opt. Soc. Am.*, 57: 1030-1033, 1967.

Sato, Yu y Kawasaki, T.. Functional localization in the three floccular zones related to eye movement control in the cat. *Brain Res.*, 290: 25-31, 1984.

Schaeffer, K.P.. Die erregungsmuster einzelner neurone del abducens-kerners beim kanichem.. *Arch. Ges. Physiol.*, 284: 31-52, 1965.

Schiller, P.H.. The discharge characteristics of single units in the oculomotor and abducens nuclei of the unanaesthetized monkey. *Exp. Brain Res.*, 10: 347-362, 1970.

Schlag, J. y Schlag-Rey, M.. Visuomotor properties of cells in cat thalamic internal medullary lamina. En "Control of Gaze by Brain Stem Neurons", págs.: 453-463. Elsevier, North Holland, Biomedical Press, 1977.

Scudder, C.A.. A different local feedback model of the saccadic burst generator. *Soc. Neurosc. Abstract*, 8: 157, 1984.

Serra, R.. Fisiología del núcleo motor ocular externo en el gato. Tesis doctoral, Universidad de Sevilla, 1982.

Serra, R. y Delgado-García, J.M.. Neurofisiología de las motoneuronas del núcleo motor ocular externo en el gato despierto. Rev. Esp. de Fisiol., 39: 385-394, 1983.

Serra, R., Sendra, A., del Pozo, F. y Delgado-García, J.M.. A quantitative study of abducens motoneurons behavior during eye fixation in the alert cat. Neurosc. Letter, suppl. 10, 5-445, 1982.

Shimazu, H. y Frecht, W.. Inhibition of central vestibular neurons from the contralateral labyrinth and its mediating pathway. J. Neurophysiol., 29: 467-492, 1966.

Shinoda, Y. y Yoshida, K.. Dynamic characteristics of responses to horizontal head angular acceleration in vestibuloocular pathway in the cat. J. Neurophysiol., 37: 653-673, 1974.

Skavensky, A.A. y Robinson, D.A.. Role of abducens neurons in the vestibular ocular reflex. J. Neurophysiol., 36: 724-733, 1973.

Sokal, R.R. y Rohlf, F.J.. Biometry. San Francisco: W.H. Freeman and Co., 1969.



Spain, J.D.. Fitting model equations to experimental data. En "Basic Microcomputer Models in Biology", págs.: 43-62, 1982.

Sparks, D.L. y Mays, L.E.. Spatial localization of saccade targets. I. Compensation for stimulation. Induced perturbations in eye position. J. Neurophysiol., 49: 45-63, 1983.

Sparks, D.L. y Porter, J.D.. Spatial localization of saccade targets. II. Activity of superior colliculus neurons preceding compensatory saccades. J. Neurophysiol., 49: 64-74, 1983.

Spencer, R.F., Evinger, C. y Baker, R.. Electron microscopic observations of axon collateral synaptic endings of cat oculomotor motoneurons stained by intracellular injection of horseradish peroxidase. Brain Res., 234: 423-429, 1982.

Spiegel, M.R.. Estadística. McGraw-Hill de México, 1973.

Spiller, W.G.. Ophthalmoplegia internuclearis anterior: a case with necropsy. Brain, 47: 345-357, 1924.

St. Cyr, G.J.. Signal and noise in the human oculomotor system. Vision Res., 13: 1977-1991, 1973.

Steiger, H.J. y Büttner-Ennever.. Relationship between motoneurons and internuclear neurons in the abducens nucleus: a double retrograde tracer study in the cat. *Brain Res.*, 148: 181-188, 1978.

Stein, R.B. y Bertoldi, R.. The size principle: a synthesis of neurophysiological data. En "Progress of Clinical Neurophysiology", vol. 9, págs.:85-96, 1981.

Steinhausen, W.. Über die beobachtung der cupula in dem Bogengangsam pullem des labyrinth. *Arch. Ges. Physiol.*, 232: 500-512, 1933.

Steinman, R.M.. Effect of target size, luminance and color on monocular fixation. *J. Opt. Soc. Am.*, 55: 1138-1165, 1965.

Steinman, R.M., Hallad, G.M., Skavensky, A.A. y Wyman, D.. Miniature eye movements. *Science*, 181: 810-819, 1973.

Szentágothai, J.. The elementary vestibuloocular reflex arc. *J. Neurophysiol.*, 13: 395-407, 1950.

Terry, I. y Stark, L.. Les mouvements saccadès de l'oeil. *Pour la science*, 17: 96-118, 1979.

Terry, A., Stark, L.. Las trayectorias de los movimientos bruscos del ojo. *Investigación y Ciencia*, 1982.

Terry, A., McDonald, J.D. y Friedman, M.B.. A model for head and eye movements while walking. Proceedings International Conference on Cybernetics and Society, 1981.

Volle, M., Ptito, M. y Boisson, G.. Modèles et mécanismes cérébraux impliqués dans les mouvements oculaires lents et rapides. Revue Canadienne de Psychologie, 36(4): 586-627, 1982.

Wheless, L.L., Cohen, G.H. y Boynton, R.M.. Luminance as a parameter of the eye movement control system. J. Opt. Soc. Am., 52: 210-213, 1967.

White, C.T., Eason, R.G. y Bartlett, N.R.. Latency and duration of eye movements in the horizontal plane. J. Opt. Soc. Am., 52: 210-213, 1962.

Wilson, V.J. y Peterson, B.W.. Peripheral and central substrates of vestibulospinal reflexes. Physiological Rev., 58: 80-105, 1978.

Wurtz, R.H. y Albano, J.E.. Visual motor function of the primate superior colliculus. An. Rev. Neurosc., 3: 184-226, 1980.

Yamanaka, Y. y Bach-y-Rita, P.. Conduction velocities in the

abducens nerves correlated with vestibular nystagmus in cats. *Exp. Neurol.*, 20: 143-155, 1967.

Young, L.R. La participación del sistema vestibular en la regulación de la posición y el movimiento. En "Fisiología Médica", V. B. Mountcastle (Ed.), págs.: 662-679, Prensa Médica Mexicana, 1977.

Young, L.R. y Stark, I. Variable feedback experiments testing a sampled data model for eye tracking movements. *IEEE Trans. Hum. Factors Electron*, HFE-4, 38-51, 1963.

Zee, D.S., Optican, J.M., Look, J.D., Robinson, D.A. y Engel, W.K.. Slow saccades in spinocerebellar degeneration. *Arch. Neurol.*, 33: 243-251, 1976.

Zee, D.S., Yamazaki, A., Buttler, P.H. y Gürdüz Gür.. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. *J. Neurophysiol.*, 46: 878-899, 1981.

Zuber, B.L.. Eye movements dynamics in the cat: the signal motor pathway. *Exp. Neurol.*, 20: 255-260, 1968.

Zuber, B.L. y Stark, L.. Microsaccades and the velocity-amplitud relationship for saccadic eye movements. *Science*, 150: 1459-1460, 1965.

Zucker, R.S.. Theoretical implications of the size principle of motoneurone recruitment. *J. Theor. Biol.*, 38: 587-596, 1973.

S. Carlos Maria Lamez Lanzalez  
" Analisis Cuantitativo de la Actividad  
neuronal en el núcleo del motor ocular  
terno del gato "

APTO "Cum Laude"

7 Febrero 86

Trubri

Loi Bolef

man low

Dr. Comir.

*[Handwritten signature]*

*[Handwritten signature]*



500293240

FBI E TO-111

293240