

TD
221

R. 9403



ORGANIZACION FUNCIONAL DEL SISTEMA MOTOR Y
PREMOTOR OCULAR EN EL GATO

por

D. Miguel Escudero González

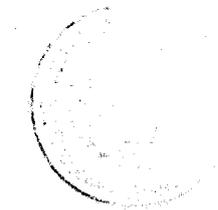
Director del trabajo: José María Delgado García

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
SECRETARÍA GENERAL

Queda registrada esta Tesis doctoral
al día 66 de mayo 15 del libro
correspondiente.
Sevilla,

En este día heprocedido de Tesis,

Pluca Saffitte



Catedrático de Fisiología y
Jefe del Departamento de
Fisiología y Biología
Animal de la Facultad de
Biología de la Universidad
de Sevilla

Trabajo presentado para optar al grado de Doctor por el Programa
de Doctorado en Neurociencia.

TD
221



Doy mi autorización a la Biblioteca de esta Facultad para que mi
Tesis Doctoral
"ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DEL SISTEMA MOTOR Y
PREMOTOR OCULAR EN EL GATO"

Sea consultada, según la modalidad/es indicadas:

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

Firmado: Miguel Escudero

Sevilla, a 14 de junio de 2007



AVDA. REINA MERCEDES, 6
TELEFONO 61 70 11

DEPARTAMENTO DE
FISIOLOGIA Y BIOLOGIA ANIMAL
LABORATORIO DE NEUROCIENCIA
FACULTAD DE BIOLOGIA

SEVILLA - 41012

D. JOSE MARIA DELGADO GARCIA, Catedrático de Fisiología y Jefe del Departamento de Fisiología y Biología Animal de la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla

CERTIFICA: que el trabajo titulado "Organización funcional del sistema motor y premotor ocular en el gato" ha sido realizado, en este Departamento, por D. Miguel Escudero González, bajo mi dirección.

Sevilla, de Septiembre de 1990

Fdo. Dr. José María Delgado García

AGRADECIMIENTOS

Al profesor D. José María Delgado García por su dirección y apoyo en el desarrollo de esta Tesis Doctoral quien, además, despertó en mí un interés hacia la electrofisiología y la neurociencia sin limitar mi entusiasmo e iniciativas.

A los profesores del Departamento por su orientación continuada.

A los doctorandos del Laboratorio que han compartido conmigo su ciencia y su amistad.

A los demás miembros del Departamento que hicieron más llevaderos los malos momentos.

Muy especialmente a mi mujer y a mi hijo quienes realmente han sufrido la elaboración de esta Tesis y que, sin embargo, me han apoyado y animado en todo momento.

A mi familia y al resto de mis amigos.

A ROSARIO

Y NICOLAS

INDICE

1. INTRODUCCION.....	1
1.1 MOVIMIENTOS OCULARES.....	2
1.1.1 SISTEMA VESTIBULO-OCULAR.....	3
1.1.1.1 Reflejo vestibulo-ocular.....	4
1.1.1.2 Reflejo otolítico.....	6
1.1.2 SISTEMA OPTOCINETICO.....	6
1.1.3 SISTEMA DE SEGUIMIENTO.....	8
1.1.4 SISTEMA SACADICO.....	10
1.1.5 SISTEMA DE VERGENCIA.....	14
1.2 MUSCULATURA EXTRAOCULAR.....	15
1.2.2 CARACTERISTICAS DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR....	18
1.2.3 INERVACION MOTORA DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR..	19
1.2.4 INERVACION SENSORIAL DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR.....	20
1.2.5 CONSIDERACIONES FUNCIONALES SOBRE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR.....	21
1.3 NUCLEOS MOTORES OCULARES.....	22
1.3.1 MOTOR OCULAR COMUN.....	23
1.3.2 TROCLEAR.....	24
1.3.3 MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL.....	25
1.3.4 MOTOR OCULAR EXTERNO ACCESORIO.....	26
1.4 COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLOGICO DE LAS NEURONAS DEL MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL.....	27
1.5 NUCLEOS PREMOTORES.....	30
1.5.1 NUCLEOS VESTIBULARES.....	30
1.5.2 TUBERCULOS CUADRIGEMINOS SUPERIORES.....	37
1.5.3 FORMACION RETICULAR DEL PUENTE.....	38
1.5.4 FORMACION RETICULAR BULBAR.....	40
1.5.5 NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI.....	42
2. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS.....	44
3. MATERIAL Y METODOS.....	47
3.1 PROCEDIMIENTO QUIRURGICO.....	48
3.1.1 PREOPERATORIO, ANESTESIA Y GENERALIDADES.....	48
3.1.2 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS DE ESTIMULACION....	49
3.1.3 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS DE ESTIMULACION Y REGISTRO.....	49
3.1.4 ABORDAJE DE LAS ZONAS DE REGISTRO.....	51
3.1.5 SISTEMA DE SUJECION DE LA CABEZA.....	52
3.1.6 REGISTRO DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES.....	53
3.1.7 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS INDIFERENTES Y FINALIZACION DE LA INTERVENCION.....	54
3.1.8 POSTOPERATORIO.....	56
3.2 TECNICA DE REGISTRO EN EL ANIMAL DESPIERTO.....	56
3.2.1 INMOVILIZACION DEL ANIMAL EXPERIMENTAL.....	56
3.2.2 PREPARACION DEL ANIMAL PARA EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL.....	57
3.2.3 ELECTRODOS DE REGISTRO.....	59
3.2.4 LOCALIZACION DE LAS ZONAS DE REGISTRO.....	59
3.2.5 REGISTRO DE LA ACTIVIDAD UNITARIA.....	61
3.2.6 POTENCIALES DE CAMPO PRODUCIDOS POR NEURONAS INDIVIDUALES.....	62
3.2.7 CALIBRACION DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES.....	62

- 3.3 ANALISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS..... 63
 - 3.3.1 ANALISIS DE LOS PROMEDIOS..... 63
 - 3.3.2 ANALISIS DE LA FRECUENCIA DE DISPARO DE LA NEURONA Y DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES..... 64
 - 3.3.3 ANALISIS DE LOS REGISTROS SIMULTANEOS DE PAREJAS DE NEURONAS..... 65
 - 3.3.4 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LOS MOVIMIENTOS OCULARES SACADICOS..... 65
 - 3.3.5 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LAS FIJACIONES OCULARES..... 66
 - 3.3.6 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LA ESTIMULACION VESTIBULAR..... 67
 - 3.3.7 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LA RETRACCION OCULAR..... 69
- 4. RESULTADOS..... 70
 - 4.1 SISTEMA MOTOR..... 71
 - 4.1.1 MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL..... 71
 - 4.1.1.1 Localización y reconocimiento del núcleo..... 71
 - 4.1.1.1.1 Potencial de campo antidrómico..... 71
 - 4.1.1.1.2 Identificación de las motoneuronas..... 73
 - 4.1.1.2 Comportamiento de las motoneuronas..... 76
 - 4.1.1.2.1 Durante fijaciones..... 76
 - 4.1.1.2.2 Durante movimientos sacádicos..... 82
 - 4.1.1.2.3 Durante estimulación vestibular..... 84
 - 4.1.1.2.4 Durante retracción..... 84
 - 4.1.2 MOTOR OCULAR EXTERNO ACCESORIO..... 86
 - 4.1.2.1 Localización y reconocimiento del núcleo..... 86
 - 4.1.2.1.1 Potencial de campo antidrómico..... 86
 - 4.1.2.1.2 Identificación de las motoneuronas..... 88
 - 4.1.2.2 Comportamiento de las motoneuronas..... 90
 - 4.1.2.2.1 Durante retracción ocular..... 90
 - 4.1.2.2.2 Durante otros movimientos oculares..... 94
 - 4.1.2.3 Análisis cuantitativo de la respuesta de las motoneuronas del motor ocular externo a la estimulación corneal..... 94
 - 4.1.3 MOTOR OCULAR COMUN..... 99
 - 4.1.3.1 Localización y reconocimiento del núcleo..... 99
 - 4.1.3.1.1 Potencial de campo antidrómico..... 100
 - 4.1.3.1.2 Identificación de las motoneuronas..... 100
 - 4.1.3.2 Comportamiento de las motoneuronas..... 102
 - 4.1.3.2.1 Durante fijaciones..... 102
 - 4.1.3.2.2 Durante movimientos sacádicos..... 107
 - 4.1.3.2.3 Durante estimulación vestibular..... 109
 - 4.2 SISTEMA PREMOTOR DEL MOTOR OCULAR EXTERNO..... 112
 - 4.2.1 NUCLEOS VESTIBULARES..... 112
 - 4.2.1.1 Localización e identificación..... 112
 - 4.2.1.1.1 Activación antidrómica..... 112
 - 4.2.1.1.2 Potenciales postsinápticos inducidos..... 115
 - 4.2.1.2 Comportamiento de las neuronas..... 117
 - 4.2.1.2.1 Durante fijaciones..... 117
 - 4.2.1.2.2 Durante movimientos sacádicos..... 120
 - 4.2.1.2.3 Durante estimulación vestibular..... 122
 - 4.2.2 FORMACION RETICULAR DEL PUENTE..... 126
 - 4.2.2.1 Localización e identificación..... 126
 - 4.2.2.1.1 Activación antidrómica..... 128

4.2.2.1.2	<u>Potencial postsináptico inducido</u>	128
4.2.2.2	<u>Comportamiento de las neuronas</u>	129
4.2.2.2.1	<u>Durante fijaciones</u>	129
4.2.2.2.2	<u>Durante movimientos sacádicos</u>	131
4.2.2.2.3	<u>Durante estimulación vestibular</u>	131
4.2.3	<u>FORMACION RETICULAR DEL BULBO</u>	134
4.2.3.1	<u>Localización e identificación</u>	134
4.2.3.1.1	<u>Activación antidrómica</u>	134
4.2.3.1.2	<u>Potencial postsináptico inducido</u>	135
4.2.3.2	<u>Comportamiento de las neuronas</u>	138
4.2.3.2.1	<u>Durante fijaciones</u>	138
4.2.3.2.2	<u>Durante movimientos sacádicos</u>	138
4.2.3.2.3	<u>Durante estimulación vestibular</u>	141
4.2.4	<u>NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI</u>	141
4.2.4.1	<u>Localización e identificación</u>	141
4.2.4.1.1	<u>Activación antidrómica</u>	141
4.2.4.1.2	<u>Potenciales postsinápticos inducidos</u>	146
4.2.4.2	<u>Comportamiento de las neuronas</u>	148
4.2.4.2.1	<u>Durante fijaciones</u>	149
4.2.4.2.2	<u>Durante movimientos sacádicos</u>	152
4.2.4.2.3	<u>Durante estimulación vestibular</u>	152
4.2.4.3	<u>Otros resultados obtenidos en el núcleo prepositus hipoglossi</u>	155
4.3	<u>SISTEMA PREMOTOR DEL MOTOR OCULAR COMUN</u>	156
4.3.1	<u>INTERNEURONAS INTERNUCLEARES DEL MOTOR OCULAR EXTERNO</u>	156
4.3.1.1	<u>Localización e identificación</u>	156
4.3.1.2	<u>Comportamiento de las interneuronas internucleares</u>	156
4.3.1.2.1	<u>Durante fijaciones</u>	156
4.3.1.2.2	<u>Durante movimientos sacádicos</u>	157
4.3.1.2.3	<u>Durante estimulación vestibular</u>	157
5.	<u>DISCUSION</u>	161
5.1	<u>POTENCIALES POSTSINAPTICOS REGISTRADOS EN EL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO</u>	162
5.2	<u>ORGANIZACION DEL SISTEMA MOTOR OCULAR EN EL PLANO HORIZONTAL</u>	166
5.2.1	<u>MOTONEURONAS</u>	166
5.2.2	<u>INTERNEURONAS INTERNUCLEARES</u>	173
5.3	<u>ORGANIZACION DEL SISTEMA PREMOTOR OCULAR EN EL PLANO HORIZONTAL</u>	174
5.3.1	<u>NUCLEOS VESTIBULARES</u>	175
5.3.2	<u>FORMACION RETICULAR DEL PUENTE</u>	178
5.3.3	<u>FORMACION RETICULAR BULBAR</u>	181
5.3.4	<u>NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI</u>	182
5.4	<u>ORGANIZACION FUNCIONAL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES HORIZONTALES</u>	189
5.4.1	<u>ORGANIZACION DEL REFLEJO VESTIBULO-OCULAR</u>	190
5.4.2	<u>ORGANIZACION DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES SACADICOS</u>	196
5.4.3	<u>GENERACION DE LA SEÑAL DE POSICION EN EL NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI</u>	202
7.	<u>CONCLUSIONES</u>	205
8.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	210

1. INTRODUCCION

1.1 MOVIMIENTOS OCULARES

La percepción visual es, en cierto sentido, la culminación evolutiva de las distintas modalidades sensoriales. Siendo universal en el mundo animal (salvo casos de adaptación a ambientes en total oscuridad) siempre es utilizada, al menos en última instancia, para completar la abstracción del medio externo. Evolutivamente, su desarrollo ha pasado por procesos intermedios, que funcionalmente se traducen en el paso desde la simple percepción de luminosidad hasta la visión estereoscópica, en color y con gran capacidad de discriminación. Aunque es difícil establecer cuáles y cuántos han sido los pasos del proceso evolutivo, hay al menos dos que destacan de un modo especial: la frontalización y la fovealización. La frontalización es el proceso mediante el cual los ojos cambian desde una posición inicial lateral a posiciones más frontales. Su importancia funcional radica en la capacidad de estereoscopia o de la percepción tridimensional de los objetos y, por tanto, de visión en profundidad y cálculo de las distancias. La fovealización es la aparición de zonas retinales con una mayor concentración de receptores visuales, generalmente conos. Su función principal es incrementar la agudeza visual y, por tanto, obtener una mayor discriminación de contrastes.

Sin embargo, esta percepción visual tan desarrollada adolece de un problema fundamental. Para obtener una imagen nítida los objetos visuales deben estar estáticos ya que cualquier movimiento del campo visual empobrece considerablemente la visión. Es por esto que, paralelamente a la evolución de la

visión, surgieron una serie de estrategias motoras tendentes a eliminar esa pérdida de información visual. Estas estrategias visuo-motoras pueden ser clasificadas como: i) ESTABILIZACION del mundo visual en movimiento, manteniendo la mirada sobre puntos fijos en el espacio; ii) ORIENTACION Y EXPLORACION del medio externo, llevando y manteniendo la mirada sobre determinados blancos visuales; y, iii) FIJACION sobre la fovea de imágenes de objetos que se desplazan. La primera estrategia, de estabilización del mundo visual, es posible por la acción de dos sistemas distintos, vestibular y optocinético; la segunda, de orientación, es realizada por los sistemas sacádico y de vergencia; y, la tercera, de fijación de objetos en movimiento, por medio del sistema de seguimiento (Berthoz y Grantyn, 1986).

Cada uno de estos sistemas o estrategias posee características funcionales diferenciales, y lugares de génesis y rutas diferentes en el sistema nervioso que sólo convergen a nivel de las motoneuronas de la musculatura extraocular.

1.1.1 SISTEMA VESTIBULO-OCULAR

La mayor parte de las pérdidas de imágenes visuales se deben a la rotación de la cabeza. Si los ojos no compensasen los movimientos de la cabeza, rotando a la misma velocidad pero en sentido contrario, no existiría la posibilidad de usar la visión durante estos movimientos. En circunstancias normales, las respuestas vestibulo-oculares son de dos tipos:

i) Movimientos oculares lentos y de sentido opuesto a las rotaciones de la cabeza.

ii) Mantenimiento de la posición ocular compensada en respuesta a una inclinación mantenida de la cabeza.

1.1.1.1 Reflejo vestíbulo-ocular

Con este nombre se designa a los movimientos reflejos que el ojo produce como consecuencia de la rotación de la cabeza. Este reflejo consta de dos fases: una fase lenta, a la misma velocidad pero con dirección contraria a la de rotación de la cabeza, y una fase rápida, en la misma dirección de la rotación, en la que se lleva el ojo hacia la posición primaria tras la excentricidad alcanzada durante el movimiento lento compensatorio. El estímulo específico para la fase lenta es la aceleración angular de la cabeza, detectada por las células sensoriales de los canales semicirculares (Steinhausen, 1933); mientras que para la fase rápida el estímulo es desconocido.

Las características que definen el reflejo vestíbulo-ocular son la ganancia y la fase. La ganancia mide la capacidad de respuesta del sistema a la estimulación y se obtiene dividiendo la respuesta del ojo a la estimulación por la estimulación misma (movimiento del ojo/movimiento de la cabeza). La fase es la medida de la sincronización entre el movimientos de la cabeza y el del ojo. Por tanto, una descripción completa de la conducta compensatoria del ojo en respuesta a los movimientos de la cabeza se obtiene representando la ganancia y la fase frente a la frecuencia de oscilación.

La ganancia de los movimientos oculares compensatorios durante la rotación en la oscuridad es dependiente de la

frecuencia. La rotación a frecuencias inferiores de 0,1 Hz produce una caída de la ganancia y un retraso de la fase, de modo que a 0,01 Hz la ganancia es menor de 0,1 y la fase de 90°. Para frecuencias intermedias, entre 0,1 y 1 Hz (el rango de los movimientos que se observan habitualmente), la ganancia del reflejo es relativamente constante y el movimiento del ojo está exactamente fuera de fase (180° de retraso respecto a la estimulación) con el movimiento de la cabeza. A frecuencias superiores a 1 Hz la ganancia del sistema se va incrementando y la fase se va adelantando. Estos cambios en la ganancia y en la fase, hasta un máximo de 6-8 Hz en humanos (Skavenski y col., 1979) y primates (Keller, 1978) y hasta 5 Hz en el gato (Donaghy, 1980), son pequeños comparados con los cambios en la frecuencia. A frecuencias superiores se produce una caída de la ganancia y un mayor retraso en la fase. El análisis de potencia espectral del temblor de la cabeza en humanos sugiere que el límite máximo para la rotación natural es de 7 Hz (Skavenski y col., 1979).

La ganancia del sistema en el rango de 0,1 a 7 Hz no sólo depende de la frecuencia de estimulación, sino también del estado de alerta en que se encuentra el individuo. Con un estado de alerta bajo se produce una caída marcada de la ganancia. En la oscuridad, la ganancia del reflejo en el gato y en el mono es muy parecida y está en un valor próximo a 0,9 en estado de alerta. En los humanos la ganancia es menor y sólo llega a 1 mediante mecanismos de seguimiento mediados por la visión.

1.1.1.2 Reflejo otolítico

Cuando se inclina lateralmente la cabeza de animales sin fovea sus ojos adoptan una posición que parcialmente compensa el grado de inclinación, manteniendo la posición de los ojos con la orientación inicial respecto al campo visual. Los órganos otolíticos del sistema vestibular, los cuales responden preferentemente a la aceleración lineal, parecen ser los encargados de detectar el grado de inclinación de la cabeza respecto a la gravedad. En los animales con fovea el control de los movimientos oculares verticales sustituye a las señales otolíticas y las desviaciones torsionales compensatorias son pequeñas.

1.1.2 SISTEMA OPTOCINETICO

El reflejo vestíbulo-ocular estabiliza la mirada en el espacio durante breves movimientos de la cabeza, pero la mecánica del aparato vestibular no permite el reflejo durante la rotación continuada. En esta situación la señal vestibular cesa con una constante de tiempo de 4 a 6 s para la mayoría de los animales. Esta misma situación ocurre cuando los movimientos no se deben al animal sino al desplazamiento del mundo visual, o cuando la rotación ocurre con una frecuencia por debajo de 0,01 Hz, la cual no es detectada por los canales semicirculares.

La visión por sí misma produce una solución obvia. El desplazamiento de la imagen retinal constituye una señal de error que puede ser usada para mantener una velocidad apropiada del ojo y para informar al animal de la velocidad del movimiento. El

reflejo optocinético consta también de dos movimientos distintos, uno lento a favor del desplazamiento del blanco de fijación y a su misma velocidad y otro rápido hacia el centro de la órbita una vez que el desplazamiento ha sido máximo.

Ambos sistemas, vestibulo-ocular y optocinético, se complementan: i) el primero actúa por encima de 0,03 Hz y el segundo por debajo de estas frecuencias; y, ii) cuando tras una rotación mantenida se para el estímulo en presencia de luz, el sistema optocinético paraliza el nistagmo postrotatorio. Esta simbiosis no sólo se produce a un nivel funcional, sino que también parece tener lugar a nivel anatómico, combinándose ambas señales en los núcleos vestibulares (Waespe y Henn, 1977).

Los ojos responden desde el comienzo del estímulo, percibido como una rotación del medio externo, con una latencia de 0,1 a 0,13 s (Collewijn, 1972), de los cuales aproximadamente 55 ms se invierten en la retina (Collewijn, 1975). En este instante los ojos comienzan a moverse muy rápidamente en la dirección del blanco hasta alcanzar una velocidad de equilibrio con una constante de tiempo determinada. El cociente entre la velocidad del ojo y la velocidad de rotación aplicada nos da el valor de la ganancia del sistema. Si durante la estimulación se apaga la luz la velocidad del ojo cae rápidamente a un valor menor y lentamente se hace cero con una constante de tiempo del postnistagmo que es menor que la de comienzo (Cohen y col., 1977). Los datos obtenidos en el gato a una velocidad de estimulación de 20°/s presentan una ganancia del 78% con una constante de tiempo en la subida de 3 s y en la supresión de la

luz de 5 s (Haddad y col., 1980).

Tanto los valores de la velocidad de partida como la ganancia dependen de la velocidad de estimulación. En el gato, la velocidad inicial se satura a baja velocidad (Haddad y col., 1980) mientras que la ganancia disminuye con la velocidad de estimulación. Los animales con fovea presentan una velocidad inicial y una caída de velocidad al apagar la luz, mayores que los animales afoveados, por lo que se puede pensar que estas fases rápidas de cambio de velocidad del ojo se deben al sistema de seguimiento lento (ver sección 1.1.3).

Las constantes de tiempo del postnistagmo optocinético y vestibulo-ocular son muy similares, por lo que parece ser que el mecanismo central responsable de ambos reflejos es el mismo.

Un fuerte argumento a favor de que el sistema optocinético no es un sistema de seguimiento, sino que los reflejos optocinético y vestibular cooperan como consecuencia del desplazamiento del campo visual, es que cuando un individuo se somete a estimulación optocinética tiene la sensación de movimiento (Brandt y col., 1973).

1.1.3 SISTEMA DE SEGUIMIENTO

Este sistema se refiere a los movimientos oculares que realizan los animales con fovea y visión frontal cuando siguen a un objeto de su interés. El desarrollo del sistema de seguimiento está, pues, claramente asociado con la evolución de la especialización retiniana. Se admite que el seguimiento se produce usando el movimiento de la imagen sobre la retina como

una señal de error, en un lazo de retroalimentación negativo diseñado para mover los ojos conforme la imagen retinal abandona la fovea. El resultado es similar a un sistema de estabilización que tuviera en cuenta el reconocimiento de imágenes que se deslizan sobre o cerca de la fovea e ignorara el resto de la retina. Un hecho a favor de que se trata de un sistema de estabilización es que los seguimientos parecen tener un alto grado de automatismo e involuntariedad. No se pueden producir en la oscuridad, y cuando todo el campo visual se desplaza es imposible mantener los ojos inmóviles. No se puede elegir entre seguir o no seguir un blanco determinado, sólo se puede decidir cuál se va a seguir. Esto podría sugerir que la fijación sobre un blanco estacionario es simplemente un seguimiento a velocidad cero.

Con el desarrollo de la fovea también surgió un conflicto con el reflejo vestibulo-ocular. Cuando un animal mueve la cabeza mientras sigue a un blanco visual, el reflejo vestibulo-ocular actúa estabilizando la mirada respecto al movimiento realizado por la cabeza y no respecto al movimiento realizado por el blanco visual, por lo que la imagen de éste se perdería en cada movimiento. Consecuentemente, la finalidad de los movimientos de seguimiento pudo haber sido cancelar, en mayor o menor grado, el efecto del reflejo vestibulo-ocular antes que la de seguir a los blancos móviles cuando la cabeza está quieta. Cuando el seguimiento se realiza con la cabeza se asume que la orden motora generada por este sistema es igual y opuesta a la generada por el reflejo vestibulo-ocular para el movimiento de los ojos.

Los seguimientos presentan, en el hombre, una latencia de 0,13 s respecto a la aparición del blanco. Este corto tiempo de reacción está a favor de su automatismo. Cuando el ojo comienza a moverse sufre una fase inicial de aceleración y en otros 0,13 s alcanza la velocidad del blanco, aunque su ganancia (velocidad del ojo / velocidad del blanco) siempre es menor que uno (Robinson, 1965).

El reflejo de seguimiento parece comportarse como un sistema continuo más que discreto: el ojo simplemente cambia de velocidad tras un tiempo de reacción sin periodo refractario, a diferencia del sistema sacádico. Sin embargo, al igual que el sistema sacádico, el sistema de seguimiento se anticipa al movimiento del blanco cuando éste es predecible.

Aunque el estímulo para el seguimiento es la velocidad de la imagen desplazándose sobre la retina, el sistema de seguimiento también responde, aparentemente, a la posición de un blanco respecto a la fóvea (Robinson, 1965). Los movimientos de seguimiento también se producen, aunque más pobremente, al intentar seguir una mano o un dedo en ausencia de visión (Gauthier y Hofferer, 1976).

1.1.4 SISTEMA SACADICO

Los sacádicos son movimientos muy rápidos de los ojos. Entre ellos se incluyen las fases rápidas de los nistagmos producidos por estimulación vestibular y optocinética, los movimientos de captación del blanco visual al inicio de los movimientos de seguimiento y los movimientos rápidos de exploración del campo

visual.

Al igual que el sistema de seguimiento, el sistema sacádico se desarrolla con la aparición de la fovea. Los animales sin fovea sólo producen movimientos rápidos por o para producir movimientos de la cabeza. La función de los sacádicos es situar la imagen de un objeto de interés sobre la fovea. Un comportamiento de búsqueda más eficaz ha tendido a seleccionar la producción de frecuentes y pequeños movimientos sacádicos independientes del movimiento de la cabeza.

Los sacádicos pueden ser, en tamaño, desde 3 minutos de arco hasta 90° (Haddad y Steinman, 1973), con duraciones entre 15 y 100 ms, y con velocidades máximas de hasta 1000°/s. Los movimientos sacádicos presentan una estrecha relación entre la amplitud y el pico de velocidad máxima; ésto se ha comprobado en el hombre (Bahill y col., 1975b), en el mono (Fuchs, 1967) y en el gato (Crommelinck y Rocoux, 1976). Otra relación importante se produce entre la duración y la amplitud del movimiento (Robinson, 1964).

El movimiento sacádico comienza con una fase de aceleración muy rápida, alcanzando su velocidad máxima en el primer tercio del recorrido total, y termina con una fase de desaceleración más lenta y gradual. La velocidad cae uniformemente pero de un modo rápido para dar al sistema visual un rápido acceso a una nueva escena. Esto se debe, al parecer, a una activación momentánea de los músculos antagonistas (Sindermann y col., 1978). Si la duración del pulso de parada es muy grande, el ojo se vuelve hacia el otro lado produciendo un pequeño sacádico denominado de

sobrelanzamiento dinámico (Bahill y col., 1975a). En general, la mayoría de los sacádicos se quedan cortos y es necesario un segundo movimiento "sacádico correctivo" que sitúe el blanco sobre la fóvea (Becker y Fuchs, 1969).

Los sacádicos ocurren muy frecuentemente, entre 1 y 3 por segundo, cuando el nivel de alerta es óptimo. Presentan una latencia media de 215 ms desde la aparición del blanco; que se puede repartir en 55 ms para el procesamiento retinal, 25 ms en el circuito motor (Robinson, 1972), quedando alrededor de 135 ms para el procesamiento a nivel central. Si el primer sacádico se queda corto o el blanco durante el primer sacádico es desplazado menos de 4° , el sacádico correctivo tiene una latencia de sólo 130 ms (Becker y Fuchs, 1969); pero si el blanco reaparece más alejado, el siguiente sacádico tiene un retraso de 200 ms (Prablanc y Jeannerod, 1975). Si la posición del blanco, hacia el cual se dirige el ojo, cambia antes de que comience el movimiento, el ojo no cambia su trayectoria, sino que generalmente, cancela el primer sacádico y comienza los cálculos como si no hubiera existido el primer blanco. Una interpretación de este comportamiento es que cuando se recibe la señal de error retinal se pone en marcha un proceso que no puede ser parado y el sistema se hace refractario a los cambios de posición del blanco. Este comportamiento es típico de un sistema de control abierto o balístico. Sin embargo, esto no es del todo cierto y los sacádicos son sólo cuasirrefractarios, ya que los movimientos hacia la primera posición del blanco dependen del tiempo pasado antes de que el blanco cambie de posición por segunda vez. Esto

es, cuanto más tarde en producirse el desplazamiento del blanco a una nueva posición, es más probable que se produzca el sacádico hacia la primera posición; pero además, aunque ocurra el movimiento su amplitud habrá sido modificada. Estos hechos parecen indicar que los movimientos sacádicos son influidos, por procesos cognitivos paralelos, antes y durante su ejecución.

Otro problema importante es el de establecer cómo son codificadas las direcciones de los objetos visuales en el sistema nervioso y cómo son convertidas estas direcciones en señales de amplitud y de dirección del sacádico.

La estimulación eléctrica del tubérculo cuadrigémimo superior de primates induce movimientos oculares sacádicos hacia la región del espacio visual relacionada retinotópicamente con el lugar de estimulación (Robinson, 1972; Schiller y Stryker, 1972). La amplitud y dirección de los sacádicos parece depender, inicialmente, del lugar de estimulación en el mapa retinotópico del tubérculo cuadrigémimo superior y ser relativamente insensible a la posición inicial del ojo. Por esta razón, cada sacádico se representa tradicionalmente como un vector de amplitud y dirección conocidas en un sistema de coordenadas centrado sobre la fovea. Mays y Sparks (1980) concluyeron que la localización espacial de la estimulación eléctrica en el tubérculo cuadrigémimo superior, relacionada con el sacádico, codifica el movimiento del ojo hacia un blanco falso, localizado a una cierta distancia y dirección del punto de partida. Sin embargo, trabajos recientes indican que estos movimientos oculares evocados eléctricamente son modificados por la posición inicial

del ojo.

1.1.5 SISTEMA DE VERGENCIA

Con el desarrollo evolutivo de la visión frontal y el solapamiento de los campos visuales sobre la retina, así como la aparición de la fovea, aparecieron los movimientos de convergencia y divergencia de ambos ojos, consiguiendo la fusión central de las imágenes y produciendo la percepción de profundidad (binocularidad). Para producir esto es necesario mantener ambos ojos en un alineamiento relativo de modo que la imagen de un objeto permanezca sobre ambas retinas. Se requiere, por tanto, un sistema de fusión vertical, torsional y horizontal para mantener la visión conjugada en los tres grados de libertad. Los movimientos verticales y de torsión parecen ser automáticos, mientras que los horizontales han de ser regulados voluntariamente. Debido a que los ojos son desplazados, uno respecto del otro, en el plano horizontal, los objetos a diferentes profundidades crean diferentes disparidades retinales, lo cual es la mejor guía para la percepción en profundidad. Es necesario, en esta dimensión, un sistema especial de vergencia bajo control voluntario para que las imágenes de los objetos de interés, situados a distancias diferentes, puedan ser situados sobre las foveas de cada ojo. Los sistemas de vergencia y de fusión responden a discrepancias en las posiciones relativas de las imágenes retinales.

Los movimientos de vergencia son muy lentos y la respuesta a cambios rápidos de disparidad retinal es casi exponencial con una

constante de tiempo de 0,2 s (Rashbass y Westheimer, 1961).

El registro de la actividad de motoneuronas oculares indica que estos movimientos tienen lugar por un cambio lento en la tasa de descarga (Keller, 1973). La divergencia es a menudo más lenta que la convergencia (Zuber, 1971).

1.2 MUSCULATURA EXTRAOCULAR

El ojo puede ser considerado como una esfera que gira alrededor de tres ejes fijos que pasan por su centro geométrico. Los movimientos sobre cualquiera de estos ejes por separado y/o la combinación entre ellos da lugar a toda la gama de movimientos que puede efectuar el ojo. Los giros alrededor del eje vertical producen movimientos de adducción y abducción, o sea, aproximación y separación respecto al plano sagital de la cara, respectivamente. El giro en torno al eje horizontal látero-medial da lugar a los movimientos verticales de elevación, hacia arriba, y de depresión, hacia abajo. Por último, los movimientos alrededor del eje antero-posterior, el producido por la línea de visión, dan lugar a intorsiones, rotaciones del ojo hacia el plano nasal, y extorsiones, en que el ojo gira hacia el temporal.

Los principales efectores de estos movimientos son tres pares de músculos: cuatro rectos (superior, inferior, interno y externo) y dos oblicuos (superior e inferior). Los músculos rectos tienen su origen en un anillo tendinoso (anillo de Zinn) que rodea al foramen óptico y una porción de la fisura orbital superior. Los rectos superior e interno tienen un origen adicional en la dura que envuelve al nervio óptico (Sevel, 1986).

Los rectos interno y externo se insertan en la parte posterior de la unión córneo-escleral, en lados opuestos del globo ocular. Ambos funcionan como antagonistas y son los responsables de los movimientos de abducción y adducción, no presentando acciones secundarias. Sus tendones de inserción presentan uniones a los huesos lacrimal y zigomático que restringen los movimientos extremos en el plano horizontal.

Los rectos verticales (superior e inferior) se insertan anteriores al ecuador del globo ocular y, con el ojo en la posición primaria, el plano formado por ambos músculos intersecta al ojo con un ángulo de 23° lateral respecto al eje visual. Aunque las acciones primarias de los rectos superior e inferior son la elevación y la depresión, respectivamente, ambos presentan acciones secundarias importantes. El recto superior produce con su contracción movimientos de adducción e intorsión y el inferior de adducción y extorsión.

El oblicuo superior también se origina en el anillo de Zinn, dorsomedial al recto interno y avanza paralelo a éste hasta un anillo fibrocartilaginoso, la tróclea, donde gira hasta insertarse en la parte superior del globo; su inserción es posterolateral al punto central del ojo. El oblicuo superior tiene como misión principal los movimientos de intorsión y como secundarias la depresión y la abducción. El oblicuo inferior, en contraste con el resto de los músculos extraoculares principales, se origina en el hueso maxilar en la pared medial de la órbita. El músculo pasa ventral al tendón del recto inferior y se inserta en el lateral del globo, medial al tendón del recto externo. Los

movimientos que produce son extorsión, elevación y abducción.

Existen otros músculos extraoculares secundarios que no aparecen de forma constante a lo largo de la escala animal de los vertebrados. Estos son el músculo elevador del párpado superior y el músculo retractor del globo ocular o retractor bulbi. El músculo elevador del párpado tiene su origen en la superficie orbital del ala menor del esfenoides, justo por encima del foramen óptico y del origen del recto superior, cruza por la parte superior del globo ocular y se introduce con una aponeurosis muy ancha en la piel del párpado superior y en la placa tarsal superior. Aunque la inserción sobre la esclerótica está ausente, este músculo produce una incidencia indirecta en la elevación del ojo ya que su aponeurosis está unida parcialmente al tendón del recto superior. Ocasionalmente, otros dos músculos están asociados con el elevador del párpado, el tensor del troclear, que va desde el borde medial del elevador hasta la tróclea del oblicuo superior y, el transversal de la órbita, que une las paredes medial y lateral de la órbita cruzándose con el elevador en su camino.

La presencia del retractor bulbi se relaciona con la de una membrana nictitante y con el reflejo de la retracción del globo en la órbita como respuesta a la estimulación corneal. En el gato está formado por cuatro fascículos originados en la superficie dorsal de la base del esfenoides, lateral a la silla turca, que se insertan próximos al ecuador del globo, interdigitándose con los cuatro músculos rectos.

1.2.2 CARACTERISTICAS DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR

Desde los puntos de vista histoquímico y ultraestructural se pueden distinguir seis tipos de fibras musculares que se diferencian en su disposición en el músculo, diámetro, patrón de inervación, cantidad de retículo sarcoplásmico, extensión del sistema de túbulos en T, número y tamaño de las mitocondrias y nivel de actividad enzimática oxidativa y glicolítica.

Los distintos tipos de fibras son las mono-inervadas y multi-inervadas de la zona orbital del músculo, las mono-inervadas rojas, intermedias y pálidas, y las multi-inervadas de la zona medial del músculo. De este modo, clasificándolas por su grado de inervación se puede obtener un gradiente casi continuo en cuyo extremo se encuentran las fibras mono-inervadas anchas que poseen enzimas glicolíticos, sistema de membrana interna muy desarrollado y relativamente pocas mitocondrias. Sus fibrillas son pequeñas, bien definidas y están rodeadas de abundante sarcoplasma. Estas células se concentran en la zona intermedia del músculo y en el gato comprenden el 60% de la sección (Alvarado y Van Horn, 1975). Estas fibras se parecen a las fibras de contracción rápida de la musculatura esquelética. En el gato presentan un tiempo de contracción corto (5-6 ms) y altas frecuencias de fusión (150 a 250/s), típicamente producen tensiones tetánicas de 100 a 400 mg y conducen potenciales de acción (Lennerstrand, 1974; Goldber y col, 1976). En el otro lado del espectro se encuentran las fibras de pequeño diámetro, multi-inervadas, con deficiente sistema membranoso, pero ricas en mitocondrias y enzimas oxidativas. Están formadas por fibrillas

difusas pobremente delimitadas. También se localizan en la capa intermedia y, en el gato, comprenden el 16% de su área de sección (Alvarado y Van Horn, 1975). Debido a que estas fibras no poseen las especializaciones necesarias en su membrana no pueden conducir potenciales de acción. Presentan frecuencias de fusión de rango entre 10 y 50/s y tensiones tetánicas entre 10 y 100 mg. El resto de las fibras presentan características intermedias entre estos dos extremos.

1.2.3 INERVACION MOTORA DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR

La inervación motora de los principales músculos extraoculares está formada por los pares craneales III, IV y VI, que constituyen los axones de las motoneuronas localizadas en los núcleos del motor ocular común, del troclear y del motor ocular externo, respectivamente.

El III par craneal inerva a los músculos recto interno, recto inferior y oblicuo inferior homolaterales, y a los músculos recto superior y elevador del párpado contralaterales; el IV par craneal inerva al oblicuo superior contralateral; y, el VI par craneal a los músculos recto externo y retractor bulbi, homolaterales.

Los segmentos distales de estos nervios contienen terminales mielínicos y amielínicos distribuidos en un amplio rango de tamaños. Estos terminales están asociados con la inervación somática, visceral y sensorial de los músculos extraoculares. Los axones presentan diámetros comprendidos entre 1 y 21 μm . Los de menor diámetro, particularmente los amielínicos, pueden ser

atribuidos a inervación motora simpática y/o sensorial de los músculos (Ruskell, 1983). La inervación simpática deriva del ganglio cervical superior y está asociada predominantemente con los vasos sanguíneos (Fukuda, 1958). En el gato, los nervios que llegan a los músculos recto interno, recto superior y oblicuo inferior presentan una distribución en tamaños que sigue una distribución gaussiana sesgada hacia axones de pequeño tamaño; los que llegan a los músculos recto inferior y oblicuo superior presentan una distribución bimodal de pequeños (1 a 5 μm) y grandes (10 a 15 μm) diámetros axonales; y los axones que llegan al recto externo y retractor bulbi presentan una distribución normal sesgada hacia diámetros grandes (Batini y col., 1979; Steinacker y Bach-y-Rita, 1968).

Dos tipos de terminales nerviosos se han descrito sobre la base del marcaje con acetilcolinesterasa: terminales en placa, similares a los observados en la musculatura esquelética de fibrillas mono-inervadas; y en racimos, sobre fibras individuales, formando la base de las fibras multi-inervadas.

1.2.4 INERVACION SENSORIAL DE LA MUSCULATURA EXTRAOCULAR

La inervación propioceptiva de la musculatura esquelética está constituida por los husos neuromusculares y los órganos tendinosos de Golgi. La musculatura extraocular es una excepción a esta regla ya que los receptores sensoriales clásicos, probablemente, no son el aparato sensorial predominante ni están presentes en todas las especies (Maier y col., 1974). Los tipos y morfologías de las estructuras sensoriales en los músculos

extraoculares son varios e incluyen los husos neuromusculares, los terminales nerviosos espirales no encapsulados, el órgano tendinoso de Golgi y los cilindros miotendinosos.

La inervación sensorial está constituida por las neuronas aferentes de primer orden que se localizan somatotópicamente en la división oftálmica del ganglio semilunar (trigeminal) (Bartolami y col., 1987). Una representación secundaria de las neuronas propioceptivas extraoculares se ha propuesto en el núcleo trigeminal mesencefálico, particularmente en especies que, como el gato, carecen de husos neuromusculares (Bartolami y col., 1987).

1.2.5 CONSIDERACIONES FUNCIONALES SOBRE LA MUSCULATURA

EXTRAOCULAR

Las características distintivas entre la musculatura extraocular y la musculatura esquelética, tales como la mayor especialización de cada una de las fibras encontradas, la distribución y organización de las fibras a lo largo del músculo y el grado de inervación de cada una de las fibras, hacen muy difícil el interpretar sus especializaciones funcionales. A estas características hay que añadir el desconocimiento general sobre el papel de la inervación sensorial, ya que, a pesar de la existencia de estructuras especializadas sensoriales, se ha comprobado que no existe una retroalimentación directa sobre la musculatura extraocular (Keller y Robinson, 1971). Es lógico pensar que una falta de información desde los músculos a las motoneuronas que los inervan redunde en una mayor especialización del sistema; no

sólo en una representación central del grado de contracción muscular, o indirectamente de la posición del ojo, como se verá más tarde, sino que además dé una mayor especialización a los terminales efectores para asegurar así que la orden enviada por las motoneuronas hacia los músculos sea recibida y cumplida fielmente. Miller (1967) propone una relación funcional directa entre la organización orbital e intermedia de las fibras musculares y la especialización entre contracciones lentas y rápidas, respectivamente.

1.3 NUCLEOS MOTORES OCULARES

Los núcleos motores oculares están formados por las motoneuronas que inervan los músculos extraoculares y por las neuronas internucleares que se encuentran entremezcladas e inmediatamente alrededor de las motoneuronas y que mantienen proyecciones intracraneales con otros núcleos relacionados. Estos núcleos son el motor ocular común, troclear y motor ocular externo principal y accesorio.

Una de las características principales de los núcleos oculomotores es la gran estabilidad evolutiva en el patrón de inervación a los músculos extraoculares, ya que sólo se ha producido un cambio significativo en la desaparición de la inervación cruzada del músculo recto interno que tiene lugar en los elasmobranquios (Graf y Brunken, 1984) y posiblemente en los agnatos, para hacerse homolateral en el resto de los vertebrados.

1.3.1 MOTOR OCULAR COMUN

El núcleo del motor ocular común se localiza en la formación reticular mesencefálica a nivel de los tubérculos cuadrigéminos superiores. Las poblaciones neuronales de ambos lados que lo constituyen se fusionan sobre la línea media dándole forma de V. Esta estructura está limitada dorsalmente por el acueducto de Silvio y la sustancia gris periacueductal y ventralmente por el fascículo longitudinal medial. Caudalmente se fusiona con el núcleo del troclear y rostralmente se extiende unos 4 mm aproximadamente hasta el límite superior del mesencéfalo, terminando en el núcleo rostral intersticial del fascículo longitudinal medial.

Aunque la localización precisa de las motoneuronas en el núcleo del motor ocular común difiere de unas especies a otras, se pueden hacer algunas generalizaciones. Las motoneuronas del recto inferior suelen ocupar la porción más rostral y las del recto superior la zona más caudal. Las motoneuronas del recto interno y oblicuo superior suelen estar mezcladas y su distribución antero-posterior suele estar limitada por las poblaciones de los rectos superior e inferior.

En el gato, las motoneuronas que inervan los músculos recto superior y elevador del párpado se disponen medial y dorsal, respectivamente, en el tercio más caudal del núcleo; adyacentes a ellas, hacia el polo rostral, las del recto interno y oblicuo inferior, laterales y mediales, respectivamente. Las motoneuronas del recto inferior se sitúan ventralmente a lo largo de los dos tercios anteriores del núcleo.

Además de las motoneuronas que controlan los músculos extraoculares existe otra población neuronal en el núcleo del motor ocular común que inerva al ganglio ciliar homolateral, cuyas neuronas controlan el iris y el cristalino. La distribución de estas neuronas preganglionares no es constante a lo largo de la escala animal y en el gato se disponen en la zona central de la sustancia gris homolateral, dorsal al núcleo y en el área tegmental ventral (Toyoshima y col., 1980).

Dentro de los confines del núcleo se han descrito neuronas que proyectan bilateralmente al núcleo del motor ocular externo, a la formación reticular tegmental del puente, al núcleo del facial, al cerebelo, al núcleo trigémino espinal, a los núcleos de la columna dorsal, a los núcleos de la oliva principal y accesoria dorsal, a la zona rostral del bulbo, a la región parabraquial y a la médula espinal.

1.3.2 TROCLEAR

El núcleo del troclear, situado a nivel del tubérculo cuadrigémino inferior, ocupa una región inmediatamente caudal y ligeramente lateral al núcleo del motor ocular común.

Se estima que el 97 % de las motoneuronas que lo constituyen forman el IV par craneal que inerva al oblicuo superior contralateral, siendo el único nervio que sale del tronco por la parte dorsal del mismo. El resto de las motoneuronas inervan el oblicuo superior homolateral (Miyazaki, 1985). En el gato, se encuentran formando parte del núcleo unas cuantas motoneuronas que inervan el músculo tensor del tímpano homolateral (Shaw y

Baker, 1983), aunque nada se sabe del motivo de su localización dentro del núcleo.

1.3.3 MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL

El núcleo del motor ocular externo, situado en la formación reticular del tronco cerebral ha pasado, desde el punto de vista evolutivo, desde una situación predominantemente ventral a otra fundamentalmente dorsal.

En mamíferos y aves se presenta como una agrupación muy cerrada de motoneuronas, aproximadamente unas 1600, situada justo por debajo de la rodilla que forma el nervio del facial en el suelo del cuarto ventrículo. Las dendritas se ramifican radialmente en todas direcciones. Los axones salen ventralmente hacia la base del tronco cerebral donde se observan algunas colaterales que terminan dentro del fascículo formado por el mismo nervio (McCrea y col., 1986) para dirigirse rostralmente hacia el músculo recto externo homolateral. Las motoneuronas presentan al microscopio óptico un tamaño comprendido entre 14 y 36 μm con una media de $24.3 \pm 1.9 \mu\text{m}$ (Delgado-García y col., 1986a) y al electrónico entre 15 y 60 μm (Spencer y Sterling, 1977). Un pequeño grupo de motoneuronas, un 14 % aproximadamente, inervan al músculo retractor bulbi homolateral (Crandall y col., 1981; Spencer y col., 1980), o al recto externo accesorio en primates (Schnyder, 1984).

La mayoría de las interneuronas del núcleo, unas 800, cruzan la línea media y vía fascículo longitudinal medial establecen contactos sinápticos excitatorios (Highstein y Baker, 1978; Nakao

y Sasaki, 1980) con el motor ocular común contralateral, principalmente con las motoneuronas que inervan al recto interno (McCrea y col., 1986). Esta proyección se ha puesto de manifiesto en aves (Cabrera y col., 1989; Labandeira-García y col., 1987) y mamíferos (Baker y Highstein, 1975; Cabrera y col., 1988; Delgado-García y col., 1977; Spencer y Sterling, 1977).

En el gato, estas interneuronas presentan un tamaño medio de $23,7 \pm 1,85 \mu\text{m}$ en un rango de 14 a $32 \mu\text{m}$ al microscopio óptico (Delgado-García y col., 1986a) y entre 25 y $50 \mu\text{m}$ al electrónico (Spencer y Sterling, 1977), ligeramente inferiores a los descritos para las motoneuronas. Ambas poblaciones presentan la misma distribución en el núcleo y la localización de las células es independiente del tamaño (Delgado-García y col., 1986a).

Un 30 % de estas interneuronas presentan colaterales axónicas que se dirigen dorsalmente hacia la formación reticular subyacente al núcleo prepósitus hipoglossi, fundamentalmente hacia la zona de las neuronas de brote inhibitor (Highstein y col., 1982; McCrea y col., 1986). En primates, gatos y ratas existe otro grupo de interneuronas internucleares que proyecta bilateralmente al flóculo del cerebelo (Graybiel, 1977b).

1.3.4 MOTOR OCULAR EXTERNO ACCESORIO

El motor ocular externo accesorio se sitúa en la formación reticular del puente, al mismo nivel anteroposterior que el principal, 2 mm lateral y 1 mm más ventral, en el borde con el núcleo trigémino. Los axones de sus motoneuronas se dirigen hacia el núcleo del motor ocular externo principal y salen con el

nervio del VI par craneal, inervando los músculos retractores oculares. En aves inerva los músculos cuadrado y piramidal homolaterales (Labandeira-García y col., 1987), en el gato el músculo del retractor bulbi y en primates el recto externo accesorio.

Evolutivamente parece ser que las motoneuronas del motor ocular externo accesorio se han ido separando del principal para unirse al núcleo trigémino, su mayor entrada sináptica (Ariens Kappers, 1910).

1.4 COMPORTAMIENTO ELECTROFISIOLÓGICO DE LAS NEURONAS DEL MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL

Como se describió en el apartado 1.3.3, el núcleo del motor ocular externo está formado fundamentalmente por dos poblaciones neuronales: las motoneuronas que inervan el músculo recto externo homolateral y las interneuronas internucleares que proyectan sobre el motor ocular común contralateral. Ambas poblaciones se distribuyen en una proporción 2 a 1, respectivamente.

Consideradas individualmente, tanto las motoneuronas como las interneuronas presentan un patrón similar de frecuencia de descarga. En general, disparan tónicamente para vencer el componente elástico y producir un grado constante de contracción muscular, lo que hace posible el mantenimiento de la posición del ojo en la órbita. Para lograr mantener el ojo en posiciones más extremas, en la dirección de contracción del músculo (dirección de activación), las motoneuronas e interneuronas incrementan su

frecuencia de disparo. El rango de frecuencias está situado entre 10 y 200 espigas/s para posiciones oculares comprendidas entre 7° en la dirección de inactivación y 20° (máxima lateralidad del ojo) en la de activación. La frecuencia de disparo se mantiene muy regular para casi todo el rango, pero presenta mayor variabilidad en las posiciones extremas en la dirección de inactivación; es decir, en el límite inferior de frecuencia y cuando decaen los niveles de alerta del animal experimental. La pendiente de la relación posición-frecuencia (k) varía entre las distintas motoneuronas e interneuronas, tendiendo a ser mayor para las neuronas de mayor umbral (Delgado-García y col., 1986 a y b; Fuchs y col., 1988).

Ambos tipos neuronales presentan cierto grado de histéresis en la frecuencia de disparo asociada a cada posición ocular. Presentan frecuencias mayores para posiciones oculares que provienen de movimientos en la dirección de activación que en la de inactivación (Delgado-García y col., 1986 a y b). Este fenómeno es opuesto al descrito previamente para las propiedades mecánicas del recto lateral (Keller, 1981).

Por otro lado, las neuronas del motor ocular externo incrementan bruscamente su frecuencia de disparo, unos 8 - 10 ms, antes de los movimientos sacádicos en la dirección de activación. Este brote de potenciales de acción provee al músculo de la fuerza necesaria para que se contraiga rápidamente y pueda vencer la resistencia viscosa que atenaza al ojo en posición estática. De este modo consigue llevar el ojo hasta la nueva posición. La amplitud del movimiento sacádico es proporcional a la duración

del brote, en el cual la frecuencia puede superar las 500 espigas/s. Igualmente, durante los movimientos de inactivación la frecuencia de disparo disminuye unos 14 - 16 ms antes de que comience el desplazamiento del ojo.

La pendiente (r) de la línea de regresión obtenida de la relación entre la frecuencia instantánea máxima durante movimientos rápidos y la velocidad instantánea máxima del ojo da una medida de la sensibilidad a la velocidad que presentan las motoneuronas e interneuronas del motor ocular externo.

Todos los parámetros neuronales estudiados muestran una gran dependencia del nivel de alerta del animal.

La relación entre la posición del ojo y la frecuencia de disparo de la motoneurona fue modelada por Robinson en 1975 mediante la expresión:

$$F = k \cdot (P - U) + r \cdot \dot{P}$$

donde U es la posición umbral, F es la frecuencia de disparo de la neurona cuando el ojo se encuentra en la posición P , y, k y r son las constantes de posición y velocidad respectivamente. Actualmente el modelado del comportamiento de las motoneuronas apunta hacia relaciones de mayor orden, las cuales consiguen un mejor ajuste al tener en cuenta la dependencia del parámetro r de la frecuencia de estimulación (Fuchs y col., 1988).

Las interneuronas, comparadas con las motoneuronas, presentan una frecuencia de disparo más irregular, con mayores valores de k y r , menores umbrales en su reclutamiento y mayores frecuencias para una posición ocular dada (Tabla I).

Tabla I. Valores medios \pm desviaciones típicas y rangos (entre paréntesis) de los distintos parámetros que caracterizan a las motoneuronas e interneuronas internucleares del motor ocular externo. (Delgado-García y col., 1986a y b).

Parámetro	Motoneuronas	Interneuronas
Velocidad de conducción (m/s)	47.0 \pm 8.4 (13 - 70)	40.0 \pm 8.4 (14 - 54)
k (espigas/°/s)	8.70 \pm 2.1 (2 - 17.7)	12.0 \pm 3.1 (3.1 - 17.0)
Variabilidad	3.5 - 14%	5.0 - 20 %
Umbral (°)	-3.3 \pm 5.2 (-7 - 19)	-7.8 \pm 5.3 (-3 - 17)
r (espigas/s/°/s)	1.13 \pm 0.45 (0.64 - 2.2)	2.16 \pm 0.93 (0.99 - 4.1)
Tiempo de activación presacádico (ms)	8.9 \pm 2.8 (5.0 - 15.0)	10.4 \pm 2.5 (5.0 - 20.0)
Tiempo de inactivación postsacádico (ms)	14.8 \pm 4.05 (12.0 - 25.0)	20.5 \pm 7.8 (10.0 - 35)

1.5 NUCLEOS PREMOTORES

Los núcleos premotores responsables de los movimientos oculares se localizan en un número limitado de estructuras del tronco del encéfalo: núcleos vestibulares, tubérculos cuadrigéminos superiores, formación reticular del puente, formación reticular bulbar y núcleo prepositus hipoglossi.

1.5.1 NUCLEOS VESTIBULARES

El complejo vestibular, localizado en la protuberancia, está formado por cuatro núcleos: superior (Bechterew), lateral

(Deiters), inferior o descendente y medial o triangular. Las principales entradas a los núcleos vestibulares provienen de tres tipos de mecanorreceptores vestibulares localizados bilateralmente en cada hueso temporal: los tres canales semicirculares, el utrículo y el sáculo. Los canales semicirculares detectan aceleración angular, y el utrículo y el sáculo aceleraciones lineales (Steinhausen, 1931, 1933). En el gato la ortogonalidad entre los canales semicirculares ipsilaterales es virtualmente perfecta (Blanks y col., 1977).

El epitelio sensorial de los tres órganos es muy similar. Cada uno presenta dos tipos de células ciliadas con forma e inervación diferentes. Las células tipo I, con terminaciones aferentes en forma de copa de axones grandes y medianos, y las células de tipo II más cilíndricas y con terminales nerviosos de mediano tamaño y que forman plexos.

Numerosos estudios anatómicos han contribuido al conocimiento de la organización histológica y distribución de las fibras vestibulares primarias (Brodal y Pompeiano, 1957). Los estudios de Lorente de Nó (1933a) indican que las fibras provenientes de los receptores laberínticos presentan una distribución central diferencial. Así, las fibras que inervan los canales semicirculares terminan en los núcleos superior, descendente y en la zona rostral del medial, mientras que los provenientes de los órganos otolíticos (sáculo y utrículo) lo hacen sobre el descendente, medial y lateral (Gacek, 1969).

Fibras registradas en la rama horizontal del nervio vestibular (Lowestein y Sand, 1940a y b) durante estimulación

horizontal muestran un incremento en la frecuencia de descarga cuando la rotación se realiza hacia el lado de registro y una disminución cuando es en el sentido contralateral; así como modulación en la tasa de descarga y reclutamiento de otras fibras dependiendo de la intensidad de la estimulación.

Las neuronas vestibulares secundarias que muestran un comportamiento cualitativamente similar al de las fibras primarias (Gernandt, 1949) reciben el nombre de Tipo I; las que se modulan en sentido contrario, es decir que incrementan su frecuencia cuando la rotación es en el sentido opuesto al lado de registro, Tipo II; las que disminuyen su frecuencia para rotaciones en ambos sentidos, Tipo III; y las que la incrementan, Tipo IV (Duensing y Shaefer, 1958).

Una característica funcionalmente esencial en el sistema vestibular es que tanto las neuronas periféricas como centrales muestran una tasa basal de descarga en ausencia de cualquier estimulación (Shimazu y Precht, 1965; Precht y Shimazu, 1965). Las neuronas primarias en el gato muestran una tasa de disparo basal de 20/s (Rupert y col., 1962) y pueden ser de dos tipos, regulares e irregulares (Fernández y Goldberg, 1976). Las neuronas secundarias presentan tasas de 39/s (núcleo lateral), 41/s (núcleo superior) y 50/s (núcleos medial e inferior), aunque estos valores dependen del estado de alerta del animal (Bizzi y col, 1964).

Las neuronas secundarias tipo I y II presentan dos subtipos funcionales, tónicas y fásicas. Las neuronas fásicas se caracterizan por una tasa de descarga baja e irregular, un umbral

alto para los incrementos de frecuencia, una constante de tiempo rápida ante los cambios de frecuencia y una pendiente alta en la relación aceleración/frecuencia, mientras que las neuronas tónicas presentan características opuestas (Shimazu y Precht, 1965).

Todas las neuronas de tipo I son excitadas por la estimulación eléctrica del nervio vestibular homolateral (Precht y Shimazu, 1965); sin embargo, mientras las fásicas irregulares lo son con latencias estables monosinápticas, las tónicas lo son con latencias polisinápticas que se acortan con la intensidad del estímulo. Este hecho puede ser debido a la existencia de cadenas interneuronales y colaterales axónicas dentro del propio núcleo vestibular (Lorente de Nó, 1933b y 1938).

Las neuronas de tipo I se encuentran más frecuentemente en los núcleos vestibulares medial y superior (Adrian, 1943; Shimazu y Precht, 1965), lo cual concuerda con los datos obtenidos por Lorente de Nó (1933a) y Gacek (1969) de que las neuronas primarias provenientes de los canales semicirculares terminan en estas subdivisiones del complejo vestibular.

Las neuronas vestibulares secundarias presentan convergencia de información aferente, es decir, pueden recibir entradas desde distintos receptores laberínticos (Baker y col., 1984; Duensing y Shaefer, 1959). Por ejemplo, algunas neuronas secundarias horizontales de tipo I presentan entradas desde el sistema otolítico homolateral y algunas de ellas, además, desde el canal posterior también homolateral (Duensing y Shaefer, 1959).

Además de las fibras primarias, los núcleos vestibulares

presentan conexiones aferentes y eferentes con otras estructuras centrales, entre las que cabe distinguir los propios núcleos vestibulares, homo- y contralaterales, el cerebelo, la formación reticular, los núcleos perihipoglósicos y los núcleos oculomotores (Brodal, 1974; Buchanan, 1937; Carleton y Carpenter, 1983; Carpenter, 1960; Goldberg y Fernández, 1980; Korte, 1979; Pompeiano y Walberg, 1957; Szentágothai, 1943).

El complejo vestibular mantiene relaciones intrínsecas (Lorente de Nó, 1933a; Hauglie-Hanssen, 1968), así como con los núcleos vestibulares contralaterales (Gacek, 1978; Ladpli y Brodal, 1968; Carleton y Carpenter, 1983). Algunas neuronas secundarias tipo I son inhibidas disinápticamente por la estimulación del nervio vestibular contralateral (Kasahara y col., 1968; Shimazu y Precht, 1966), esta inhibición desaparece si se cortan las fibras comisurales que unen los núcleos vestibulares de ambos lados. El neurotransmisor implicado es el GABA (Precht y col., 1973a y b).

Las interrelaciones con el cerebelo han sido ampliamente estudiadas (Angaut y Brodal, 1967; Carpenter y col., 1972; Cohen y col., 1958; Corvaja y Pompeiano, 1979; Ghelarducci y col., 1974; Korte y Mugnaini, 1979; Kotchabhakdi y Walberg, 1978). Las fibras del nervio vestibular terminan en el flóculo, nódulo, úvula y núcleo dentado ventral ipsilateral (Brodal y Hoivik, 1964; Carpenter y col., 1972). En el gato, estas proyecciones son sólo a través de las fibras musgosas (Precht y Llinás, 1969; Shinoda y Yoshida, 1975) y las aferencias primarias que proyectan al flóculo son colaterales de las que terminan en el núcleo

vestibular (Baker y col., 1972). El flóculo, el nódulo y la úvula proyectan al mismo tiempo sobre los núcleos vestibulares homolaterales (Angaut y Brodal, 1967). La proyección desde el flóculo se da fundamentalmente a la porción rostral del núcleo vestibular medial y produce una fuerte inhibición sobre las neuronas secundarias implicadas en el reflejo vestibulo-ocular (Baker y col., 1972).

La formación reticular está ampliamente implicada en la génesis de los movimientos oculares rápidos y mantiene una alta interrelación con los núcleos vestibulares (Brodal, 1972; Gacek, 1971; Hoddevik y col., 1975; Ladpli y Brodal, 1968; Pompeiano y col., 1978). Dos tipos de neuronas en el núcleo vestibular medial, implicadas en el reflejo vestibulo-ocular horizontal, proyectan sobre la formación reticular homo- y contralateralmente (McCrea y col., 1981).

Muchas neuronas del núcleo prepositus hipoglossi reciben potenciales disinápticos excitadores e inhibidores cuando se estimula el nervio vestibular contralateral y homolateral, respectivamente (Baker y Berthoz, 1975; Fukushima y col., 1977). Inyecciones intracelulares de peroxidasa de rábano (Ishizuka y col., 1980; McCrea y col., 1980) han demostrado que la proyección vestibular al núcleo prepositus hipoglossi se origina, en parte, de colaterales axónicas de neuronas secundarias de tipo I localizadas en los núcleos medial y ventrolateral, que proyectan a los núcleos oculomotores, principalmente al núcleo del motor ocular externo y troclear.

La conectividad neuronal básica responsable del reflejo

vestíbulo-ocular consiste en un circuito de tres neuronas, las neuronas primaria y secundaria vestibulares y la motoneurona de la musculatura extraocular (Lorente de Nó, 1933b). Este circuito conecta de un modo excitador el canal semicircular anterior con los músculos recto superior homolateral y oblicuo inferior contralateral, el canal posterior con el oblicuo superior homolateral y recto inferior contralateral, y el canal horizontal con el recto interno homolateral y recto externo contralateral (Cohen y col., 1964; Fluor, 1959; Lorente de Nó, 1933b; Money y Scott, 1962; Szentágothai, 1950). Las conexiones inhibitoras se producen por parte de cada canal semicircular paralelamente sobre los músculos antagonistas a los excitados. Aunque éstas conexiones son constantes en todos los vertebrados con simetría bilateral (Simpson y Graf, 1981), existen algunas conexiones accesorias que parecen producirse para compensar las incongruencias entre la orientación de los canales y de la musculatura extraocular (Ezure y Graf, 1984a y b; Graf y Baker, 1985a y b; Graf y Ezure, 1986; Graf y col., 1983).

Se han realizado estudios electrofisiológicos que ponen de manifiesto las relaciones entre los canales semicirculares y cada uno de los núcleos motores extraoculares (Baker y col., 1969; Baker y Highstein, 1978; Highstein, 1973; Highstein e Ito, 1971; Highstein y col., 1971; Ito y col., 1973 a y b; Ito y col., 1976 a y b; Precht y Baker, 1972; Richter y Precht, 1968).

Los órganos otolíticos también están conectados disinápticamente con las motoneuronas de los núcleos motores extraoculares (Baker y col., 1973; Schwindt y col., 1973).

La actividad de neuronas vestibulares secundarias con señal oculomotora ha sido estudiada en preparaciones espinales, para los sistemas oblicuos (Baker y Berthoz, 1971, 1974) y horizontal (Hikosaka y col., 1977; Maeda y col., 1972), y en animales despiertos (Anastopoulos y Mergner, 1982; Baker y col., 1984; Buettner y col., 1978; Fuchs y Kimm, 1975; Keller y Kamath, 1975; Keller y Precht, 1979; Pola y Robinson, 1978; Shinoda y Yoshida, 1973; Waespe y Henn, 1979). Sin embargo, son pocos los trabajos en los que se ha estudiado la actividad de neuronas vestibulares que proyectan a los núcleos oculomotores (Berthoz y col., 1981; McCrea y col., 1980; McCrea y col., 1981; Yoshida y col., 1981).

1.5.2 TUBERCULOS CUADRIGEMINOS SUPERIORES

Es bien conocido que los tubérculos cuadrigéminos superiores están organizados retinotópicamente y codifican la dirección y la amplitud de los movimientos de los ojos y de la cabeza de acuerdo con esta organización (Sparks y Pollack, 1977; Wurtz y Albano, 1980).

Las eferencias tectales, originadas en las capas tectales intermedias y profundas del tubérculo cuadrigémino superior, cruzan la línea media y descienden por la formación reticular del puente y formación reticular bulbar, donde establecen múltiples sinápsis con neuronas de la formación reticular caudal del puente, el núcleo del motor ocular externo, el núcleo prepositus hipoglossi, continuando su camino hacia la médula espinal (Altman y Carpenter, 1961; Edwards y Henkel, 1978; Graham, 1977; Grantyn y Grantyn, 1976, 1982; Harting, 1977; Kawamura y col., 1974).

La alta distribución de conexiones de cada una de estas neuronas tecto-retículo-espinales sugiere que pueden proveer una facilitación espacio-temporal para la producción de movimientos de orientación de los ojos, la cabeza y el cuerpo hacia el hemicampo lateral (Grantyn y Grantyn, 1982). Las características de comportamiento de estas neuronas y que corroboran lo anteriormente dicho son la descarga de potenciales de acción para respuestas visuales direccionalmente selectivas, aún en ausencia de correlación motora, la producción de brotes de alta frecuencia para movimientos oculares sacádicos voluntarios hacia objetos de "interés" para el animal, y una actividad nula durante los movimientos sacádicos espontáneos (Grantyn y Berthoz, 1985).

1.5.3 FORMACION RETICULAR DEL PUENTE

Por medio de técnicas histológicas de marcaje con aminoácidos radiactivos (Bütner-Ennever y Henn, 1976; Graybiel, 1977a) y de transporte neuronal retrógrado de peroxidasa de rábano (Langer y col., 1986) se ha descrito una población de neuronas que se distribuye medialmente en la parte oral y dorsomedialmente en la parte caudal de la formación reticular del puente, inmediatamente rostral al núcleo del motor ocular externo.

La estimulación eléctrica de esta zona produce movimientos oculares rápidos en dirección homolateral (Cohen y col. 1968). La microestimulación eléctrica de la misma zona produce potenciales postsinápticos excitadores con latencias monosinápticas en las motoneuronas (Grantyn y Grantyn, 1976; Grantyn y col., 1980b; Igusa y col., 1980) y en las interneuronas (Higshtein y col,

1976) del núcleo del motor ocular externo.

Hay fundamentalmente dos tipos neuronales dentro de esta zona que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo principal. Uno de estos tipos son neuronas de brote excitador, que producen un brote de potenciales de acción durante las fases rápidas del reflejo vestibular y los movimientos sacádicos homolaterales (Curthoys y col., 1981, 1984; Grantyn y col., 1980a; Igusa y col., 1980; Sasaki y Shimazu, 1981), permaneciendo silentes durante los movimientos oculares lentos. En el mono se ha descrito que estas neuronas proyectan además sobre el núcleo prepósitus hipoglossi y sobre el núcleo vestibular medial, siempre homolateralmente. El otro tipo neuronal descrito se caracteriza por: i) recibir entradas monosinápticas excitadoras e inhibitoras desde los tubérculos cuadrigéminos superiores, contralateral y homolateral, respectivamente; ii) no presentar entrada disináptica vestibular; y iii) por proyectar a la médula espinal, muestra una pequeña distribución de terminales en el motor ocular externo homolateral (Grantyn y Berthoz, 1987; Grantyn y Grantyn, 1982; Grantyn y col., 1980b, 1987). Estas neuronas, retículo-espinales, registradas en el gato alerta (Grantyn y Berthoz, 1987; Grantyn y col., 1987), presentan un comportamiento que se caracteriza por: i) no presentar actividad cuando los ojos se desvían contralateralmente y los músculos ipsilaterales del cuello permanecen relajados; ii) una actividad fásica antes y durante movimientos oculares sacádicos homolaterales espontáneos o guiados visualmente; iii) una alta correlación entre su frecuencia instantánea de descarga y la

actividad electromiográfica de los músculos del cuello homolaterales; iv) una tasa de descarga proporcional a la excentricidad de la mirada; v) una disminución de la frecuencia de descarga durante excentricidades prolongadas del ojo; y vi) en casos de disociación del sinergismo ojo-cuello, las neuronas descargan en relación a uno de los dos acontecimientos, por lo que las correlaciones anteriores no están fijadas rígidamente.

Este segundo grupo es distinto al primero ya que: i) presentan una localización más profunda respecto a la superficie dorsal del tronco cerebral (1,3-2,7 mm) (Grantyn y Berthoz, 1987; Yamagata y col., 1988); ii) son activadas monosinápticamente desde el tubérculo cuadrigémino superior, mientras que las primeras no lo son (Raybourn y Keller, 1977); y iii) las neuronas del primer grupo no presentan proyecciones espinales (Sasaki y Shimazu, 1981).

Existe aún un tercer tipo que, aunque no proyecta sobre los núcleos motores, está muy relacionado con la génesis de los movimientos de tipo sacádico. Estas neuronas ocupan una posición más medial en la formación reticular del puente y se caracterizan por una descarga tónica constante que se interrumpe antes y durante los movimientos de tipo sacádico en cualquier dirección (neuronas de pausa)(Evinger y col., 1977; King y col., 1980; Langer y Kaneko, 1984).

1.5.4 FORMACION RETICULAR BULBAR

Inyecciones de peroxidasa de rábano en el núcleo del motor ocular externo (Gacek, 1979; Langer y col., 1986; Maciewicz y

col., 1977; Stanton y Greene, 1981) y técnicas autorradiográficas (Bütner-Ennever y Hen, 1976, Graybiel, 1977a) ponen de manifiesto un grupo de neuronas en la formación reticular bulbar dorsomedial contralateral. Estas neuronas forman un paquete más o menos denso que se dispone caudal y ventromedialmente al núcleo del motor ocular externo y dorsalmente a la formación reticular magnocelular. Caudalmente, en menor densidad, ocupan la formación reticular medial llegando a unirse con la superficie basal del núcleo prepositus hipoglossi (Langer y col., 1986).

Estudios fisiológicos indican que la estimulación eléctrica de esta zona produce potenciales postsinápticos inhibidores en las neuronas del motor ocular externo (Grantyn y col., 1980b; Higshtein y col., 1976).

El registro de axones en el núcleo del motor ocular externo de gatos espinales (Hikosaka y col., 1977) muestra una actividad fásica correlacionada con la fase inhibidora rápida registrada en las motoneuronas durante el nistagmo vestibular. El origen de estos axones se sitúa en la formación reticular bulbar magnocelular (Maeda y col., 1972). El promedio de los potenciales de campo extracelulares en el núcleo del motor ocular externo y su nervio (VI par craneal), producidos por una de estas neuronas, pone de manifiesto la naturaleza inhibidora de esta proyección (neuronas de brote inhibitor)(Hikosaka y col., 1978).

Estas neuronas proyectan además, contralateralmente, sobre el núcleo prepositus hipoglossi, los núcleos vestibulares y la formación reticular bulbar (Hikosaka y col., 1980; Yoshida y col., 1982).

El comportamiento fisiológico de estas neuronas en el gato alerta (Yoshida y col., 1982) se puede resumir en los siguientes puntos: i) producen brotes de alta frecuencia 7.1 ms antes de todos los tipos de movimientos oculares rápidos en el plano horizontal dirigidos homolateralmente; ii) no presentan actividad durante movimientos oculares de seguimiento y fases lentas de los nistagmos vestibular y optocinético; iii) la duración del brote es proporcional a la duración del componente horizontal del movimiento ocular; iv) el número de potenciales de acción durante el brote es proporcional a la amplitud del movimiento; v) la frecuencia instantánea de descarga correlaciona con la velocidad instantánea del ojo; y vi) algunas neuronas descargan durante movimientos oculares rápidos en la dirección opuesta.

1.5.5 NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI

El núcleo prepositus hipoglossi es uno de los tres núcleos, junto con el de Roller y de Staderini que han sido colectivamente estudiados como núcleos perihipoglósicos (Brodal, 1952). Sin embargo, en los últimos años se han acumulado evidencias que permiten separar el núcleo prepositus de los otros dos, dado su papel preferencial en el control de los movimientos oculares. Esto viene apoyado por la proyección directa de algunas de sus neuronas sobre los núcleos oculomotores (Gacek, 1979; Graybiel, 1977a; Langer y col., 1986; Maciewicz y col., 1977; McCrea y Baker, 1985a; Stanton y Greene, 1981) y porque la estimulación eléctrica de este núcleo activa a las motoneuronas del núcleo del motor ocular común y troclear (Baker y col., 1977; McCrea y col.,

1979).

Estudios fisiológicos en gatos despiertos (Baker y col., 1976; Delgado-García y col., 1989; López-Barneo y col., 1979, 1981, 1982) muestran una codificación de señales de posición y/o velocidad en el núcleo prepositus hipoglossi ante estímulos visuales (Gresty y Baker, 1976) y/o vestibulares (Blanks y col., 1977; Fukushima y col., 1977). Según estos trabajos las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi se pueden clasificar según su actividad respecto a los movimientos oculares, como de "posición", "posición-velocidad" y "velocidad-posición".

El núcleo prepositus hipoglossi mantiene interrelaciones directas con él mismo, los núcleos vestibulares, los núcleos motores extraoculares, la formación reticular mesencefálica, pontina y bulbar, el cerebelo, el tubérculo cuadrigémino superior, el núcleo geniculado lateral y el tálamo lateral, entre las estructuras más destacadas (McCrea y Baker, 1985a y b; McCrea y col., 1979)

Dada la gran diversidad de información que recibe, procesa y emite el núcleo prepositus hipoglossi, existen varias hipótesis en cuanto a su papel funcional en el control de los movimientos oculares: i) centro constructor y distribuidor de una copia aferente (Baker, 1977; López-Barneo y col., 1982; McCrea y Baker, 1985b); ii) integrador neuronal para producir la señal de posición a partir de la integración temporal de la señal de velocidad del ojo presente en las neuronas de brote de la formación reticular (Baker, 1977; Fuchs y col., 1985; Robinson, 1975); y iii) como integrador vestibular y optocinético (Cannon y Robinson, 1987; Cheron y col., 1986a y b).

2. PLANTEAMIENTO GENERAL Y OBJETIVOS



Los movimientos oculares tienen como función principal mantener de un modo estable y preciso una información visual continua del mundo exterior. Para ello, a lo largo de la evolución, se han seleccionado diversas estrategias de motilidad ocular que hacen posible dicha representación.

1.- Estabilización: Los reflejos vestibular, optocinético y nugal se alternan para producir un conocimiento completo de la posición de los ojos, de la cabeza y del cuerpo en el espacio sin pérdida de información visual.

2.- Orientación y exploración: movimientos oculares rápidos exploratorios y vergencias que sitúan sobre la fovea todos aquellos objetos estáticos que aparecen en el campo visual.

3.- Fijación: movimientos de seguimiento y de desplazamiento lento que se producen sobre determinados objetos que se desplazan sobre la retina.

4.- Mantenimiento de la información visual: movimientos de temblor y micromovimientos que se producen, probablemente, para evitar la pérdida de nitidez de visión a causa de la fatiga de los receptores.

Durante las dos últimas décadas se ha realizado un notable esfuerzo para conocer cómo el sistema nervioso elabora, a partir de la información sensorial, la salida motora que hace posible los movimientos oculares. Para ello, se ha llevado a cabo un estudio multidisciplinario sobre la anatomía, composición y funcionamiento de las poblaciones neuronales que constituyen la salida del sistema, es decir, de los núcleos motores que inervan directamente a los músculos extraoculares, sobre todo en el plano

horizontal. Sin embargo, y por problemas del desarrollo de las técnicas de abordaje, el estudio del entramado de vías que dan lugar al sistema preculomotor se ha dilatado enormemente, siendo muy pocos los trabajos que han cimentado de un modo convincente las conexiones entre los distintos grupos neuronales, la importancia relativa de dichas conexiones y el funcionamiento de las neuronas que los componen.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral han sido:

1. Poner a punto una técnica que permita el estudio fisiológico, cualitativo y cuantitativo, de las relaciones entre distintas estructuras relacionadas monosinápticamente, en el sistema nervioso central en el animal despierto y alerta.
2. Estudiar la actividad de las neuronas premotoras oculares que proyectan monosinápticamente sobre el núcleo del motor ocular externo principal en el gato.
3. Establecer el carácter activador o inhibidor de dichas proyecciones.
4. Comparar la eficacia sináptica y la importancia relativa de dichas proyecciones.

3. MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron 8 gatos adultos de 2 a 4 kg de peso, preparados para el registro crónico de los movimientos oculares y de la actividad eléctrica de neuronas identificadas en el sistema nervioso central. Las motoneuronas se activaron antidrómicamente desde sus nervios de salida (III y IV pares craneales) y las neuronas premotoras desde los núcleos del motor ocular externo y/o motor ocular común.

3.1 PROCEDIMIENTO QUIRURGICO

3.1.1 PREOPERATORIO, ANESTESIA Y GENERALIDADES

Tras un periodo de ayuno de al menos 24 horas al animal se le inyectó sulfato de atropina (0,3 mg/Kg i.m.), para disminuir los reflejos de origen vagal, y diazepam (1 mg/Kg i.m.) como inductor de la anestesia. Media hora después se les inyectó Ketamina (35 mg/kg i.p.) como anestésico.

Una vez anestesiados se les rasuró la parte superior de la cabeza del animal y se colocaron en un aparato estereotáxico DKI-1204; este aparato presenta como cero el plano formado por ambos orificios acústicos externos y los bordes inferiores de la cavidad del ojo, sobre la parte más anterior del arco zigomático. Los animales se colocaron sobre una manta eléctrica, manteniéndose la temperatura rectal a 38° C a lo largo de la intervención. A excepción de la cabeza, el resto del cuerpo se cubrió con paños estériles. Un corte longitudinal desde el borde anterior frontal hasta la sutura lamboidal permitió poner al descubierto toda la calota craneana la cual, cortando las inserciones musculares, se dejó totalmente despejada.

3.1.2 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS DE ESTIMULACION

Los electrodos de estimulación se fabricaron con alambre de plata barnizado (Narishige) de 200 μm de diámetro. Los electrodos se estiraron y se unieron mediante un pegamento cianoacrilico cortando las puntas en bisel para permitir una mejor penetración por el tejido. Solo la zona biselada quedó desnuda, lo que permitió una estimulación eléctrica puntual y casi carente de artefacto de estimulación.

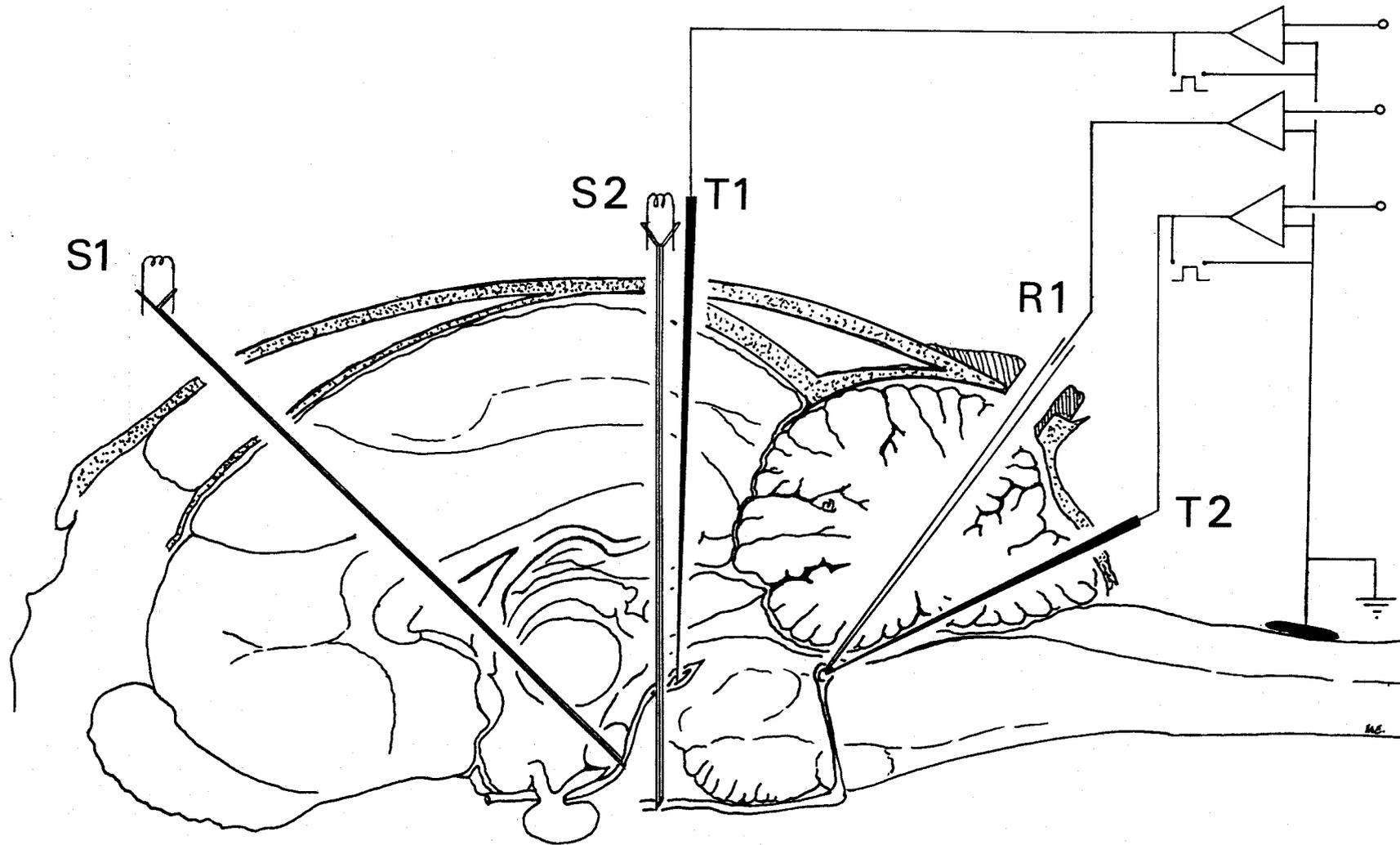
A través del hueso parietal se implantó crónicamente un electrodo en cada nervio del VI par craneal (Fig. 1) utilizando como referencias, las obtenidas a partir del atlas estereotáxico de Berman (1 mm posterior, 3,5 mm lateral) (Berman, 1968), y el movimiento de abducción del ojo que se produjo como consecuencia de la estimulación eléctrica bipolar, con pulsos de 100 μs de duración, 30 μA de intensidad y 30 V a una frecuencia de 1 Hz.

Para la implantación crónica del electrodo del III par craneal se utilizó un abordaje antero-posterior (30°) desde el hueso frontal (Fig. 1). La localización de la punta del electrodo se correspondió con las coordenadas estereotáxicas (6 mm anterior, 2,5 mm lateral) del atlas de Berman (1968). La estimulación eléctrica de este nervio produjo en el ojo homolateral movimientos de adducción y depresión, y en el contralateral de adducción y elevación, fundamentalmente.

3.1.3 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS DE ESTIMULACION Y REGISTRO

Para la fabricación de los electrodos de estimulación y

Figura 1. Dibujo esquemático de un corte sagital de la cabeza de un gato mostrando la implantación de los electrodos de estimulación, estimulación-registro y registro, así como la organización del circuito. Los electrodos de estimulación S1 y S2 están situados sobre los nervios del III y VI par craneales, y los de estimulación-registro T1 y T2 sobre los núcleos del motor ocular común y motor ocular externo, respectivamente. El electrodo de registro R1, aunque representado también sobre el núcleo del VI par craneal, se utilizó para el registro de neuronas aisladas en cualquier otra estructura.



registro se utilizó alambre de tungsteno barnizado de 250 μm de diámetro, con 25 μm de longitud descubierta y 2,5 μm de diámetro en la punta.

Se implantó un electrodo en cada núcleo del motor ocular externo, usando una aproximación postero-anterior y latero-medial a través del cerebelo (65° y 30° , respectivamente)(Fig. 1) de acuerdo con las coordenadas estereotáxicas (posterior 6 mm, lateral 1,2 mm) (Berman, 1968). El criterio para localizar el centro del núcleo del motor ocular externo fue el registro del potencial de campo antidrómico producido por la estimulación del nervio del VI par craneal homolateral. Se consideró que la punta del electrodo se encontraba en el centro del núcleo cuando el potencial de campo antidrómico alcanzó la máxima negatividad, entre 4 y 5 mV, con una latencia media al pico negativo de 0,7 ms. El electrodo se fijó a la calota craneana por medio de resina acrílica.

En 3 gatos se implantó, además, un electrodo de estimulación y registro en el núcleo del motor ocular común. Dicho electrodo se introdujo a través de un orificio practicado en el hueso temporal, en un abordaje latero medial (30°)(Fig. 1). La localización de la zona del recto medial en este núcleo se realizó en base a la adducción producida como consecuencia de la estimulación eléctrica a través del electrodo.

3.1.4 ABORDAJE DE LAS ZONAS DE REGISTRO

Para el abordaje de las neuronas premotoras y motoras del núcleo del motor ocular externo principal y accesorio se realizó

una ventana cuadrada en el hueso occipital de 50 mm² (14-21 mm posterior al cero estereotáxico y \pm 3,5 mm lateral a la línea media) dejando al descubierto la duramadre que recubre el cerebelo. Para el registro en el núcleo del motor ocular común la ventana se realizó en el hueso temporal, (de +3 a -3 mm antero-posterior y de 4-11 mm lateral, respecto al cero estereotáxico).

Alrededor de cada ventana se construyó una cámara con cemento dental que cubrió los bordes dañados del hueso occipital y que se elevó aproximadamente 6 mm sobre la superficie del cráneo (Fig.1). Para proteger la zona descubierta entre las distintas sesiones de registro se colocó una pequeña capa de tejido inerte de silicona, una tapa de cera de hueso que selló la cámara y una pequeña tapa plástica sujeta a los bordes de la ventana. En el borde más anterior se fijó una pequeña varilla de acero inoxidable de coordenadas estereotáxicas conocidas que sirvió de referencia. Se utilizó suero salino, antibióticos, esteroides y anestésicos locales, según las necesidades del animal, con objeto de mantener la integridad de la zona descubierta.

3.1.5 SISTEMA DE SUJECION DE LA CABEZA

Seis tornillos sin tuercas (6 mm de longitud y 2 mm de diámetro) de acero inoxidable se fijaron al cráneo del animal, añadiéndoseles una primera base de cemento dental que los unió entre sí, con el fin de consolidar los tornillos al cráneo.

Como sistema de inmovilización se utilizaron tres tornillos (35 mm de longitud y 4 mm de diámetro) que previamente se unieron

sobre una superficie plana colocada paralelamente al plano horizontal cero. Las cabezas de estos tres tornillos se fijaron sobre el cráneo y al resto de los tornillos pequeños mediante cemento dental.

3.1.6 REGISTRO DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

El registro de los movimientos oculares en el plano horizontal se realizó, en los 5 primeros gatos por medio de la técnica de la electro-oculografía y en el resto por la del seguidor magnético de la posición ocular. Para el registro del electro-oculograma se implantaron a cada gato electrodos esféricos de plata clorurada, uno en ambos procesos postorbitales del arco zigomático y otro en la sutura nasal. Al comportarse el ojo como un dipolo (polo caudal del ojo cargado negativamente respecto del frontal), la diferencia de potencial registrada entre ambos electrodos produjo una medida indirecta de la desviación angular del mismo.

Para el registro de los movimientos oculares mediante la técnica del seguidor magnético se implantó a los animales una bobina de dos vueltas de alambre de acero de siete hilos recubiertos con teflón (250 μ de diámetro). Esta bobina se fijó mediante seis puntos de sutura a la esclerótica del ojo en su borde más anterior, una vez levantada la capa de conjuntivo que la protege y a 1 mm aproximadamente de la córnea. Los extremos de la bobina, previamente enrollados, se pasaron por debajo de la piel, en dirección hacia el hueso frontal, dónde se soldaron a un conector rectangular junto con el resto de los extremos de los

electrodos de estimulación. Dicho conector se fijó sobre la parte frontal del cráneo, justo por delante de los tornillos de sujeción de la cabeza.

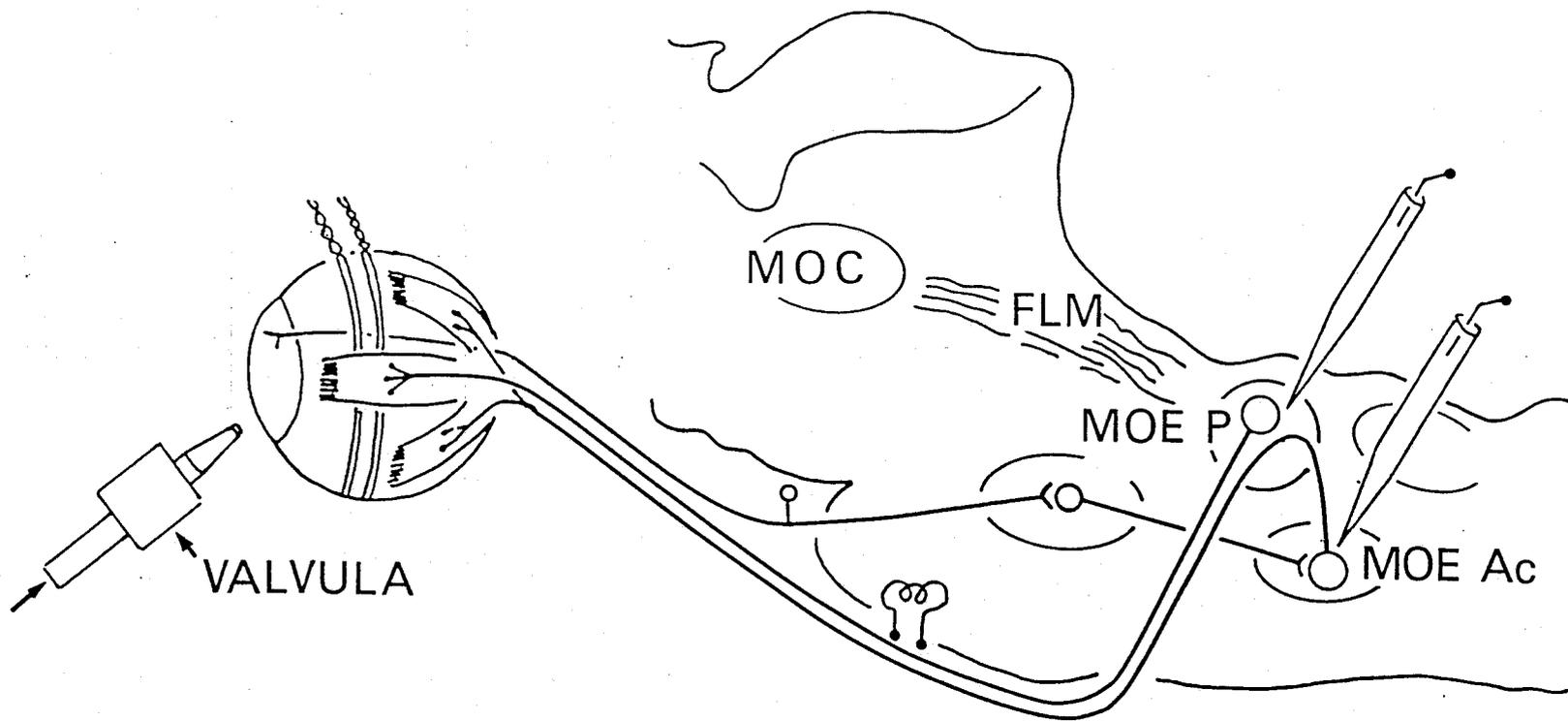
El registro de los movimientos oculares mediante esta técnica consiste en la detección del voltaje que se induce en la bobina del ojo por las líneas de fuerza perpendiculares que la atraviesan y que son producidas por un campo magnético que rodea al animal. El voltaje inducido es, por tanto, proporcional a la desviación angular del ojo, positivo cuando el ojo se mueve en una dirección y negativo cuando lo hace en la dirección opuesta.

A los animales en los que se midió el componente de retracción se les implantó además una segunda bobina en el mismo ojo (Fig. 2). Esta medida se obtuvo mediante la generación de otro campo magnético producido por una bobina exterior al animal, que se colocó paralela a la situada sobre el ojo. La retracción se midió como la disminución de voltaje registrada por la bobina implantada, al alejarse de la bobina inductora en el plano paralelo, siendo sustraídos previamente los componentes del movimiento horizontal y vertical del ojo.

3.1.7 IMPLANTACION DE LOS ELECTRODOS INDIFERENTES Y FINALIZACION DE LA INTERVENCION

Se practicaron dos orificios a ambos lados del cráneo por los que se introdujeron dos alambres de plata de 0,6 mm hasta la duramadre, fijándose al resto de la torreta con la misma resina. Por último, mediante puntos de sutura se cerró el borde de piel en torno a la torreta construida.

Figura 2. Dibujo esquemático que muestra el diseño del experimento realizado para el registro de las neuronas del motor ocular externo principal y accesorio durante la retracción ocular. La válvula situada frente al ojo expulsa aire a presión conocida sobre la córnea para obtener la retracción ocular. El ojo está provisto de dos bobinas, la más externa registra el componente de retracción, una vez eliminados los componentes horizontal y vertical del movimiento detectados por la más interna. Un electrodo de estimulación está colocado sobre el nervio del VI par craneal y electrodos de registro se sitúan en los núcleos del motor ocular externo principal y accesorio. Abreviaturas: Motor Ocular Externo Principal (MOE P); Motor Ocular Externo Accesorio (MOE Ac); Fascículo Longitudinal Medial (FLM); Motor ocular Común (MOC).



3.1.8 POSTOPERATORIO

Una vez acabada la operación los animales se trataron con antibióticos de amplio espectro para evitar cuadros infecciosos generales y con corticoides para evitar los procesos inflamatorios. Así mismo, se les administró un diurético para la eliminación rápida de la anestesia y 60 cc de suero glucosado y de solución Ringer para evitar su deshidratación durante el periodo de recuperación.

3.2 TECNICA DE REGISTRO EN EL ANIMAL DESPIERTO

Tras un periodo postoperatorio de 7 a 15 días se comenzaron las sesiones de registro, con una media de cinco horas diarias en días alternos. Para ello se procedió del modo siguiente.

3.2.1 INMOVILIZACION DEL ANIMAL EXPERIMENTAL

Los animales se introdujeron en una bolsa de lona provista de cremallera en toda su longitud menos en un extremo, el cual se apretó con cuidado en torno al cuello mediante una cinta.

Posteriormente, procurando que la postura del gato fuera lo más cómoda posible, se envolvió en vendas elásticas que, sin apretar demasiado, permitieron una inmovilización adecuada.

Posteriormente, se les introdujo en una caja acondicionada para disminuir los posibles movimientos que aún pudiera realizar el animal.

Ya sobre la mesa de registro, los animales se fijaron a una barra horizontal por los tres tornillos de fijación implantados en

la cabeza. Dicha barra horizontal se fijó previamente 21° hacia adelante, con el fin de que el canal vestibular horizontal del gato estuviera horizontal y la ganancia de la estimulación vestibular fuera máxima (Fig. 3).

3.2.2 PREPARACION DEL ANIMAL PARA EL REGISTRO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL

La preparación de la cámara de registro fue como sigue. Con cuidado se retiró la tapa plástica, la cera de hueso y el tejido de silicona que la protegía. Tras aplicar unas gotas de anestésico local sobre la duramadre, se cortaron los bordes de ésta hasta extraerla por completo y así dejar libre toda la superficie del cerebelo por donde tuvo lugar la entrada de las micropipetas de vidrio para el registro de la actividad neuronal.

El micromanipulador utilizado para sujetar las micropipetas (modelo Camberra de Narishige) se colocó para el registro en la zona del motor ocular externo y formación reticular circundante, entre 0 y 14 grados hacia atrás lo que sumado a los 21 grados del giro de la cabeza del gato resultaron entre 21 y 34 grados, que permitieron un buen abordaje de esta zona, evitando la tienda del cerebelo y procurando una postura cómoda para el animal (Fig. 3).

Para el registro en el núcleo del motor ocular común el micromanipulador se giró 21° hacia adelante, el mismo ángulo que la cabeza del animal, y 30° lateral lo que permitió un abordaje latero-medial del núcleo en toda su extensión dorso-ventral.

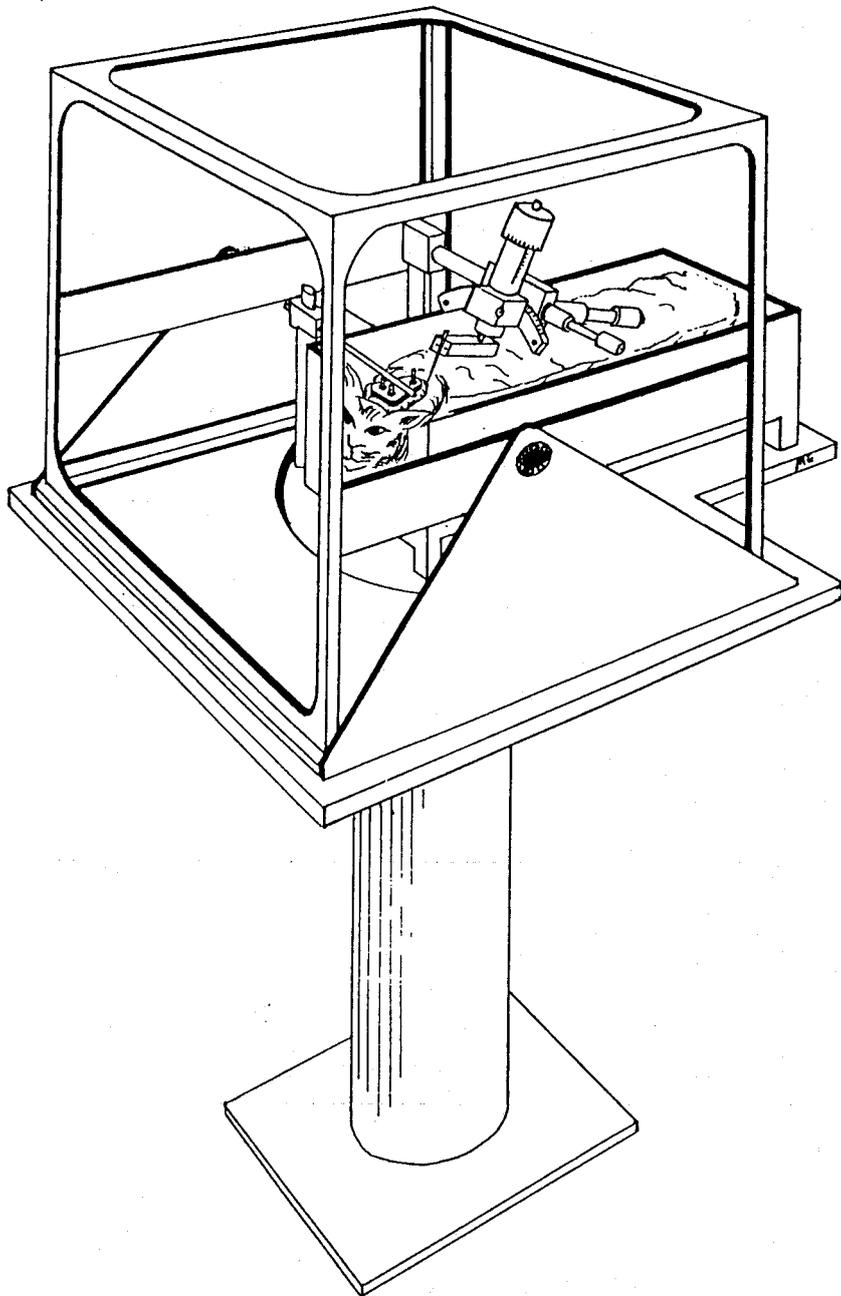


Figura 3. Registro en el animal despierto. El animal, previamente colocado en su postura normal de reposo, es inmovilizado sobre la mesa de registro con la cabeza rotada 21° en dirección nasal. El electrodo se mueve por un micromanipulador hacia las zonas de registro. La mesa está provista de un servomotor que permite la rotación en el plano horizontal. Sobre la mesa está situado el sistema de bobinas magnéticas que permite la medida de la posición ocular así como el sistema de calibración para dichas bobinas.

3.2.3 ELECTRODOS DE REGISTRO

Para el registro de la actividad neuronal se utilizaron micropipetas de vidrio (Pirex de Corning and Co.) de 3 mm de diámetro externo y pared de 0.5 mm.

Los vidrios se estiraron unos 30 mm en un estirador de pipetas (Narishige PE-2), dejándoles una punta entre 1 y 4 μm de diámetro; se llenaron con una solución de NaCl 2 M y se midió la resistencia al paso de la corriente, la cual varió entre 1 y 5 $\text{M}\Omega$. Los electrodos entre 1 y 3 $\text{M}\Omega$ se utilizaron para el registro de los potenciales de campo extracelulares y los de 2 a 5 $\text{M}\Omega$ para el de neuronas aisladas. Los electrodos se blindaron con papel de aluminio y se derivaron a tierra para evitar la formación de corrientes capacitativas, lo cual fue imprescindible para el registro doble con micropipetas paralelas.

3.2.4 LOCALIZACION DE LAS ZONAS DE REGISTRO

Para la localización de las zonas de registro en la formación reticular del puente, núcleo prepositus hipoglosi, núcleos vestibulares y núcleo del motor ocular externo accesorio se utilizó como referencia, dada su posición central y fácil reconocimiento, el núcleo del motor ocular externo (Fig.4). Se comenzó buscando el potencial de campo antidrómico producido en dicho núcleo por la estimulación del nervio del VI par craneal homolateral. Una vez hallado el centro del núcleo, considerado como la zona en la que el potencial de campo antidrómico presentó una mayor amplitud, se hicieron distintos tractos desplazando el electrodo de registro, según las coordenadas estereotáxicas, hacia las zonas a estudiar.

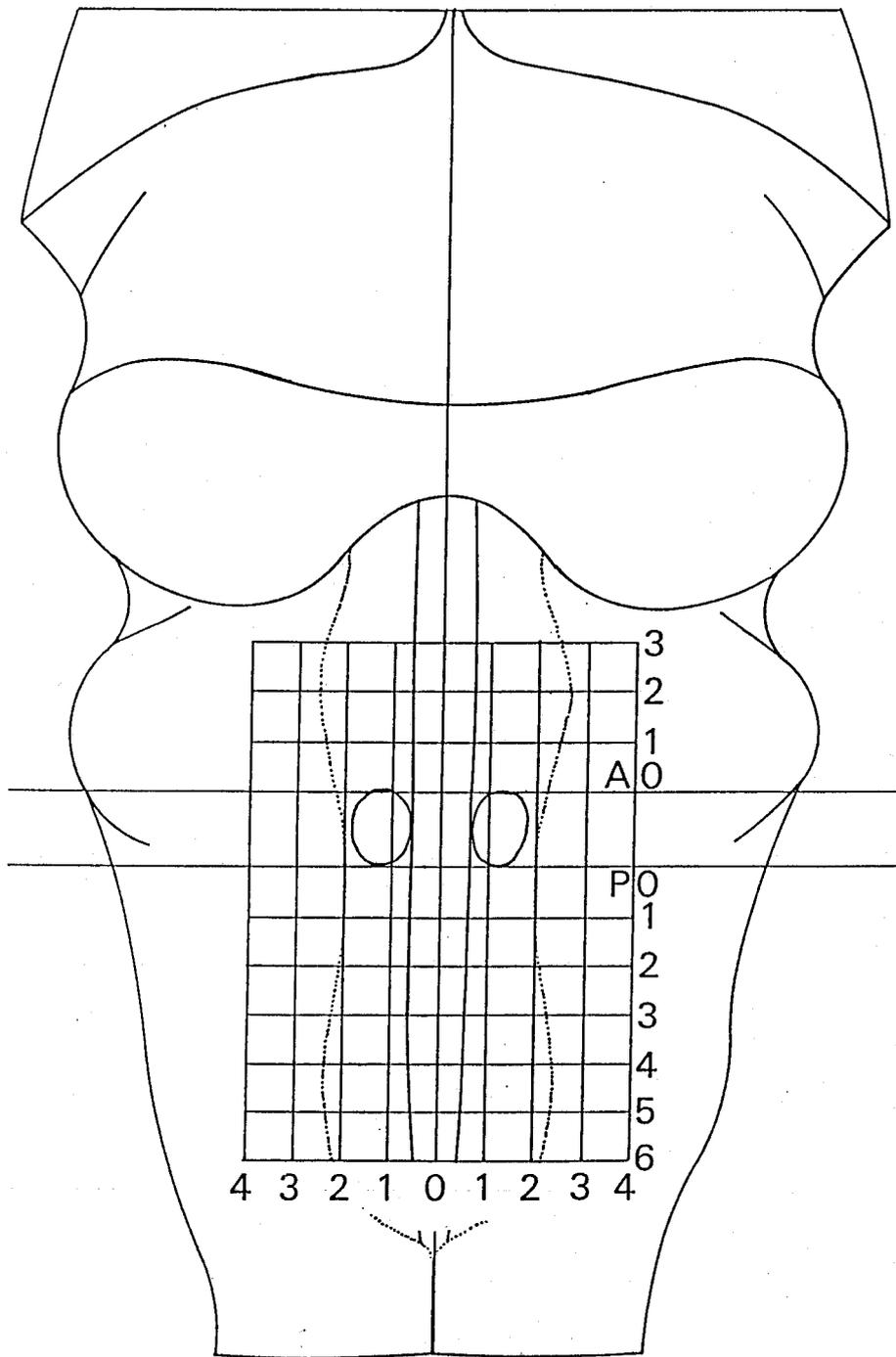


Figura 4. Mapa de localización de las neuronas registradas durante las sesiones experimentales. Los niveles A0 y P0 limitan antero-posteriormente al núcleo del motor ocular externo principal. Los subsiguientes niveles están referidos en mm. Las coordenadas de las distintas neuronas registradas se obtuvieron a partir de estas referencias.

Para la localización del núcleo del motor ocular común se utilizó el potencial de campo antidrómico producido por la estimulación eléctrica del III par craneal.

3.2.5 REGISTRO DE LA ACTIVIDAD UNITARIA

Las motoneuronas del motor ocular externo principal y accesorio y motor ocular común se identificaron mediante la activación antidrómica desde los VI y III pares craneales, respectivamente. Las neuronas que proyectan al núcleo del motor ocular externo y al motor ocular común se identificaron mediante su activación antidrómica desde los electrodos de estimulación-registro previamente implantados en dichos núcleos. Como estímulo se utilizaron pulsos catódicos cuadrados de corriente de baja intensidad (menos de 30 μ A) y de 30 μ s de duración. Se consideraron como aferentes potenciales todas aquellas neuronas activadas antidrómicamente desde dichos núcleos. La actividad de las neuronas se registró durante movimientos oculares espontáneos o inducidos mediante estimulación vestibular y/o visual y/o por aplicación de un soplo de aire sobre la órbita. La actividad neuronal, la posición de la cabeza, la posición horizontal y vertical de uno o ambos ojos, la posición de la mesa y un pulso de calibración se registraron en una cinta magnética de ocho canales (HP-3968A) para su análisis posterior. En el estudio del motor ocular externo accesorio se registró, además, la retracción del ojo y la señal producida por la electroválvula que produjo el soplo de aire.

3.2.6 POTENCIALES DE CAMPO PRODUCIDOS POR NEURONAS INDIVIDUALES

La actividad de todas las neuronas activadas antidrómicamente desde el motor ocular externo se promedió en un osciloscopio digital computerizado (Norland 3001 A), junto con la señal del electrodo de tungsteno implantado crónicamente en el mismo núcleo. Como señal de sincronización del promedio se utilizó la propia actividad eléctrica espontánea producida por la neurona. La ventana temporal del promedio, con una resolución de 5 y 10 μ s entre puntos, tuvo una duración de 5 ó 10 ms, colocando la señal de sincronía a 1 ó 2 ms del comienzo de la misma, respectivamente. La resolución máxima obtenida entre los niveles de voltaje fue de 0.2 μ V. Cada promedio se realizó con 2000 a 5000 adquisiciones. El acople entre los electrodos de registro se evitó blindando la micropipeta, derivándola a tierra y procurando que los electrodos de tungsteno y la micropipeta mantuvieran una posición perpendicular entre ellos.

Las señales obtenidas tras el promedio, se transfirieron a un ordenador IBM XT donde se almacenaron para su análisis posterior.

3.2.7 CALIBRACION DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

En los animales provistos de electrodos de plata la calibración de los movimientos oculares se realizó del modo siguiente: el centro del campo de visión y, por tanto, la señal de cero se determinó midiendo entre los electrodos de cada lado del ojo la señal continua generada por el dipolo corneo-retinal, tras la colocación de un objeto atrayente a una distancia de un metro

del animal y frente al mismo. Las variaciones de voltaje obtenidas cuando el objeto se desplazó 10°, a la derecha o a la izquierda, determinaron la relación voltio/grado.

Para la calibración de los movimientos oculares con el seguidor magnético de la posición ocular se rotó, el campo magnético generado alrededor de la cabeza del animal en los planos vertical y horizontal. La posición central de los ojos se determinó realizando largas adquisiciones (30 min) de movimientos oculares, y definiendo los valores medios de los movimientos realizados. Igualmente, el rango máximo de movimientos oculares se obtuvo, para adquisiciones similares, durante la estimulación visual y vestibular del animal. En el plano horizontal se obtuvo un rango entre ± 16 y $\pm 23^\circ$, similar a los obtenidos previamente (Crommelinck y Rocoux, 1976; Goldberg y col., 1976).

3.3 ANALISIS DE LOS DATOS OBTENIDOS

3.3.1 ANALISIS DE LOS PROMEDIOS

La actividad de las neuronas identificadas antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular externo produjo, en el promedio de la actividad registrada en dicho núcleo, pequeñas ondas rápidas positivas, negativas-positivas o positivas-negativas-positivas, seguidas de otras más lentas positivas o negativas. Las primeras se interpretaron como la llegada del potencial de acción a través del axón y las segundas como potenciales postsinápticos inhibidores o activadores, respectivamente (Hikosaka y col., 1978). Aquellas neuronas que no produjeron potenciales

postsinápticos posteriores a las inflexiones rápidas se consideraron como neuronas cuyos axones pasaron a través del núcleo, pero que no terminaron haciendo sinapsis sobre él.

Las representaciones gráficas obtenidas se volcaron directamente sobre una impresora o sobre un trazador gráfico junto con las calibraciones y la cabecera de identificación. Todas las representaciones se sometieron a un mismo filtrado (no lesivo para la señal) a una frecuencia por encima de 200 KHz.

La amplitud de los potenciales promediados, así como su latencia y duración se calcularon mediante cursores, a partir de su representación, en la pantalla del ordenador.

3.3.2 ANALISIS DE LA FRECUENCIA DE DISPARO DE LA NEURONA Y DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

Para el análisis de las correlaciones existentes entre los movimientos oculares producidos por el animal y la frecuencia de disparo de la neurona registrada durante los mismos se utilizaron programas especialmente diseñados para tal fin en un ordenador IBM XT. El primero de ellos fue para la adquisición de señales almacenadas sobre la cinta magnética a discos de almacenamiento a través de una tarjeta de adquisición analógico digital (DT 2801). Para ello, los potenciales de acción se pasaron a través de un discriminador de voltaje y se transformaron en pulsos de 300 μ s de duración. La adquisición se realizó en fragmentos de cinco segundos de tres señales simultáneas: los potenciales de acción de la neurona, el movimiento del ojo (horizontal, vertical o retracción) y la posición de la cabeza cuando se hizo

estimulación vestibular. El siguiente programa representó las señales almacenadas en un trazador HP 7475A, disponiendo de arriba a abajo lo siguiente: primero, las señales de los dos canales (movimientos oculares y/o posición de la mesa) intercalando sus derivadas; segundo, la frecuencia instantánea de disparo de la neurona; y tercero, y de forma optativa, la secuencia de los potenciales de acción como barras verticales.

Otro programa representó la misma salida por la pantalla del ordenador y calculó automáticamente la posición y velocidad del ojo, y la frecuencia de disparo de la neurona durante los distintos tipos de movimientos oculares. La selección de los datos se realizó automáticamente con la ayuda de cursores sobre la pantalla del ordenador.

3.3.3 ANALISIS DE LOS REGISTROS SIMULTANEOS DE PAREJAS DE NEURONAS

A partir de las adquisiciones previamente descritas y, ya sobre el ordenador, se realizó el histograma peri-espiga cruzado entre las parejas de neuronas que fueron registradas simultáneamente. Dicho histograma se realizó a partir de un periodo de tiempo de ± 10 ms en torno al potencial de acción producido por la neurona que sincronizó el análisis.

3.3.4 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LOS MOVIMIENTOS OCULARES SACADICOS

Para analizar el comportamiento de las neuronas registradas durante los movimientos oculares sacádicos se realizó un programa

de ordenador que calculó los pares de valores correspondientes al pico de velocidad del movimiento ocular y la frecuencia máxima de la descarga neuronal asociada al movimiento. Este cálculo se realizó automáticamente o seleccionando los movimientos oculares mediante cursores a partir de la representación en pantalla. Posteriormente, el mismo programa realizó la representación de la frecuencia máxima frente a la velocidad máxima y calculó la recta de regresión, la ecuación de la misma y sus límites de confianza. Oportativamente se sustrajo a la frecuencia máxima alcanzada por la neurona la frecuencia media asociada a la posición ocular que presentó el ojo antes del movimiento. Esto último se calculó despejando el componente de velocidad del ojo a partir de la ecuación de Robinson (1975), resultando:

$$r \cdot \dot{P} = FD - (F_0 + k \cdot P)$$

donde k y r representan la ganancia de frecuencia de la posición (P) y velocidad del ojo (\dot{P}), respectivamente, y F_0 es la frecuencia umbral de la neurona.

La constante de tiempo (T) se calculó a partir de la ecuación de Skavensky y Robinson (1973):

$$T = k / r$$

3.3.5 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LAS FIJACIONES OCULARES

Un programa similar al anterior calculó la frecuencia media de la descarga neuronal y la posición del ojo a partir de

fijaciones oculares seleccionadas manualmente mediante cursores. Para ello los cursores se colocaron 300 ms después del movimiento precedente, para evitar la caída exponencial de la frecuencia de descarga que tiene lugar durante este periodo. A partir de estos valores el programa representó la frecuencia media frente a la posición del ojo, calculó la recta de regresión, la ecuación de la recta, el coeficiente de regresión y los límites de confianza. Cuando interesó, se diferenciaron distintos periodos en función del estado de alerta del animal, lo que se realizó a partir del número de movimientos sacádicos por segundo, calculado en intervalos de 5 minutos.

Para el análisis de la variabilidad en la frecuencia de descarga de la neurona durante una posición ocular dada, el programa calculó el intervalo medio de tiempo y la desviación típica entre los potenciales de acción para 50 fijaciones. Posteriormente se realizó la representación de la desviación típica frente al intervalo medio y se calculó la ecuación de la recta, el coeficiente de regresión y los límites de confianza. Para comparar la variabilidad de la descarga para cada frecuencia se calculó el coeficiente de variación como la razón entre la desviación típica y la media.

3.3.6 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LA ESTIMULACION VESTIBULAR

La ganancia en frecuencia para la velocidad del ojo durante estimulación vestibular (r_v) se calculó como sigue. La ecuación de Robinson (1975, 1981) para una misma velocidad del ojo pero en

sentidos opuestos (Fig. 27) resulta:

para la posición 1,

$$FD1 = F_0 + k_v \cdot P_1 + r_v \cdot \dot{P}_1$$

para la posición 4,

$$FD4 = F_0 + k_v \cdot P_4 + r_v \cdot \dot{P}_4$$

siendo FD la frecuencia de descarga, F_0 la frecuencia umbral en la posición 0° y k_v y r_v las constantes de ganancia para la posición (P) y la velocidad (\dot{P}) del ojo durante estimulación vestibular. P y \dot{P} toman valores positivos cuando el ojo se desplaza en la dirección de activación de la neurona y negativos cuando lo hace en la dirección de inactivación.

Si,

$$P_1 = P_4, \text{ y } \dot{P}_1 = -\dot{P}_4$$

entonces,

$$r_v = (FD1 - FD4) / 2 \cdot \dot{P}$$

La constante de ganancia para la posición del ojo se calculó a partir de las mismas ecuaciones. Como para la posición 3, $P_3 = 0$, resulta

$$FD3 = F_0 + k_v \cdot P_3$$

entonces,

$$FD1 - FD3 = k_v \cdot (P_1 - P_3) + r_v \cdot \dot{P}_1$$

y,

$$k_v = (FD1 - FD3 - r_v \cdot \dot{P}_1) / (P_1 - P_3)$$

A partir de estos valores se representaron los valores de k_v y r_v frente a la frecuencia de estimulación sinusoidal, y se calcularon los parámetros estadísticos del ajuste de regresión.

La diferencia de fase, adelanto o retraso, se calculó a

partir del tiempo transcurrido entre P2 y P3 (Fig. 27). Los valores obtenidos se representaron frente a la frecuencia de estimulación como en el caso anterior.

La constante de tiempo de cada neurona se calculó a partir de la ecuación (Skavensky y Robinson, 1973):

$$T_v = r_v / k_v$$

3.3.7 ANALISIS CUANTITATIVO DE LA ACTIVIDAD NEURONAL DURANTE LA RETRACCION OCULAR

Para el análisis cuantitativo de la actividad neuronal durante la retracción del ojo se realizó un promedio de la actividad neuronal, sincronizado por la señal que produjo la electroválvula durante la liberación del soplo de aire. Para ello se transformó cada potencial de acción producido por la neurona en un pulso cuadrado de 1 ms de duración y 1 v de amplitud (para evitar la variabilidad en la forma de los potenciales). El promedio se realizó durante 100 soplos de aire y al final se multiplicó la señal resultante por 100, obteniéndose el histograma peri-estímulo para todas las neuronas registradas.

Igualmente se realizó un promedio a partir del mismo sincronizador de la posición del ojo en horizontal, en vertical y de la retracción para obtener valores medios de latencia y amplitud de cada señal frente al soplo de aire. Por último, para estudiar la frecuencia de disparo de las neuronas registradas durante la aplicación del soplo de aire se calcularon los intervalos inter-potenciales durante el brote y se representaron frente a la velocidad máxima del ojo durante la retracción.

4. RESULTADOS

4.1 SISTEMA MOTOR

4.1.1 MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL

4.1.1.1 Localización y reconocimiento del núcleo

El núcleo del motor ocular externo principal se localizó (vease sección 3.1.4) a una profundidad de 18-19 mm desde la superficie del cerebelo, 1 mm por debajo del suelo del IV ventrículo y 1,5 mm lateral a la línea media. Esta zona coincidió con las coordenadas estereotáxicas lateral 1.5 mm y posterior 6 mm del atlas de Berman (1968). En la figura 5A y B se muestra la localización anatómica del núcleo. Una vez introducida la micropipeta de registro en el núcleo se registraron potenciales de campo antidrómicos similares a los mostrados en la figura 5C.

4.1.1.1.1 Potencial de campo antidrómico

La estimulación eléctrica del nervio del VI par craneal produjo la activación antidrómica de las motoneuronas del motor ocular externo. Un perfil de los potenciales de campo antidrómico se registró a intervalos de 200 μ m desde la zona más ventral hacia la zona más dorsal del núcleo (Fig. 5B). El potencial de campo antidrómico consistió en una típica onda trifásica positiva-negativa-positiva en el centro del núcleo (Fig. 5C). Posiciones excéntricas del electrodo respecto al centro del núcleo mostraron una disminución en voltaje del pico negativo y un incremento de la segunda onda positiva. La latencia entre el comienzo de la estimulación eléctrica y el pico negativo decreció de dorsal a ventral (Fig. 5C y 6A), mientras que el voltaje del

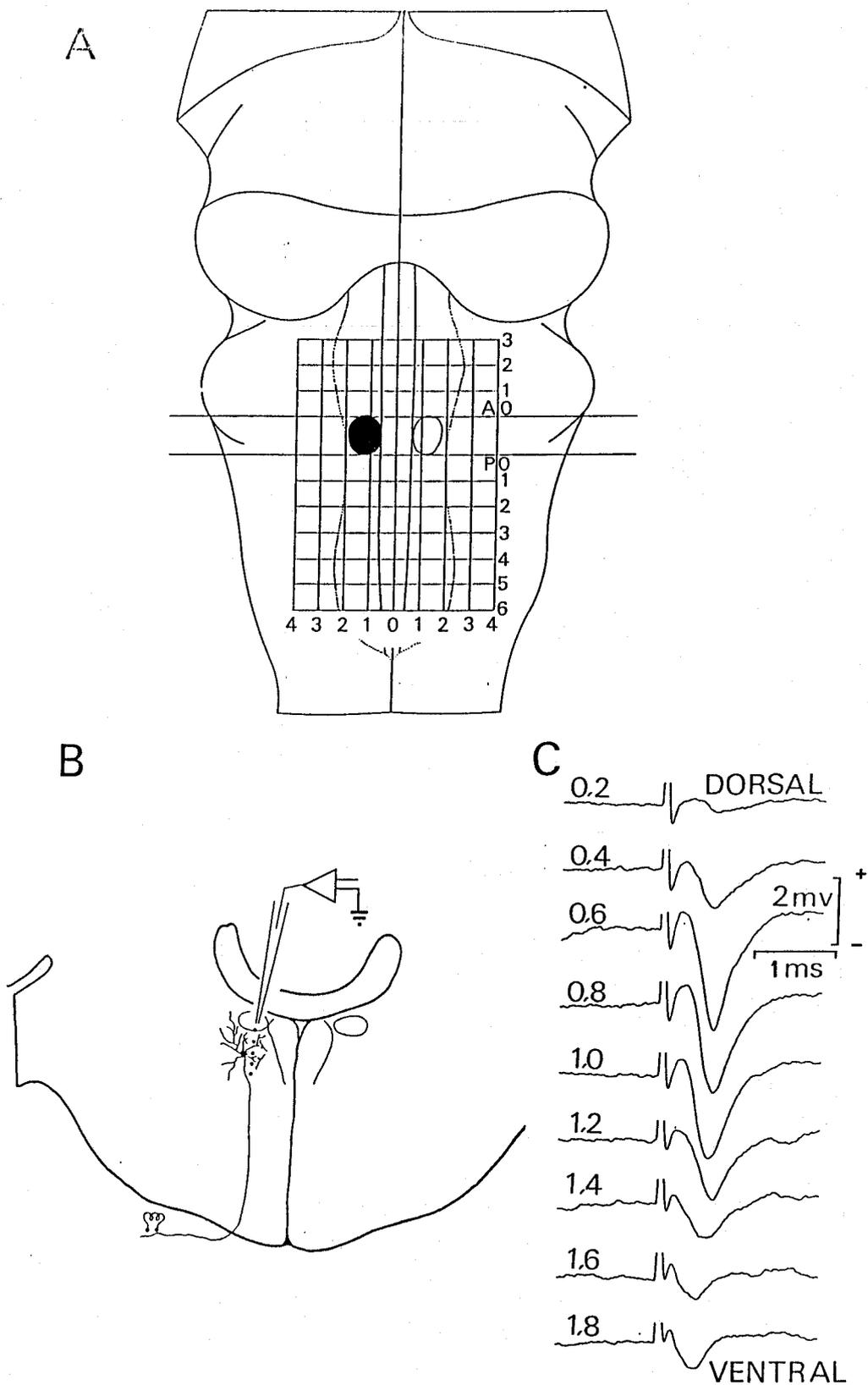


Figura 5. Localización del núcleo del motor ocular externo principal y potenciales de campo antidrómicos registrados en dicho núcleo tras la estimulación eléctrica del VI par craneal. A. Localización entre A0 y P0 en el mapa cartográfico de la zona de registro. B. Sección coronal entre A0 y P0 (posterior 6; Berman, 1968) mostrando la entrada del electrodo de registro y la situación de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal. C. Campos antidrómicos registrados cada 200 μ m comenzando a 1,8 mm y finalizando a 0,2 mm, tomando como 0,0 el suelo del IV ventrículo.

pico negativo fue máximo en el centro y disminuyó en los extremos. Esto sugirió, por otra parte, que la zona con mayor densidad de motoneuronas se encontró a 1 mm de profundidad respecto al suelo del IV ventrículo (Fig. 6B). Ambos valores se mantuvieron muy estables en el centro del núcleo (latencia: $0,68 \pm 0,12$ ms; voltaje: $4,85 \pm 0,24$ mV para estímulos 2 veces el umbral).

4.1.1.1.2 Identificación de las motoneuronas

La gran amplitud del potencial de campo antidrómico dificultó la identificación antidrómica de las motoneuronas localizadas en el centro del núcleo. Para conseguir un mejor aislamiento de los somas y una buena identificación antidrómica se utilizaron electrodos de alta impedancia (3 a 5 M Ω) y los procedimientos siguientes: i) se elevó la frecuencia de estimulación para inducir fatiga y acentuar el retraso en la invasión somato-dendrítica; ii) se incrementó y disminuyó la intensidad de la estimulación para obtener la mayor diferencia entre el potencial producido por la neurona y el producido por la población (Fig. 7A); iii) se varió la latencia entre el potencial de acción espontáneo producido por la neurona y la estimulación eléctrica del nervio para poner de manifiesto la diferencia de amplitud del campo antidrómico registrado antes y después de la colisión (Fig. 7B y C); y iv) se promedió la actividad registrada por el electrodo de estimulación del nervio, sincronizada por la actividad espontánea de la (supuesta) motoneurona (Fig 7D).

Los potenciales de acción registrados en el soma o cerca de

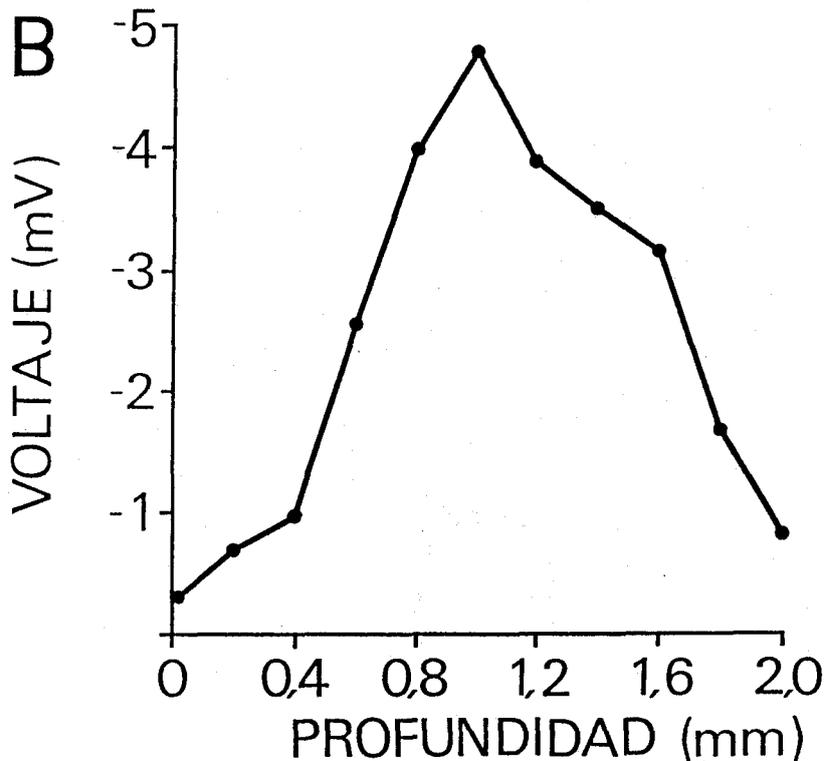
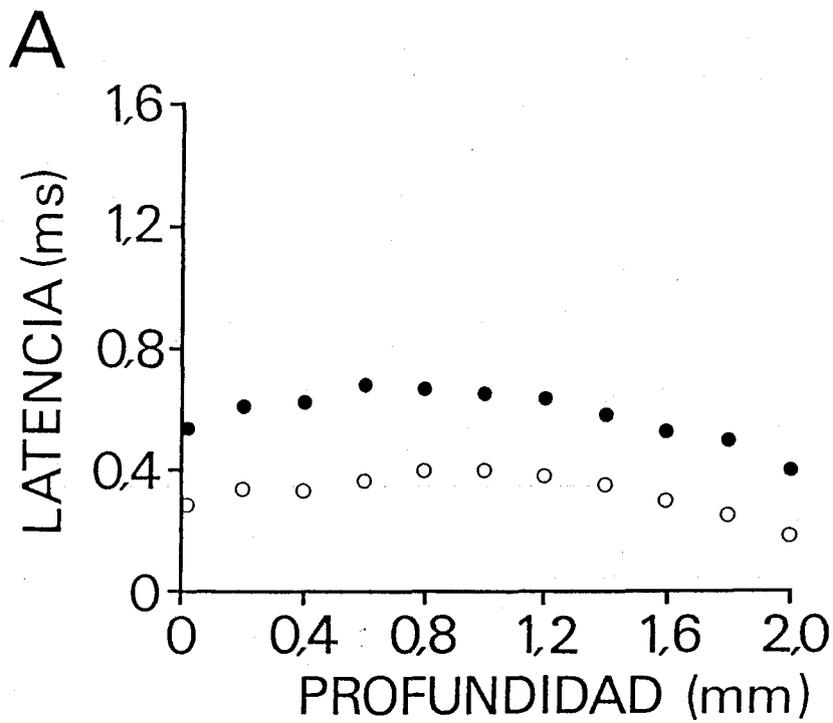


Figura 6. Gráficos mostrando la relación entre las latencias y el voltaje del campo antidrómico respecto a la profundidad del electrodo de registro. A. Latencia entre el comienzo del estímulo eléctrico del nervio del VI par craneal y el primer pico positivo (círculos vacíos) y el pico negativo (círculos rellenos) a distintas profundidades desde el suelo del cuarto ventrículo. B. Relación entre el voltaje máximo alcanzado por el campo antidrómico a distintas profundidades tomadas como en la anterior. Los valores se tomaron de 6 gatos distintos y la estimulación eléctrica fue siempre doble de la umbral.

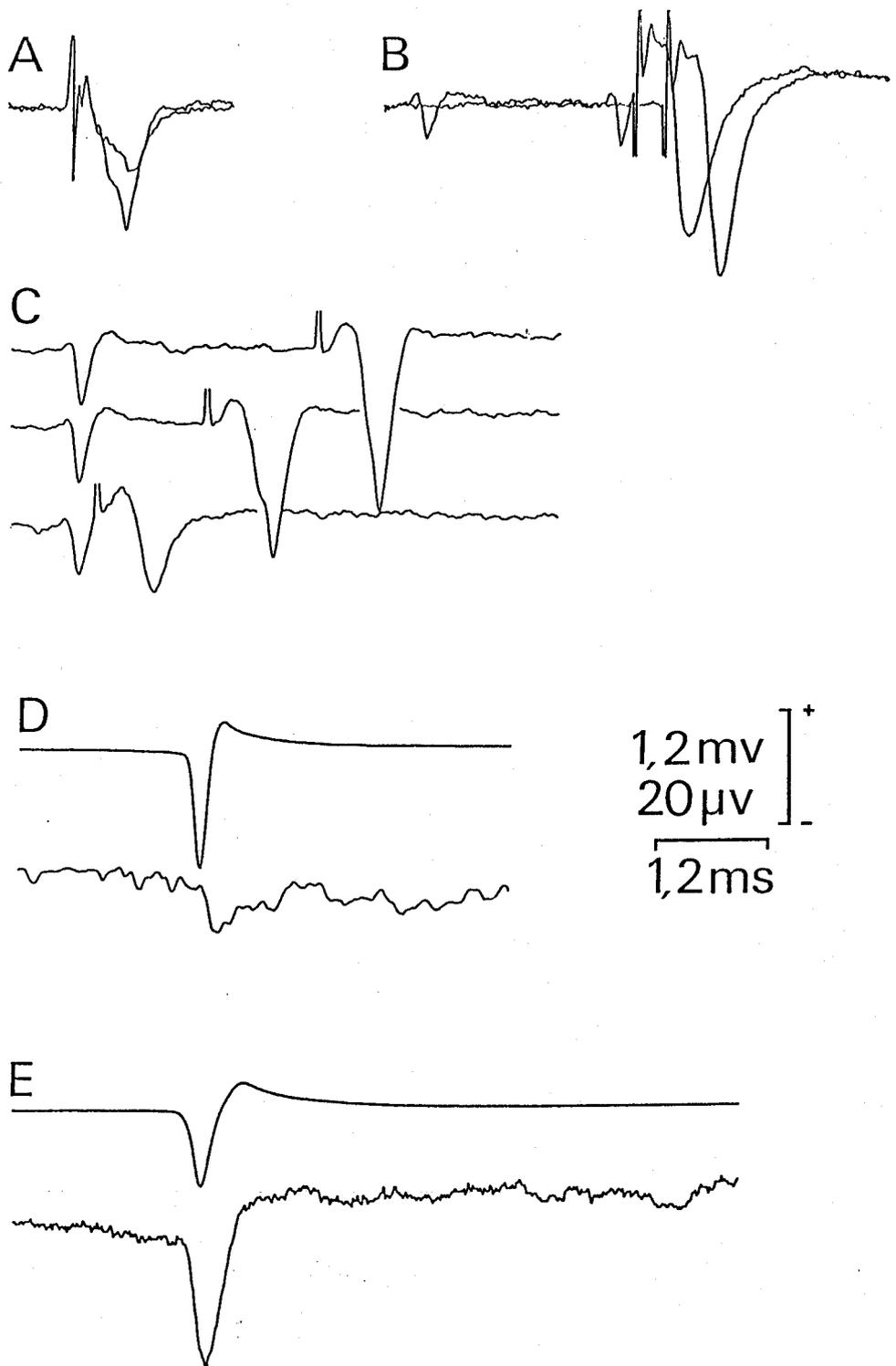


Figura 7. Ejemplos de activaciones antidrómicas, colisiones y promedios de campo llevados a cabo para la identificación de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal. A. Identificación antidrómica de una neurona incrementando la intensidad del estímulo desde valores subumbrales. B y C. Ejemplos del test de colisión aplicados sobre dos motoneuronas distintas. D. Promedio de campo obtenido sobre el nervio del motor ocular externo principal que fue sincronizado por la actividad de una motoneurona aislada. E. Promedio de campo registrado en el núcleo del motor ocular externo principal sincronizado por una motoneurona aislada en el mismo núcleo. La calibración de 1 mV pertenece al trazo superior en D y la de 2 mV al resto, a excepción de los trazos inferiores de D y E, a los que les corresponde 20 μ V. La calibración en tiempo de 1 ms es para A, B y C; y la de 2 ms para D y E.

éste mostraron típicamente una forma trifásica (positiva, negativa y positiva) o bifásica (negativa y positiva). La duración media de estas espigas fue de $0,65 \pm 0,23$ ms y su respuesta se detectó a lo largo de ± 50 μ m desde el punto de máxima amplitud. La variabilidad de la latencia antidrómica fue menor de 0,1 ms para frecuencias de estimulación por encima de 100 Hz. Las latencias medias obtenidas al primero, segundo y tercer componente, desde el comienzo de la estimulación eléctrica del nervio, fueron de $0,36 \pm 0,12$; $0,69 \pm 0,09$; y $1,12 \pm 0,08$ ms, respectivamente, para una población de 54 motoneuronas.

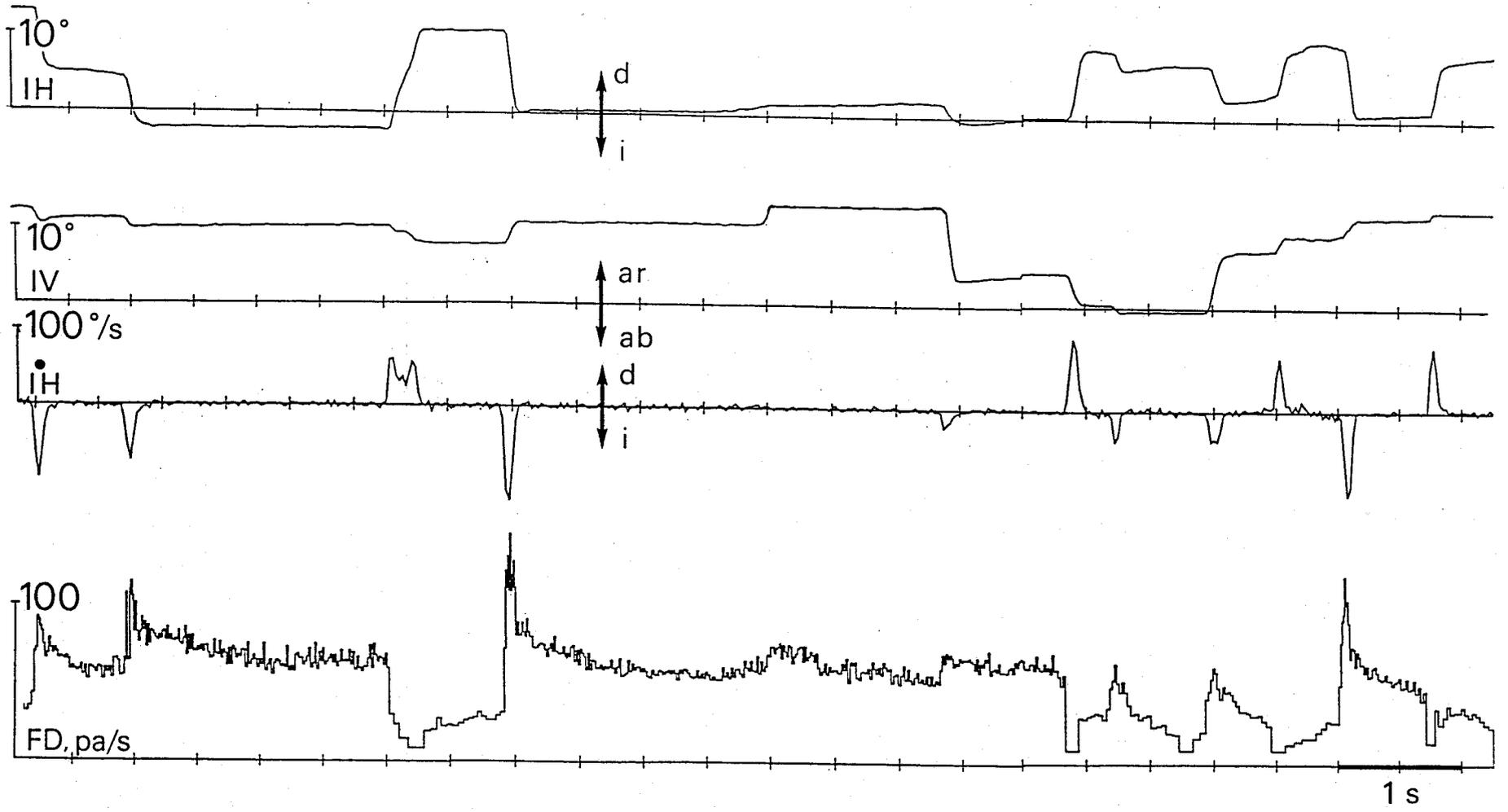
A partir de estas latencias, de la latencia al primer pico positivo del potencial de campo antidrómico, de los promedios realizados sobre el electrodo de estimulación y de la longitud del nervio entre el electrodo de registro y el de estimulación, se calculó una velocidad media de conducción para el nervio del VI par craneal de $43,7 \pm 10,2$ m/s.

4.1.1.2 Comportamiento de las motoneuronas

4.1.1.2.1 Durante fijaciones

Las motoneuronas del motor ocular externo principal mostraron una frecuencia de descarga proporcional a la posición horizontal del ojo (Fig. 8), que disminuyó ligeramente para fijaciones superiores a 1 s y que dependió del nivel de alerta del animal. El rango de frecuencia fue de 50-250 espigas/s, con una variabilidad en la frecuencia instantánea del 3 al 15%, siendo ésta máxima durante las fijaciones excéntricas en la dirección de inactivación y mínima en posiciones centrales del

Figura 8. Actividad de una motoneurona del núcleo del motor ocular externo principal izquierdo durante movimientos oculares espontáneos en el gato despierto. Obsérvense los brotes de potenciales de acción coincidiendo con los picos de velocidad ocular hacia la izquierda, la caída exponencial de la frecuencia de descarga después de cada brote y el mantenimiento de la frecuencia durante las fijaciones. Abreviaturas: Posición ocular Horizontal (PH); Posición ocular Vertical (PV); Velocidad ocular Horizontal (PH); Frecuencia instantánea de Disparo (FD); Derecha (D); Izquierda (I); Arriba (Ar); Abajo (Ab); potenciales de acción/segundos (pa/s).



ojo. Así mismo, dicha variabilidad se incrementó con la disminución del estado de alerta.

En general, todas las motoneuronas estudiadas mostraron histéresis en su frecuencia de descarga, la cual fue más alta después de movimientos sacádicos en la dirección de activación que de inactivación.

El valor medio de posición umbral a partir del cual las motoneuronas comenzaron a descargar fue de $3 \pm 3,6^\circ$ desviado hacia la dirección de inactivación, y el de la ganancia para la posición (k) fue de $7,9 \pm 3,4$ espigas/s/ $^\circ$.

A partir de estos datos y los obtenidos por Delgado-García y col. (1986a), y asumiendo que los trenes de potenciales de acción producidos por cada motoneurona son estadísticamente independientes y comienzan al azar, se realizó una simulación por ordenador cuyo fin fue establecer la hipótesis de que el temblor ocular en el plano horizontal es producto de la propia señal producida en el motor ocular externo principal. Para ello se siguieron los pasos siguientes: i) se calculó el número de motoneuronas activas para una posición dada del ojo, a partir de la integración numérica de la distribución de umbrales entre el margen derecho de la distribución y el valor de la posición del ojo; ii) se tomó al azar el valor umbral para cada motoneurona dentro del rango seleccionado; iii) se asignó un factor de ganancia (FG) para la posición elegida a cada neurona reclutada, según la ecuación:

$$FG = 9,08 + 0,32 * \text{Umbral}$$

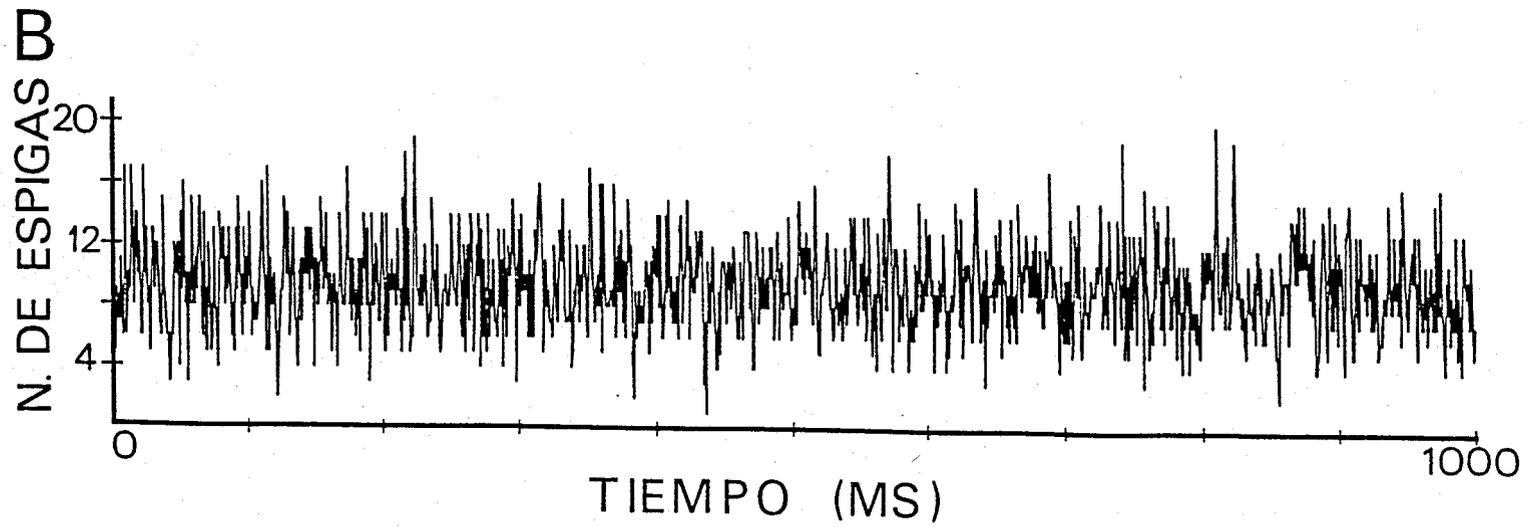
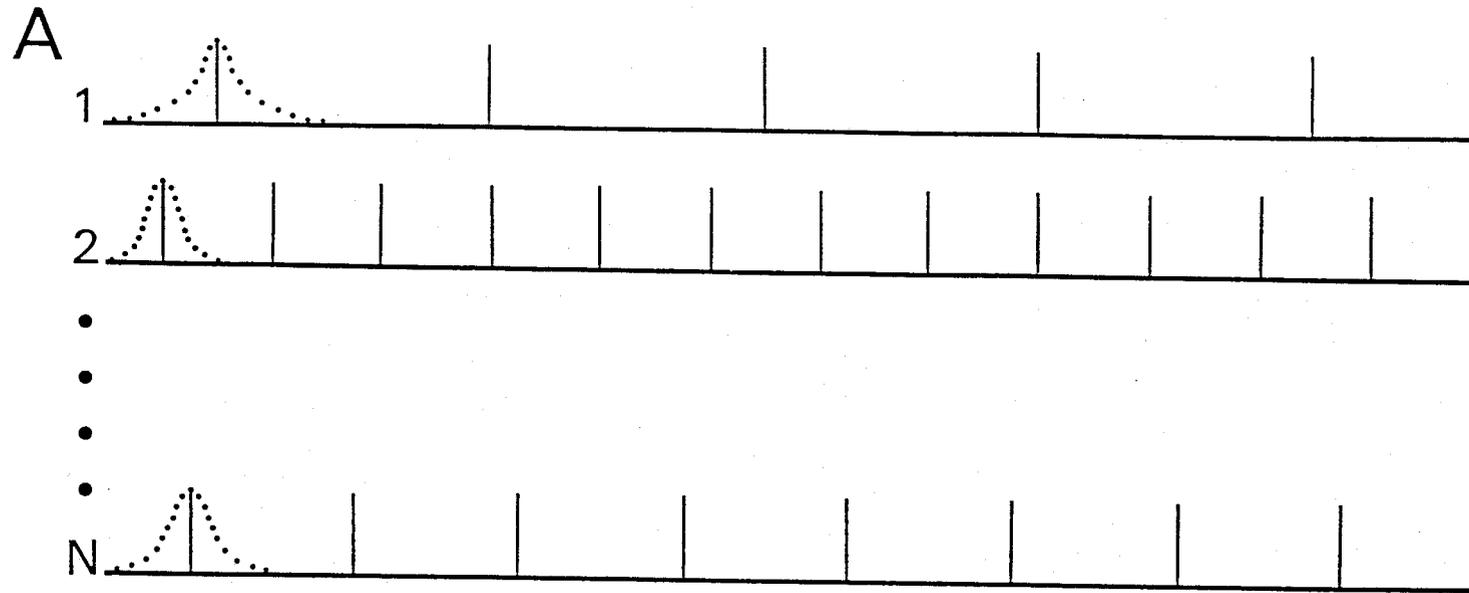
tomada de los datos experimentales; iv) se calculó el

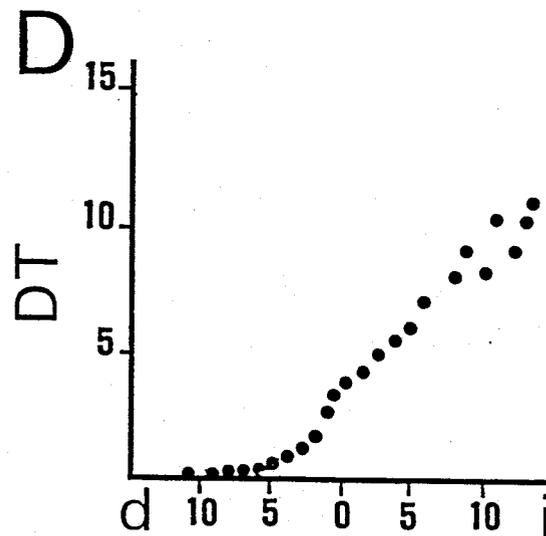
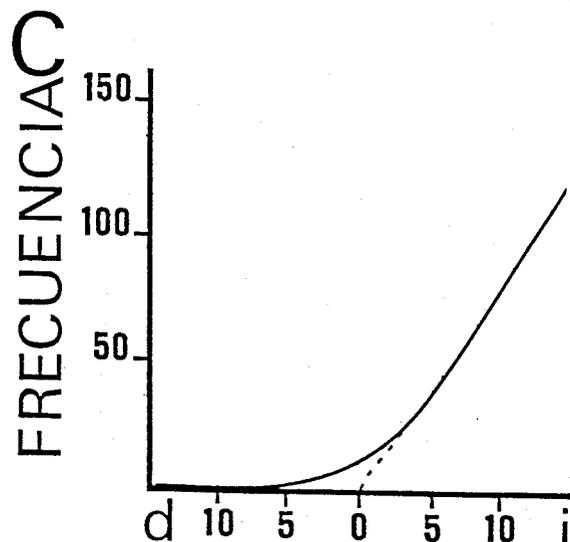
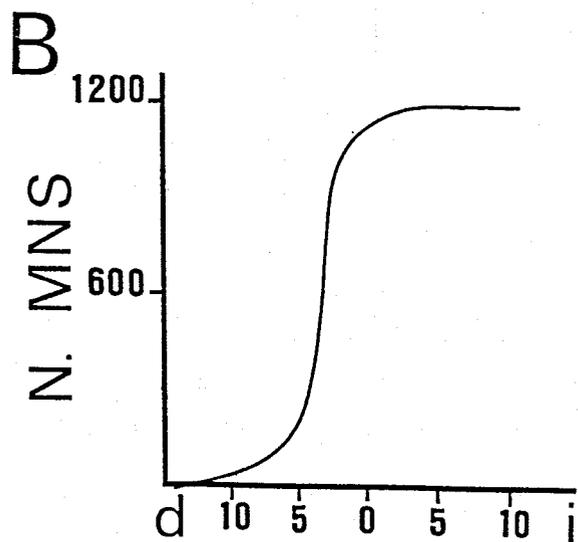
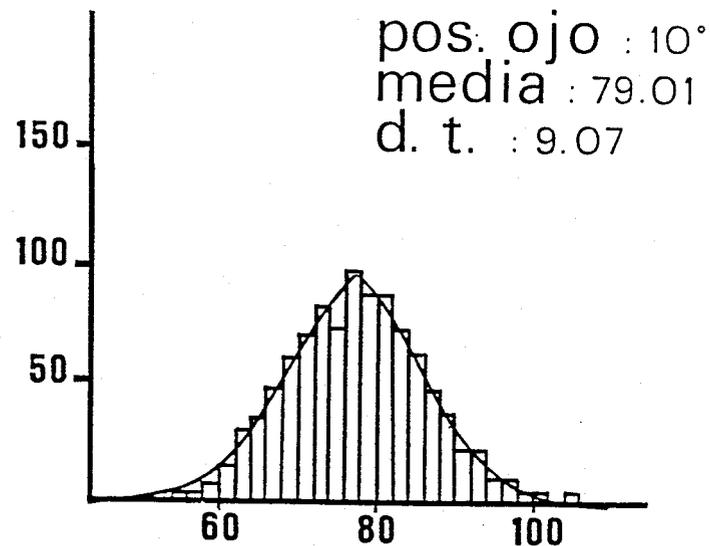
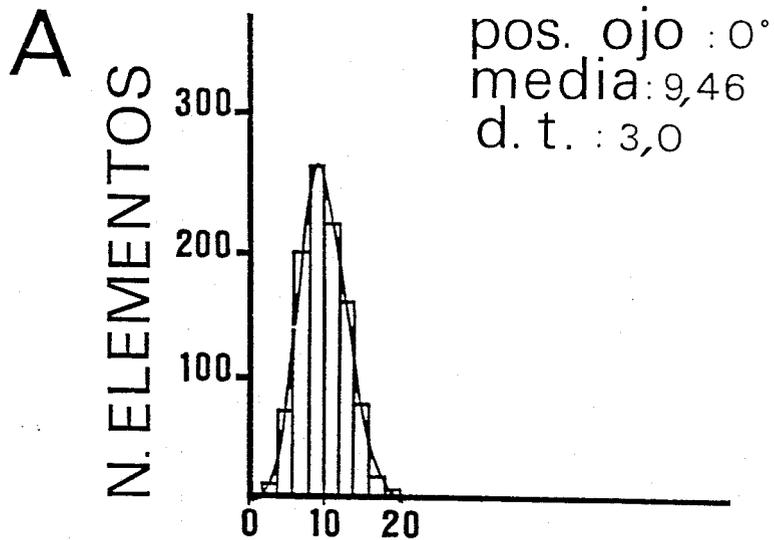
intervalo entre potenciales producido por la motoneurona y se varió al azar según una distribución normal (Gómez y col., 1986); v) se simuló la tasa de descarga para cada motoneurona durante 1 s; vi) se calculó la salida del nervio del VI par craneal como suma de la tasa de descarga de todas las motoneuronas activas para el rango oculomotor del gato ($\pm 20^\circ$); vii) se calculó el espectro de frecuencias contenido en la señal generada; y viii) se obtuvo la frecuencia total para cada posición del ojo simulada.

La figura 9 muestra un ejemplo del cálculo y de la salida total del nervio del motor ocular externo principal para una posición de 0° donde el número de potenciales por milisegundo varió entre 1 y 20. La función de densidad de probabilidad para las posiciones 0 y 10° (Fig. 10A) se distribuyó como una función de Poisson (χ^2 , $p \leq 0,05$). La frecuencia media de descarga del nervio mostró ser lineal cuando se representó frente a la posición del ojo (Fig. 10C) en todo el rango oculomotor homolateral y exponencial en el contralateral, aunque este último se hizo lineal al sustraerle el componente simétrico de la salida del nervio del III par craneal, es decir, al considerar la doble inervación del ojo en el plano horizontal. La desviación típica presentó el mismo comportamiento que la frecuencia media al ser representada frente a la posición del ojo (Fig. 10D), manteniéndose la razón entre la desviación típica y la media igual a 1 en todo el espectro.

Los espectros de frecuencia contenidos en la señal nerviosa (promedio de 50 simulaciones) de salida del motor ocular externo

Figura 10. Gráficos mostrando los resultados obtenidos a partir de la simulación de la población de motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal. A. Distribuciones de densidad de las frecuencias instantáneas en cada ms para las posiciones oculares de 0 y 10 ° en la dirección de activación de las motoneuronas. B. Número de motoneuronas activas necesarias para mantener el ojo en distintas posiciones. C. Frecuencia media alcanzada por las motoneuronas activas durante distintas posiciones oculares. D. Desviaciones típicas obtenidas para la media de las motoneuronas activas en función de la posición ocular.





POSICION DEL OJO (°)

para posiciones 0° y 10° se muestra en la figura 11A y C, respectivamente. Para la posición de 0° no aparecieron picos significativos como resultado de la simulación, pero para 10° apareció un pico significativo en la banda de 50 a 100 Hz, con un máximo en 70 Hz (aproximadamente la frecuencia media de disparo de las motoneuronas para esta posición)(Fig. 11C). Este resultado fue aún más significativo para posiciones más extremas. Los componentes en frecuencia para la posición del ojo se calcularon multiplicando los valores de frecuencia de la salida nerviosa por la función de transferencia de la mecánica ocular. La función de transferencia, se calculó como:

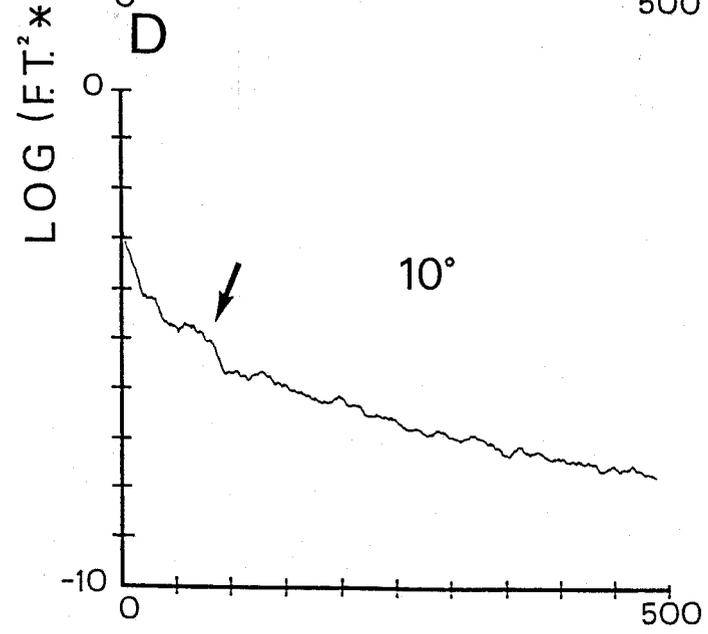
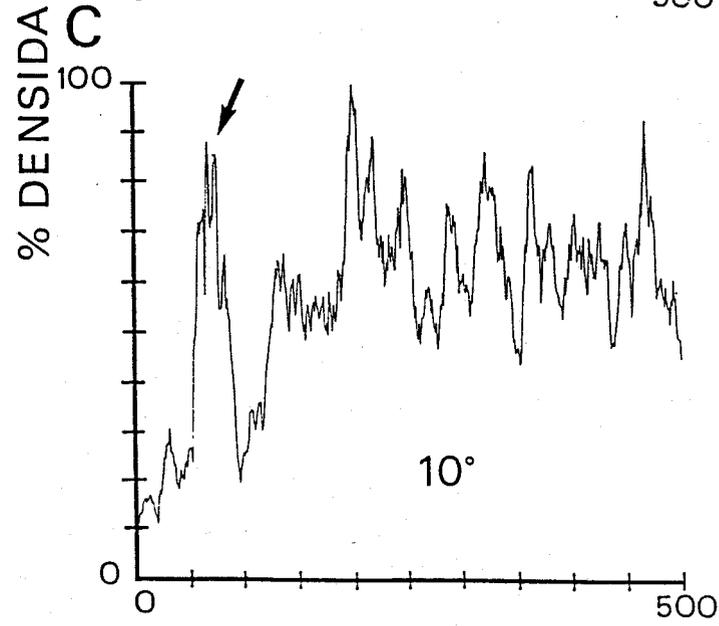
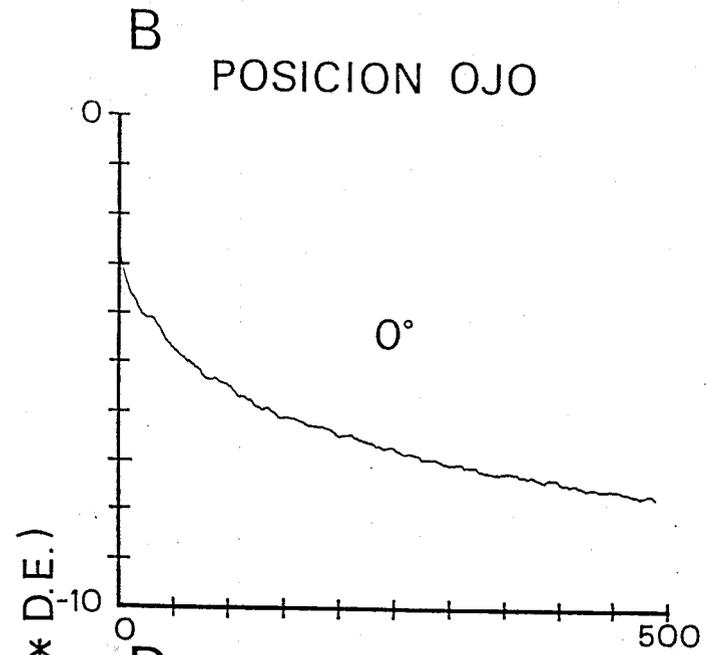
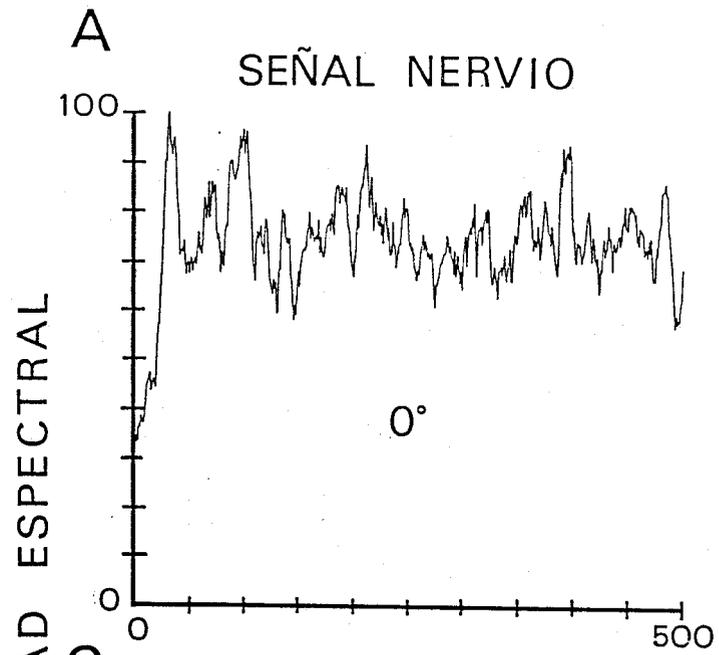
$$TF^2 = 1/((2 \cdot \pi \cdot f \cdot T1)^2 - (2 \cdot \pi \cdot f \cdot T2)^2)$$

donde las constantes de tiempo se calcularon como $T1=r/k$ (0,126 s) y $T2=m/k$ (0,005 s). El resultado de este procedimiento se representó en decibelios en la figura 11B y D para las posiciones 0 y 10°, respectivamente. El espectro de frecuencia para la posición del ojo decayó monótonicamente debido al filtrado de la mecánica ocular, pero el pico entre 50 y 100 Hz para la posición 10° permaneció patente.

4.1.1.2.2 Durante movimientos sacádicos

La frecuencia de disparo de las motoneuronas se incrementó bruscamente $8,8 \pm 3,0$ ms antes de los movimientos sacádicos en la dirección de activación y disminuyó $9,2 \pm 3,6$ ms antes del movimiento en la dirección de inactivación (Fig. 8). La frecuencia máxima alcanzada, simultánea en el tiempo con el pico de velocidad del movimiento ocular, decayó monótonicamente hasta

Figura 11. Resultados obtenidos tras aplicar el análisis espectral a la salida del nervio del núcleo del motor ocular externo principal durante fijaciones a 0 y 10° en la dirección de activación, antes y después de ser filtrada por la mecánica ocular. A y C. Densidad espectral de la salida del nervio para fijaciones oculares a 0 y 10°. B y D Componentes de frecuencia del movimiento ocular durante las mismas fijaciones. Las flechas indican los componentes significativos. FT²:Función de transferencia de la mecánica ocular. Valores en ordenadas para B y D expresados en decibelios.



FRECUENCIA (Hz)

la frecuencia correspondiente a la nueva posición que alcanzó el ojo tras el movimiento sacádico. El valor medio para la pendiente de la relación entre el pico de velocidad del movimiento sacádico y la frecuencia máxima de la motoneurona fue $rs = 1,15 \pm 0,33$ espigas/s/°/s.

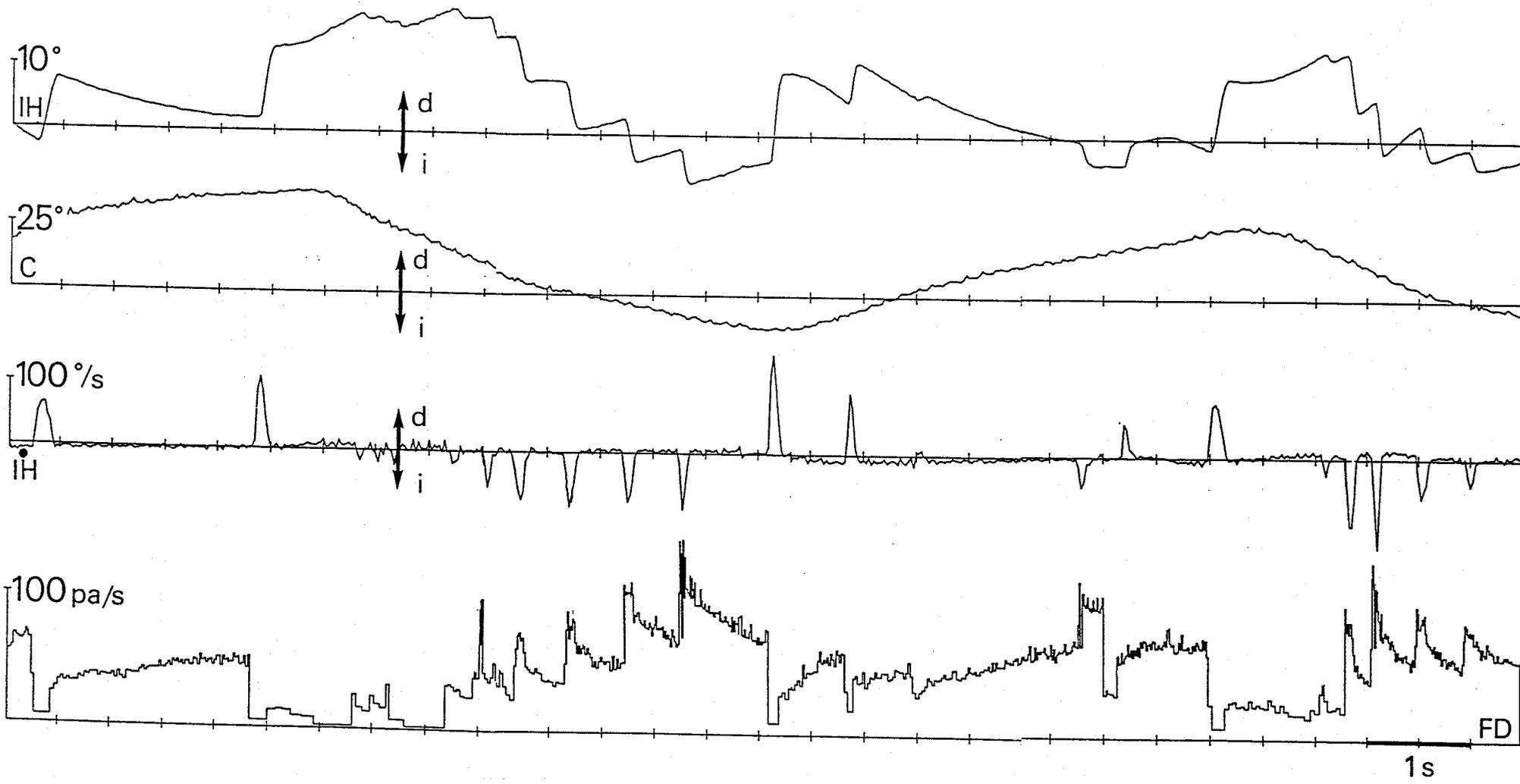
4.1.1.2.3 Durante estimulación vestibular

El comportamiento de una motoneurona del motor ocular externo principal durante estimulación vestibular se representa en la figura 12. Durante la fase lenta del reflejo la frecuencia de disparo de las motoneuronas se moduló inversamente a la posición de la cabeza con un retraso, independiente de la frecuencia de estimulación, de 170° y una sensibilidad a la velocidad (rv) de $1,27 \pm 0,42$ espigas/s/°/s. Cuando la velocidad de la cabeza fue máxima se sumaron, a la modulación sinusoidal de la frecuencia de descarga de la motoneurona, brotes de potenciales de acción con las mismas características que los producidos durante movimientos sacádicos ($r_{vs} = 1,12 \pm 0,44$ espigas/s/°/s), que dieron lugar a las fases rápidas del nistagmo vestibular. El número de fases rápidas producidas durante la estimulación vestibular dependió de la velocidad de la estimulación y del estado de alerta del animal.

4.1.1.2.4 Durante retracción

Algunas motoneuronas del motor ocular externo principal (10 %) mostraron actividad electrofisiológica durante movimientos de retracción ocular inducida por la estimulación del ojo

Figura 12. Comportamiento de una motoneurona del núcleo del motor ocular externo principal durante estimulación vestibular. De arriba abajo se muestran: movimientos del ojo izquierdo en el plano horizontal (IH); mesa (M); velocidad del ojo izquierdo (IH); y frecuencia de descarga de una motoneurona registrada en el lado izquierdo. D e I representan derecha e izquierda, respectivamente. Potenciales de acción/s: pa/s



homolateral con un soplo de aire. Dicha actividad consistió en un brote de potenciales de acción sumado a la frecuencia de disparo que presentó la motoneurona durante movimientos oculares espontáneos (Fig. 13). Los resultados cuantitativos de la actividad de estas motoneuronas se presentarán conjuntamente con los del motor ocular externo accesorio (Sección 4.1.2.2).

4.1.2 MOTOR OCULAR EXTERNO ACCESORIO

4.1.2.1 Localización y reconocimiento del núcleo

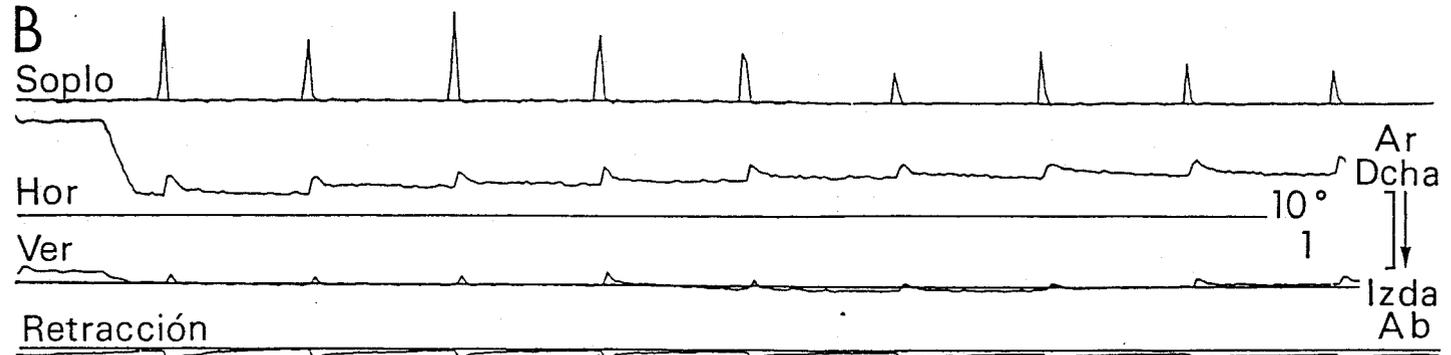
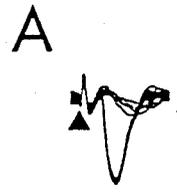
A partir de las coordenadas del motor ocular externo principal, se desplazó el electrodo de registro en pasos de 0,5 mm lateralmente hasta encontrar el motor ocular externo accesorio, en el cual se registró, tras la estimulación del nervio del VI par craneal, el potencial de campo antidrómico. El centro del núcleo, tomado como el lugar donde el potencial antidrómico tuvo mayor amplitud, se localizó entre 2 y 2,5 mm lateral, 2 mm por debajo y en el mismo plano coronal que el motor ocular externo principal.

4.1.2.1.1 Potencial de campo antidrómico

El potencial de campo antidrómico que se registró en el motor ocular externo accesorio fue muy parecido al registrado en el principal, con la diferencia significativa de que el tamaño del núcleo se estimó en 0,8 mm en profundidad.

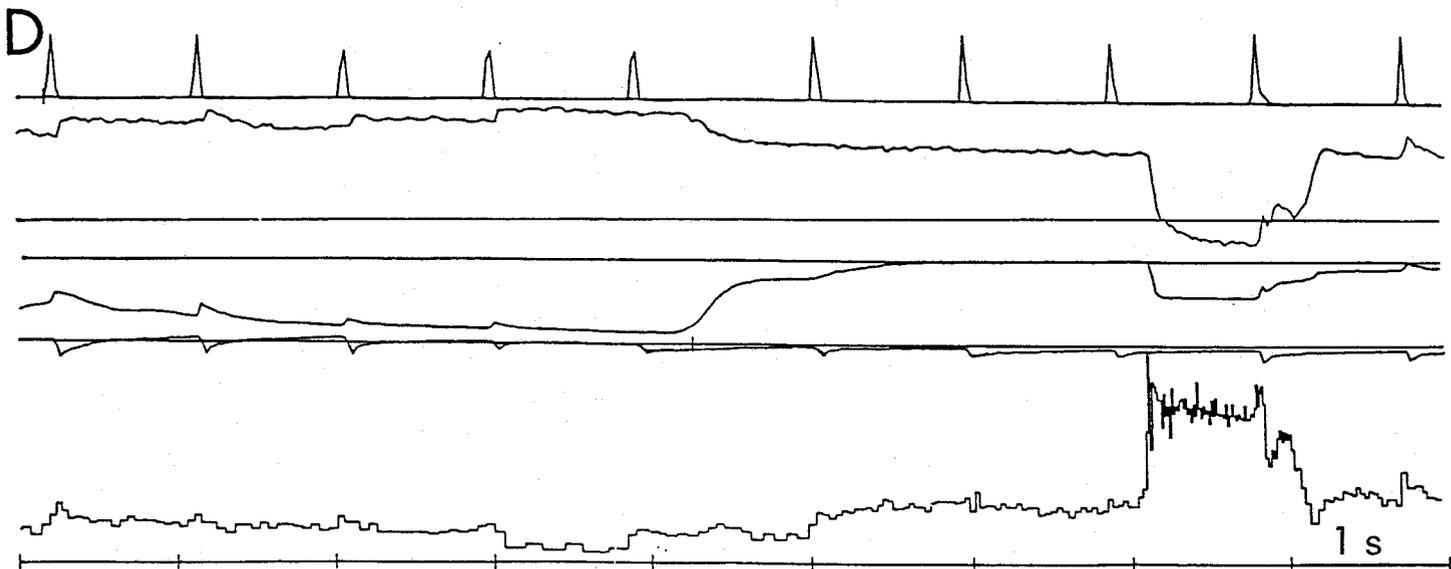
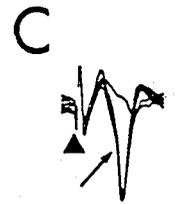
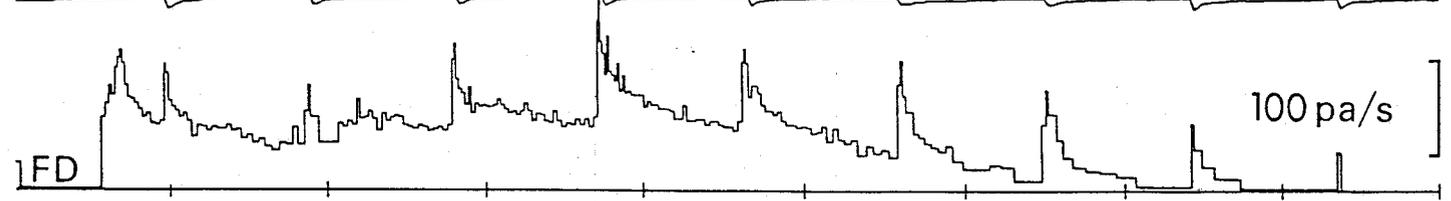
Además de por la estimulación antidrómica, dicho núcleo se reconoció porque pequeños soplos de aire dirigidos sobre el ojo homolateral produjeron un potencial de campo negativo bien

Figura 13. Comportamiento de dos motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal durante retracción ocular inducida y movimientos oculares espontáneos. A y C Activación antidrómica para el reconocimiento de las motoneuronas cuyo comportamiento se muestra en B y D respectivamente. La motoneurona ilustrada en B muestra un alto componente de retracción en su frecuencia de disparo, al contrario de la ejemplificada en D. Los triángulos negros muestran el comienzo de la estimulación eléctrica y las flechas la invasión antidrómica del segmento somatodendrítico de la neurona. FD representa la frecuencia de descarga instantánea en potenciales de acción (pa/s).



0,5 mV

1 ms



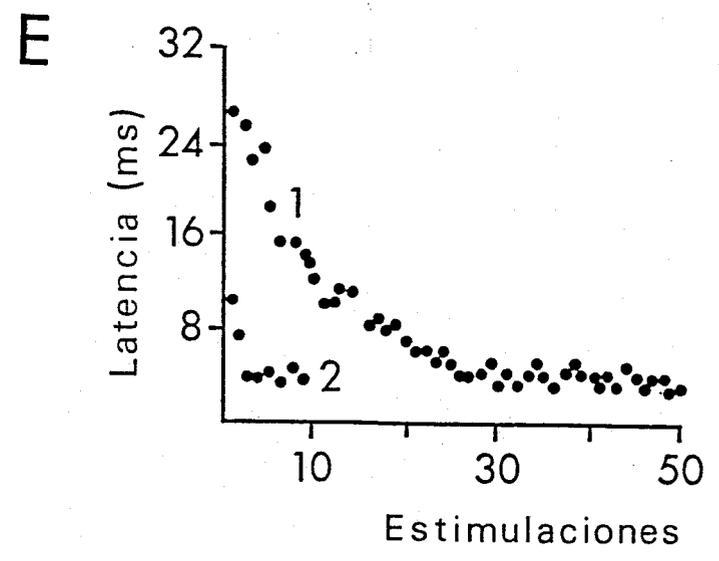
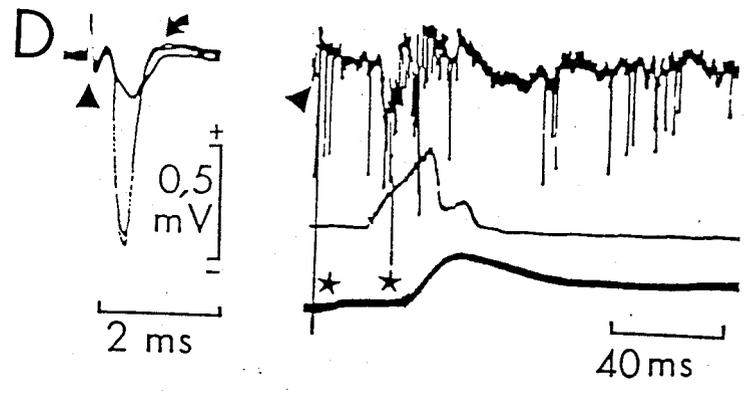
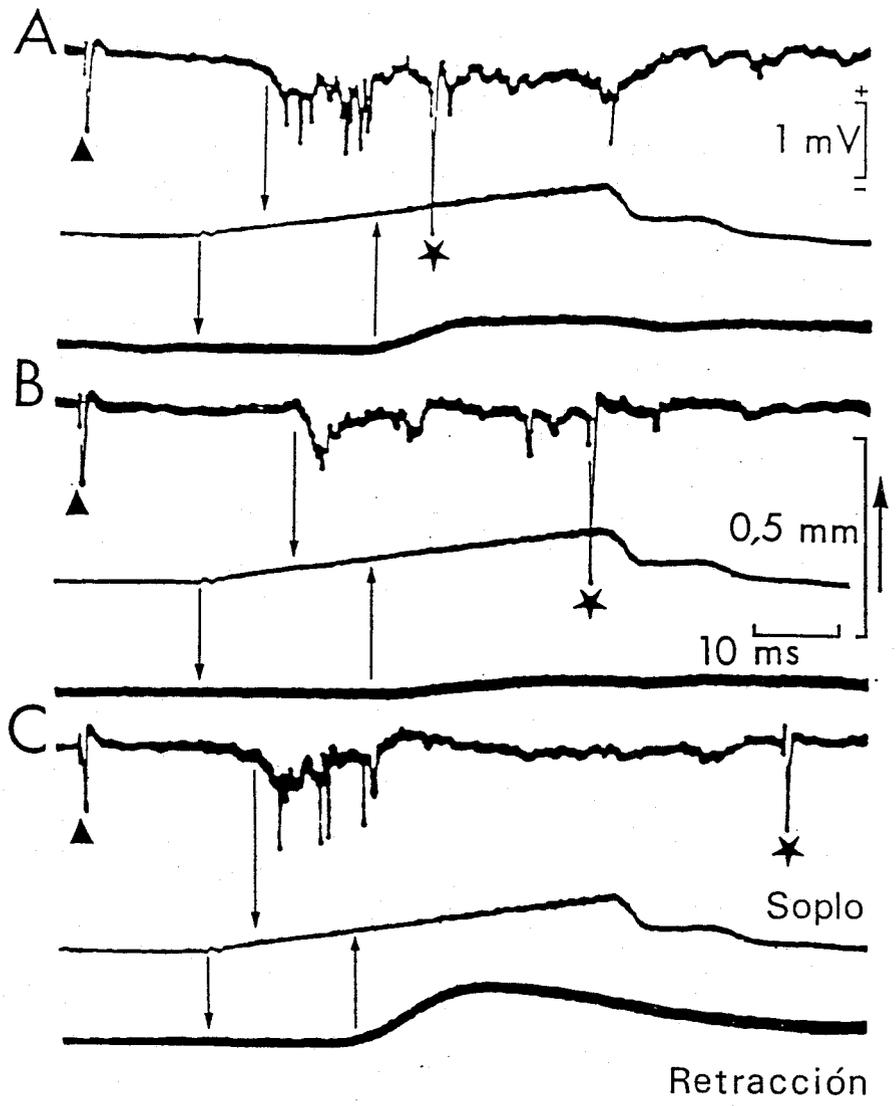
definido, seguido a veces por otro positivo más pequeño (Fig. 14A-D). Este potencial sináptico se registró en una amplia zona alrededor del núcleo y, en algunas ocasiones, cuando la duración del estímulo fue grande (10 a 100 ms), se produjeron potenciales sinápticos separados y sucesivos (Fig. 15D) que presentaron forma, amplitud y duración variables (Fig. 15B-C).

La latencia del potencial de campo sináptico producido por el soplo de aire disminuyó exponencialmente a lo largo de la primera sesión de registro hasta mantenerse en valores estables de 4 a 6 ms (Fig. 14E). Tras la segunda sesión de registro se mantuvo constante entre $4,05 \pm 0,42$ ms (rango = 3-6 ms, n = 150). Soplos de aire aplicados contralateralmente produjeron campos sinápticos de menor amplitud (40 % del homolateral) y más larga latencia ($6,21 \pm 0,81$ ms, rango = 5-9 ms, n = 25).

4.1.2.1.2 Identificación de las motoneuronas

Los potenciales de acción producidos por las motoneuronas mostraron la forma de una onda trifásica (positiva-negativa-positiva) o bifásica (negativa-positiva) (Figs. 14D, 15A, 16A y 17A). La latencia al primer pico positivo dió valores entre 0,2 y 0,45 ms por lo que la velocidad de conducción del nervio se estimó entre 26 y 60 m/s. El intervalo mínimo medio para la activación antidrómica por doble pulso fue de $1,7 \pm 0,13$ ms (Fig. 15A). La estimulación por soplo de aire facilitó la invasión antidrómica de las motoneuronas. Cuando la punta del electrodo se encontró muy cerca del soma dicha facilitación se registró como respuestas parciales de tipo

Figura 14. Características de los potenciales de campo antidrómicos y sinápticos registrados en el núcleo del motor ocular externo accesorio, producidos por la estimulación del nervio del VI par craneal y soplos de aire aplicados sobre la córnea. A-C. Potencial de campo antidrómico (triángulos negros) antes, durante y tras la estimulación por el soplo de aire (estrellas). D. Ejemplo de la actividad de la motoneurona, identificada antidrómicamente a la izquierda, durante el chorro de aire. Las flechas indican las latencias entre el comienzo del estímulo, el inicio de la actividad en el núcleo y el comienzo de la retracción ocular. E. Disminución de la latencia entre el chorro de aire y el potencial de campo producido por éste durante las dos primeras sesiones de registro.



dendrítico (Fig. 16). Este efecto se vió más claramente en los registros intracelulares (Fig. 17).

4.1.2.2 Comportamiento de las motoneuronas

4.1.2.2.1 Durante la retracción ocular

El soplo de aire indujo un movimiento complejo del ojo, que consistió en i) un movimiento pequeño de abducción seguido de adducción en el plano horizontal, resultando la adducción de mayor amplitud cuando la posición inicial del ojo era de abducción; ii) una elevación en el plano vertical; y iii) un movimiento de retracción del ojo en el plano antero-posterior, respectivamente (Figs. 18-20).

Las latencias entre el chorro de aire, la actividad de las motoneuronas y los diferentes componentes del movimiento del ojo se reflejan en la tabla II.

Tabla II. Latencias en ms entre el comienzo del soplo de aire, el comienzo de la actividad de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo accesorio homolateral y los distintos componentes del movimiento ocular producido también por el ojo homolateral.

	SOPLO DE AIRE	MOTONEURONAS
ABDUCCION	11,3 ± 1,3	6,2 ± 1,7
ADUCCION	19,5 ± 0,7	13,6 ± 0,9
ELEVACION	14,5 ± 1,1	13,1 ± 1,2
RETRACCION	11,8 ± 1,6	6,3 ± 1,5

Las motoneuronas respondieron con un brote de potenciales de

Figura 15. Ejemplo de la actividad de una motoneuronas del núcleo del motor ocular externo accesorio durante la retracción inducida. A. Activación antidrómica desde el nervio del VI par craneal; a la izquierda la estimulación fue cercana al umbral y a la derecha estímulos dobles a doble umbral para determinar el intervalo mínimo. B-D. Respuesta de la motoneurona a estímulos corneales de distinta duración. Los triángulos representan el comienzo del estímulo eléctrico.

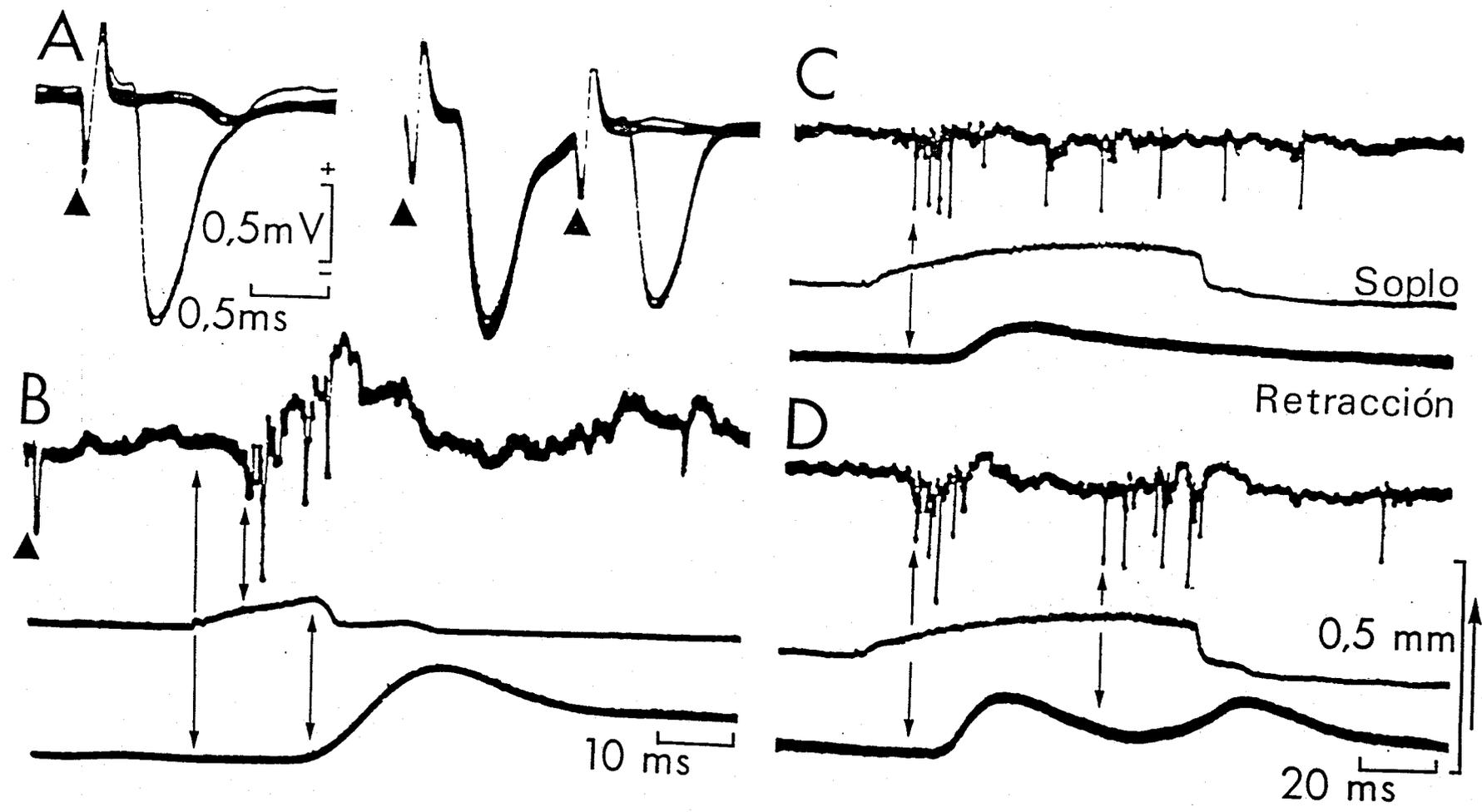


Figura 16. Modulación en amplitud de los potenciales sinápticos y unitarios durante la retracción ocular. A-B Activación antidrómica (triángulos) y sináptica (soplo de aire) de una motoneurona del núcleo del motor ocular externo accesorio. La respuesta todo-nada del potencial antidrómico se muestra en la figura intercalada en A con una mayor base de tiempo. El punto indica la aparición de una espiga rápida superpuesta sobre otra. C-D. Activaciones antidrómicas durante retracciones. Las flechas indican la facilitación de la invasión antidrómica en presencia del soplo de aire. Calibraciones: 5 ms para A y 10 ms para B-D.

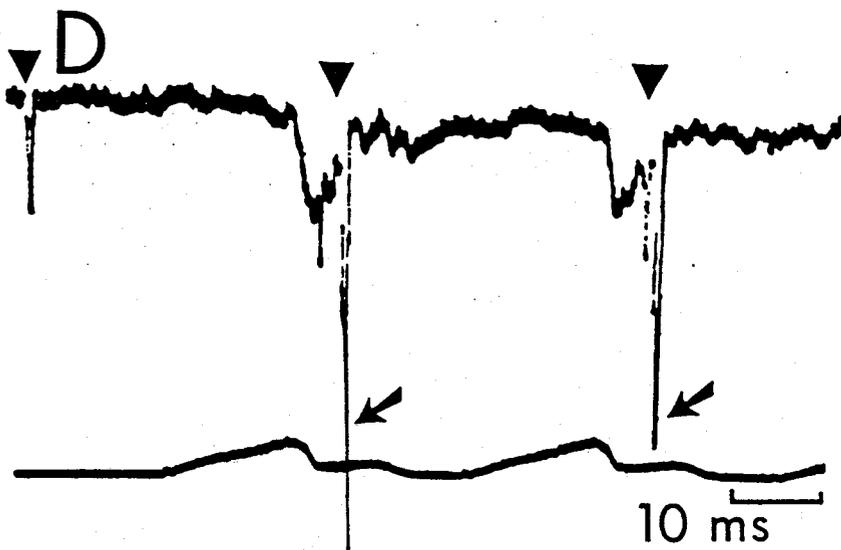
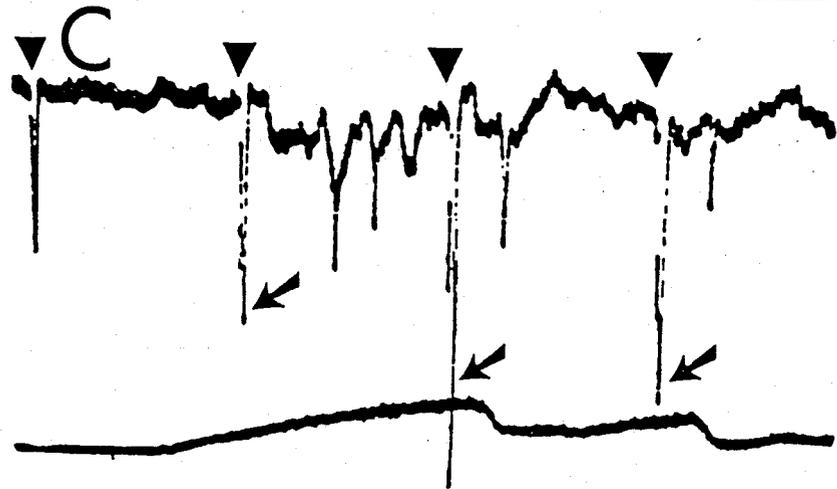
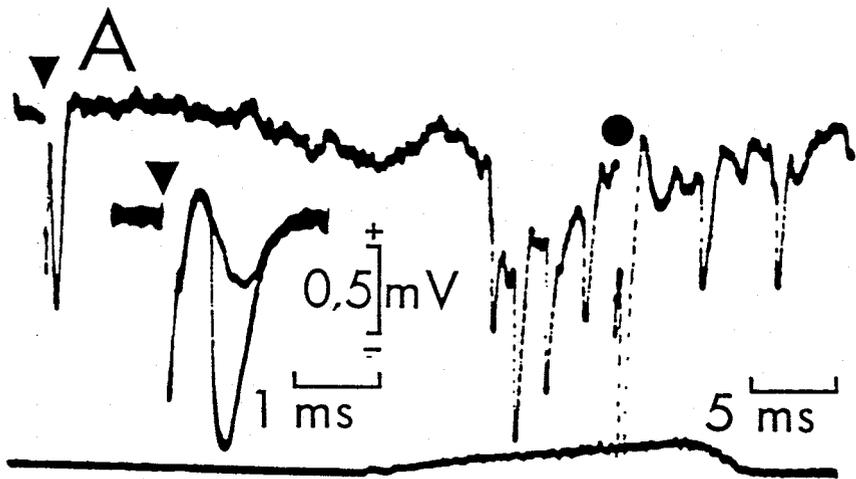
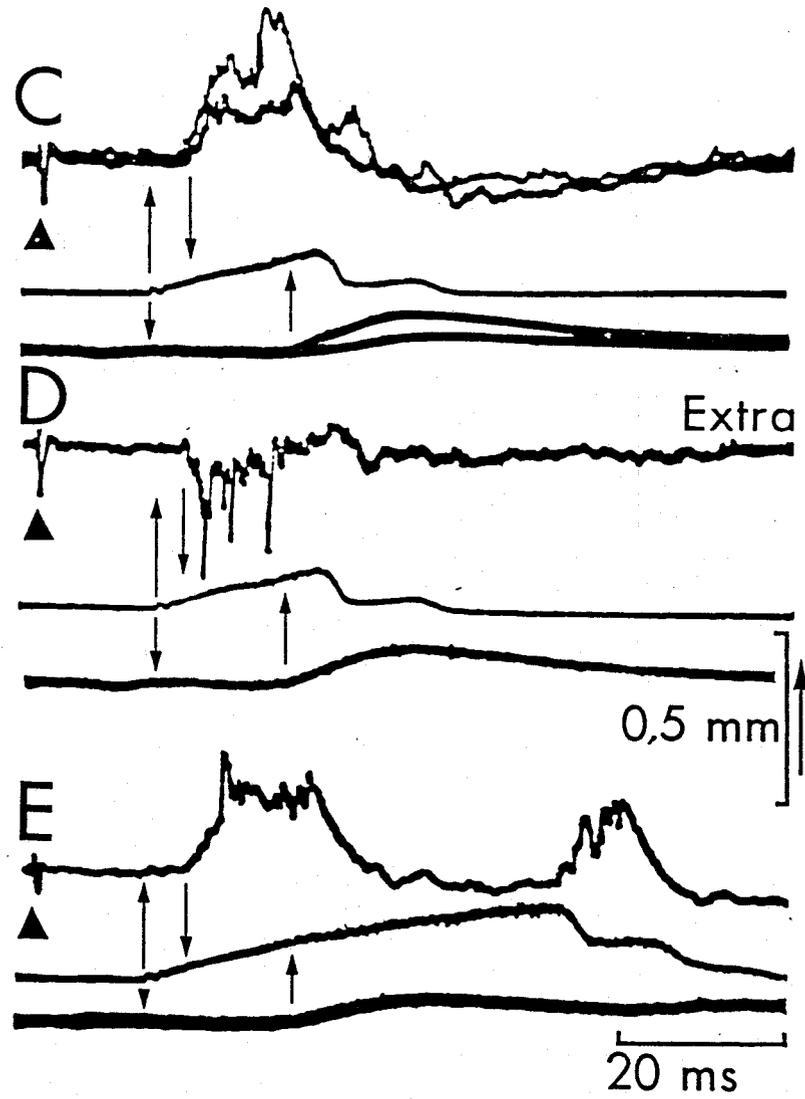
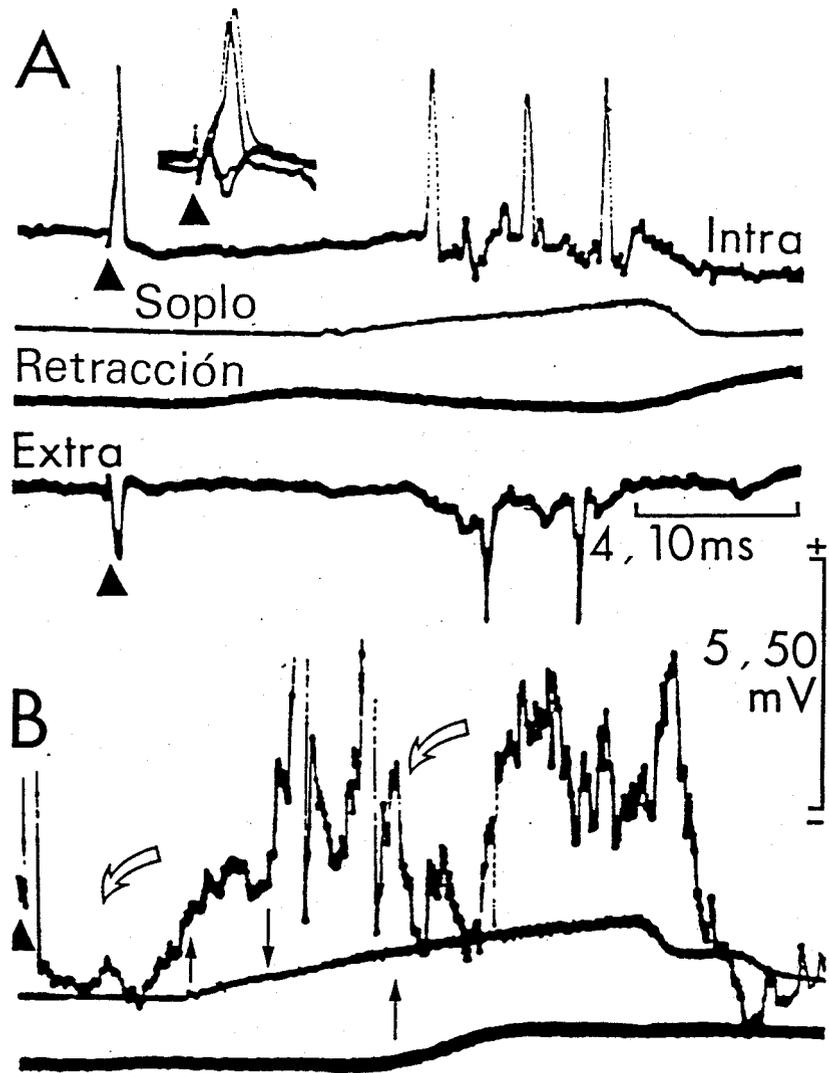


Figura 17. Registro intracelular de una motoneurona del núcleo del motor ocular externo accesorio durante retracción inducida. A. Activación sináptica y antidrómica. B. Registro amplificado en voltaje de la motoneurona mostrada en A. Nótese la hiperpolarización de la membrana tras la activación antidrómica y las respuestas de tipo dendrítico tras el potencial de acción producido por el soplo de aire. C-D. Registro intra- y extracelular de otra motoneurona. E. Registro intracelular de una motoneurona distinta durante una estimulación sostenida.



acción a la aplicación del estímulo de aire que alcanzó su máxima frecuencia en 800 espigas/s, aunque en ciertas situaciones se registraron hasta 1200 espigas/s probablemente debido a la existencia de los ya comentados potenciales dendríticos. La frecuencia máxima se alcanzó en los dos primeros potenciales de acción y decayó posteriormente (Figs. 18-20).

4.1.2.2.2 Durante otros movimientos oculares

Las motoneuronas del motor ocular externo accesorio no mostraron ningún tipo de actividad correlacionada con otros tipos de movimientos oculares y permanecieron silentes durante fijaciones, movimientos sacádicos y estimulación vestibular (Fig. 18B-C).

4.1.2.3 Análisis cuantitativo de la respuesta de las motoneuronas del motor ocular externo a la estimulación corneal

El promedio de 50 respuestas consecutivas de 3 motoneuronas del motor ocular externo accesorio y 3 del principal a la estimulación del ojo por una soplido de aire se muestra en la figura 20B. Este promedio diferenció la importancia de la entrada trigeminal que se produjo como consecuencia de la estimulación corneal sobre ambos grupos neuronales.

El registro promediado de la actividad dió una impresión falsa sobre la forma en que se estableció el brote de potenciales de acción, debido a que la respuesta en frecuencia se promedió tomando como sincronizador el soplo de aire y, por tanto, la variabilidad de la latencia en el comienzo del brote actuó como

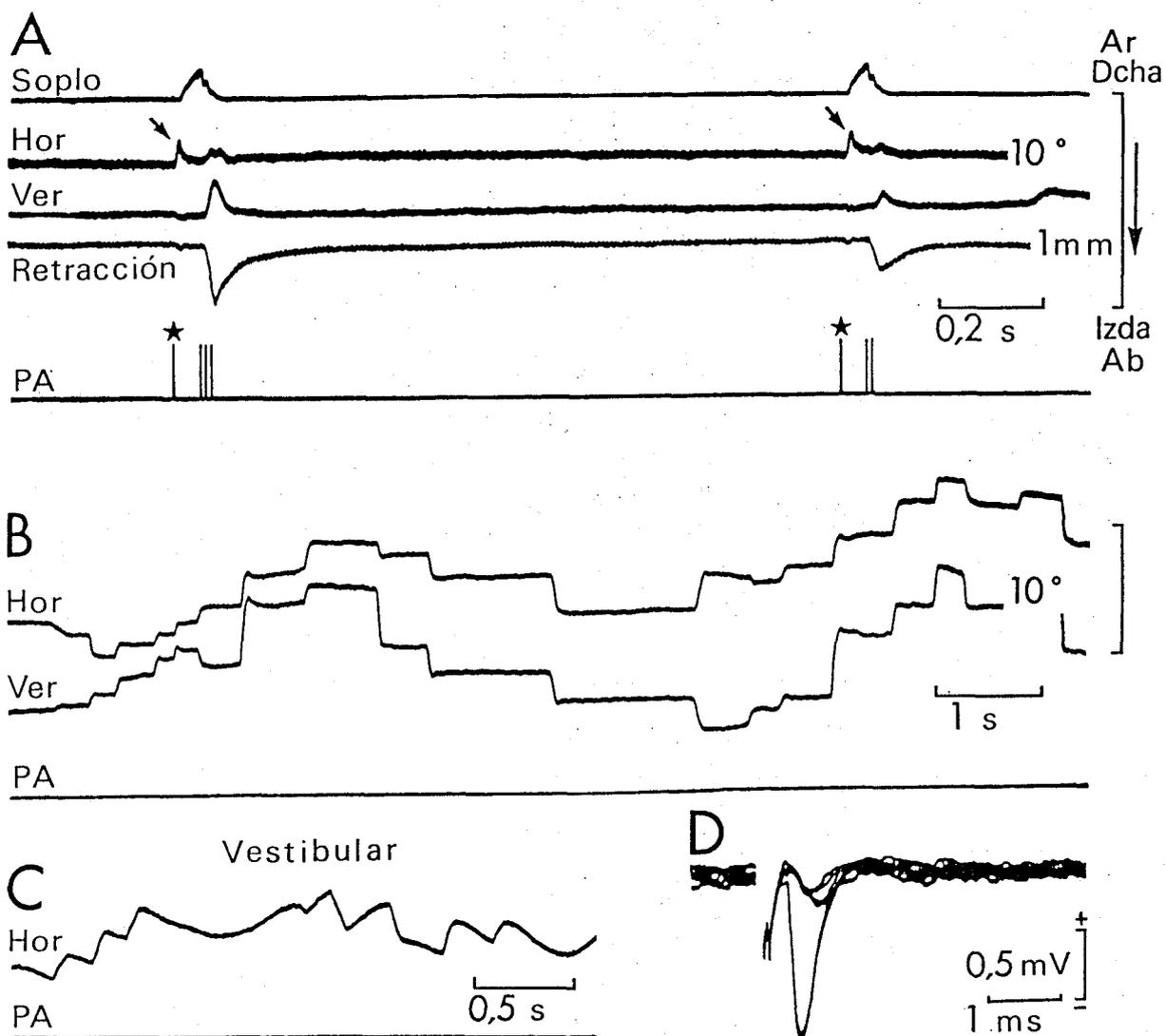


Figura 18. Comportamiento de una motoneurona identificada del núcleo del motor ocular externo accesorio durante retracción inducida, movimientos oculares espontáneos y estimulación vestibular. A. Respuesta a la estimulación corneal por soplos de aire. Las estrellas indican la activación antidrómica de la motoneurona desde el nervio del VI par craneal homolateral y las flechas la modificación de la trayectoria del ojo en el plano horizontal como consecuencia de la estimulación del nervio. B-C. La misma motoneurona no mostró actividad durante los movimientos oculares espontáneos (B) o inducidos vestibularmente (C). D. Activación antidrómica de la misma motoneurona. Abreviaturas: Hor, horizontal; Ver, vertical; PA, potenciales de acción; Ar, arriba; Ab, abajo. Las calibraciones se indican a la derecha de cada figura.

Figura 19. Detalle del comportamiento de una motoneurona durante la retracción. A-D. Registros de la actividad de la motoneurona durante estímulos sucesivos de duración (indicados en ms) e intensidad creciente. Las flechas sobre el primer potencial de acción (PA) producido indican la latencia respecto al inicio de la retracción. La flecha a la izquierda de la figura indica la dirección y magnitud (mm) de la retracción, así como las direcciones del componente horizontal (Hor), a la derecha (Dcha) e izquierda (Izda), y vertical (Ver), arriba (Ar) y abajo (Ab).

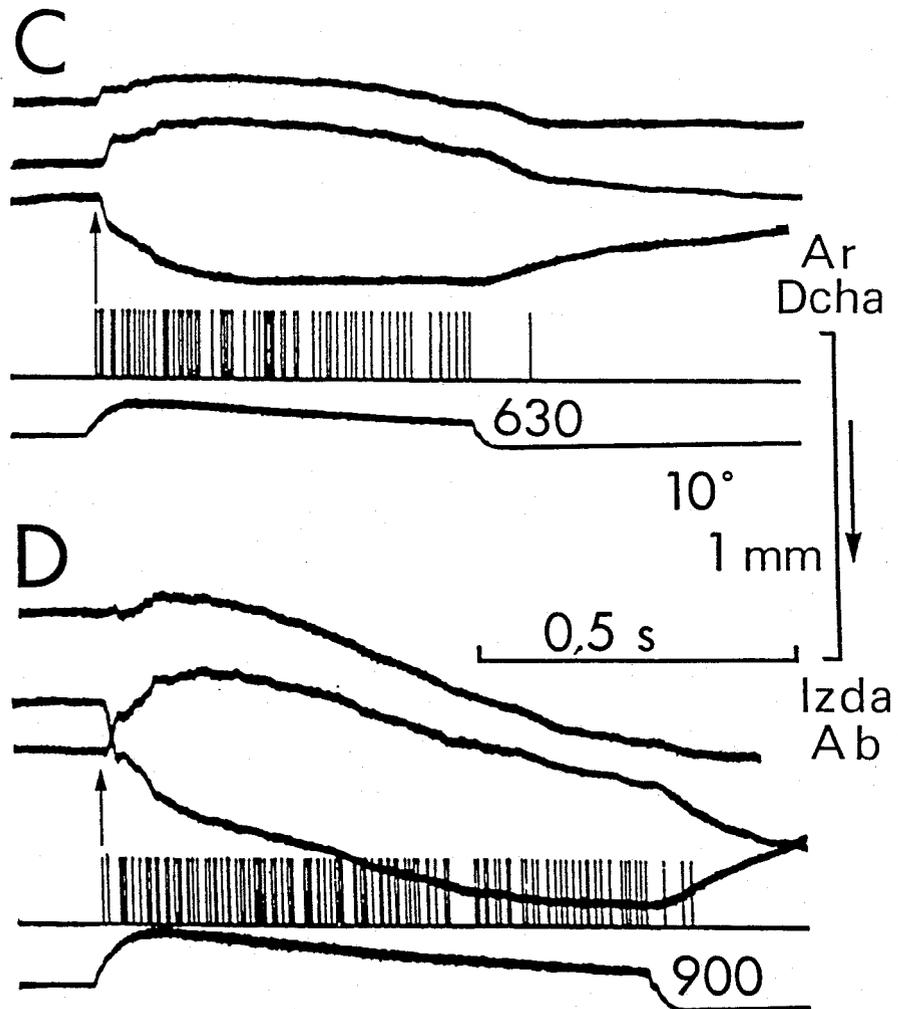
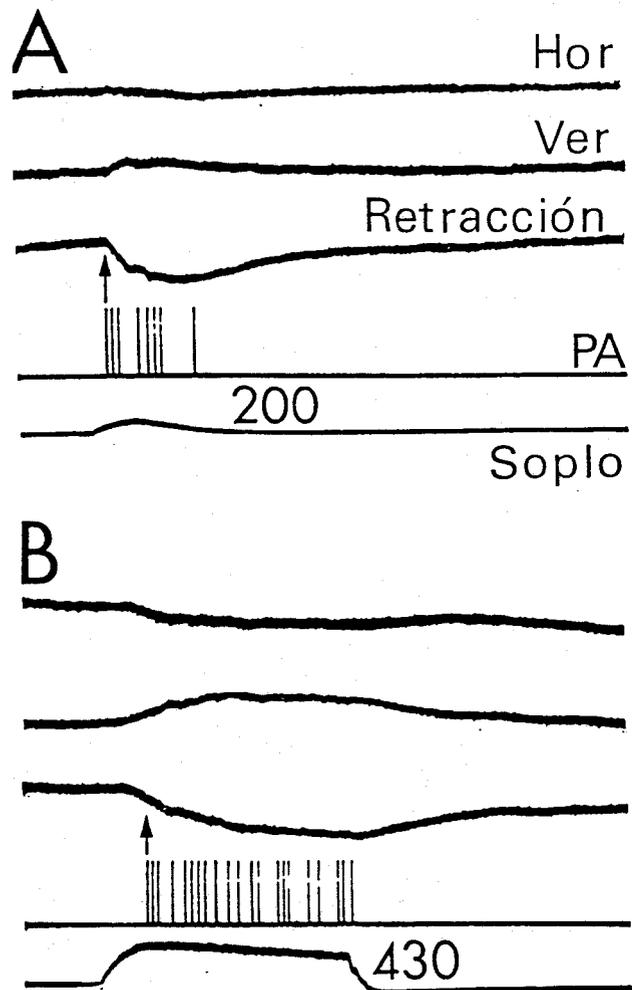
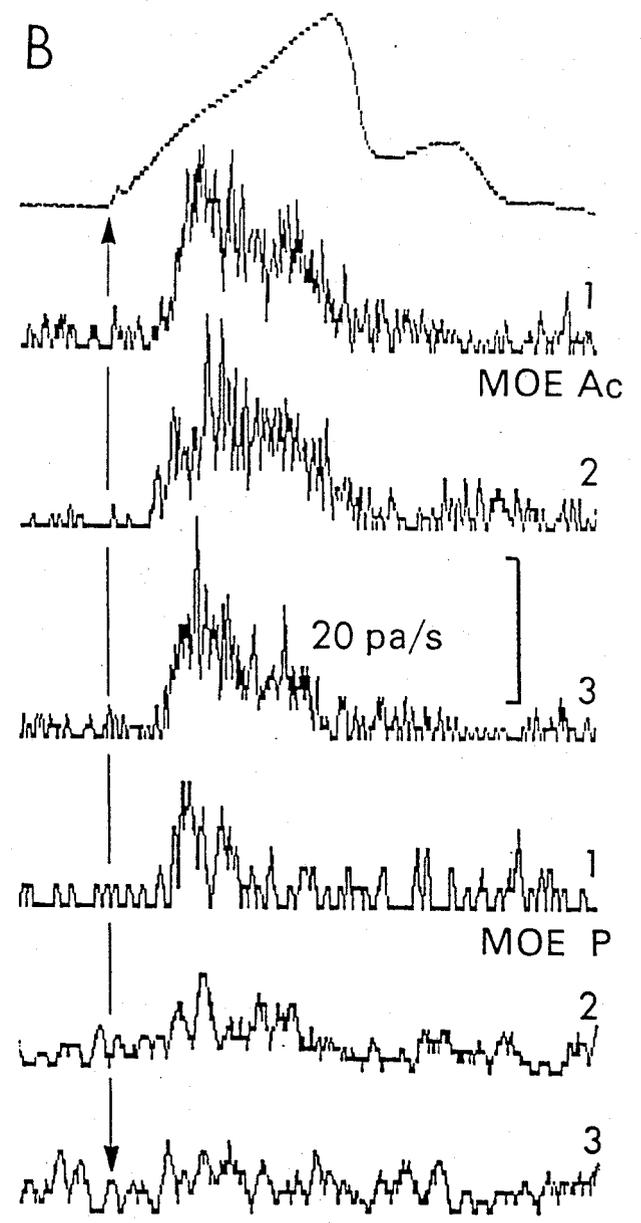
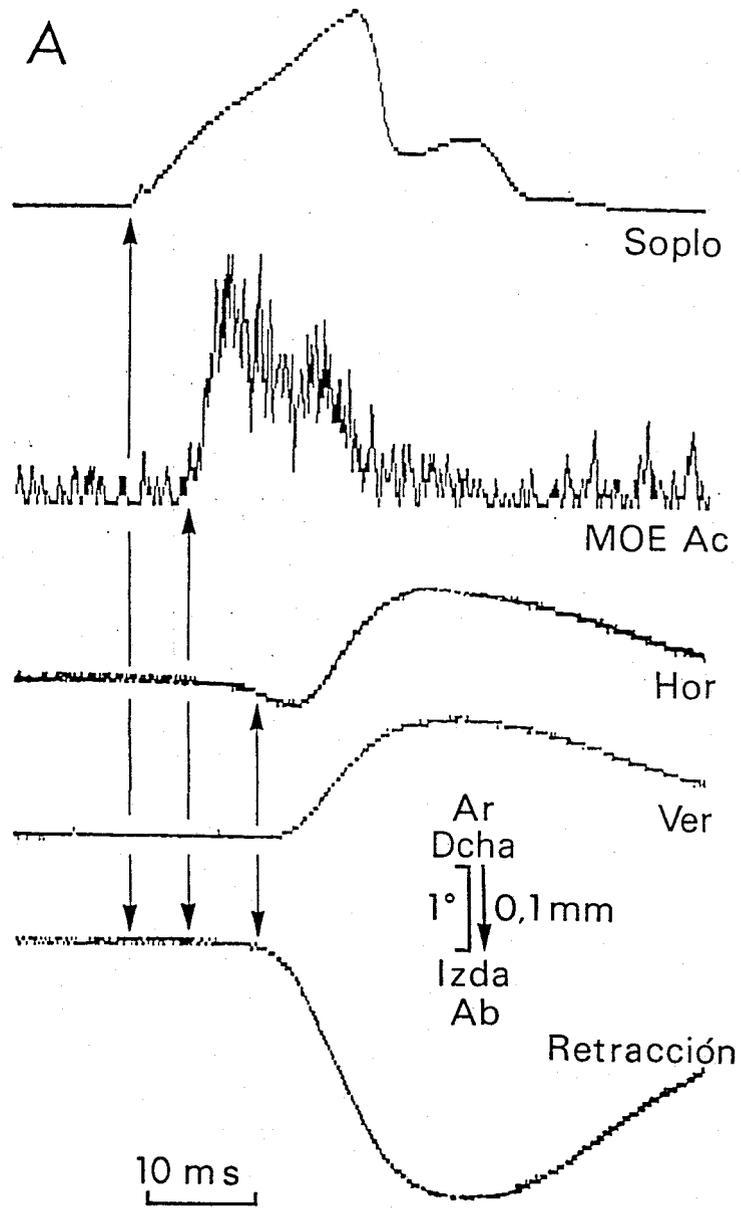


Figura 20. Promedios de la actividad neuronal y respuesta motora del ojo durante repetidas estimulaciones corneales. A. De arriba abajo: promedio del soplo (n=50); número de espigas/ms producidos por una motoneurona identificada del núcleo del motor ocular externo accesorio; posición del ojo en el plano horizontal (Hor) y vertical (Ver); y, por último, la retracción ocular. B. Respuesta acumulada de 6 motoneuronas, 3 del núcleo del motor ocular externo accesorio y 3 del principal, a la estimulación corneal repetida (n=50). Las calibraciones tal como se indican.



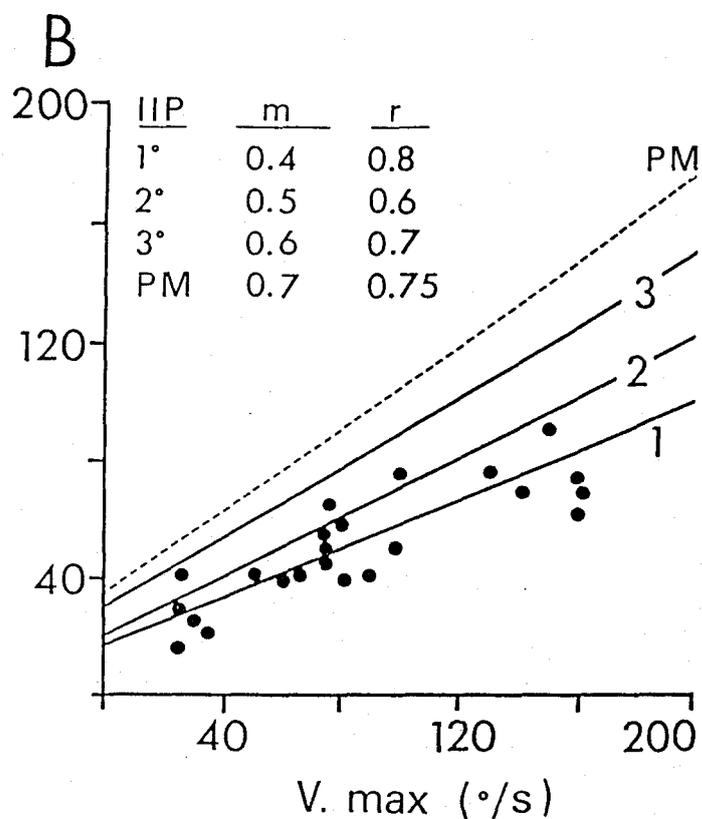
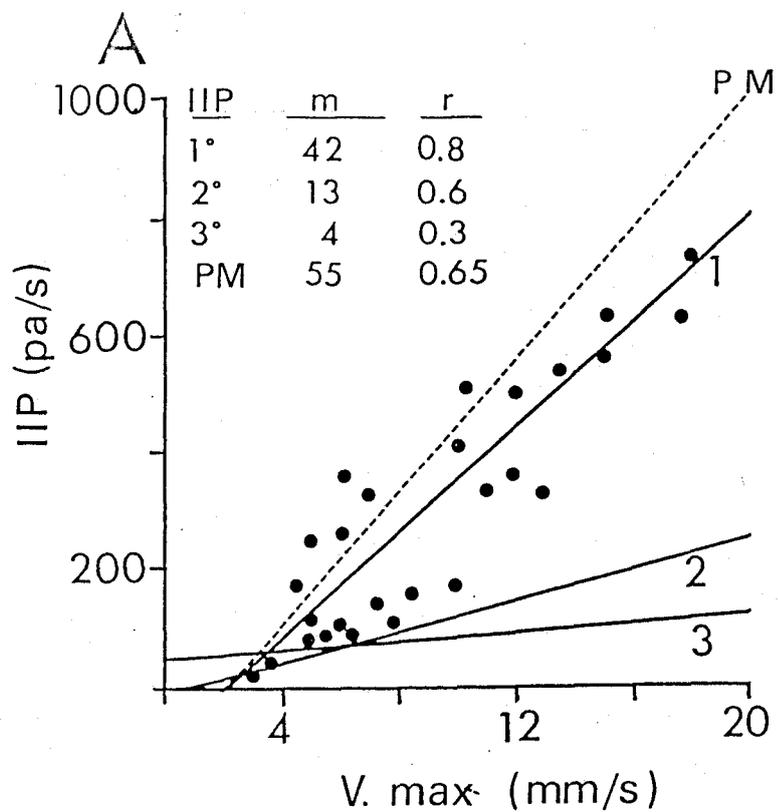


Figura 21. Gráficos mostrando la relación entre el pico de velocidad del ojo ($V. \max$), durante la retracción del ojo (A) y movimientos sacádicos espontáneos (B), y la frecuencia instantánea (FD) de los tres primeros intervalos entre potenciales de acción (IIP) para una motoneurona del núcleo del motor ocular externo accesorio y otra del principal, respectivamente. Los puntos representan los datos del primer intervalo. Las pendientes (m) y los coeficientes de regresión (r) se indican en cada gráfico, además de los máximos obtenidos (PM, línea discontinua).

filtro aplanando el promedio. El pico máximo de frecuencia se alcanzó entre los dos primeros potenciales de acción; al contrario de lo que ocurrió con la frecuencia máxima alcanzada por las motoneuronas del motor ocular externo principal durante los brotes que dieron lugar a los movimientos sacádicos, que tuvo lugar, generalmente, entre los potenciales tercero y cuarto. En la figura 21A y B se muestra la evolución de las frecuencias máximas alcanzadas durante los primeros intervalos interespigas para una motoneurona del motor ocular externo accesorio y principal, respectivamente. La sensibilidad a la retracción, medida como la pendiente de la relación entre la frecuencia máxima del brote y la velocidad máxima de aquella, fue para las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo accesorio de 52 ± 10 espigas/s/mm/s (rango = 25-70, n = 7) y para las motoneuronas del núcleo principal, que respondieron a la retracción de 12 espigas/s/mm/s (rango = 5-21, n = 5).

4.1.3 MOTOR OCULAR COMUN

4.1.3.1 Localización y reconocimiento del núcleo

El núcleo del motor ocular común se localizó en la formación reticular mesencefálica, por debajo de los tubérculos cuadrigéminos superiores, con la ayuda de la estimulación eléctrica del III par craneal. El núcleo se extendió entre anterior 3 mm y posterior 2 mm, y entre 0 y 1,5 mm lateral a la línea media (Fig. 22A).

4.1.3.1.1 Potencial de campo antidrómico

La estimulación del III par craneal produjo la activación antidrómica de las motoneuronas del núcleo del motor ocular común, la cual se registró en pasos de 0,2 mm desde el límite inferior del núcleo hasta el superior (Fig. 22B). En el centro del núcleo, tomado como el lugar en que el potencial de campo antidrómico fue de mayor amplitud (3-4 mV), dicho potencial presentó una forma típicamente trifásica (positiva-negativa-positiva). La latencia del estímulo al pico negativo del potencial disminuyó de arriba a abajo (desde 1,4 hasta 0,35 ms), de un modo muy parecido a como ocurrió en el motor ocular externo principal, con una latencia media en el centro del núcleo de $0,7 \pm 0,9$ ms.

La estimulación eléctrica del motor ocular externo principal produjo la aparición de un pequeño potencial de campo antidrómico, con una latencia media de $0,6 \pm 0,2$ ms y un potencial de campo sináptico negativo con una latencia de $1,2 \pm 0,4$ ms (Fig. 22B). El potencial sináptico fue mucho más prominente cuando el electrodo se situó en la zona correspondiente a las motoneuronas pertenecientes a la subdivisión del recto interno y cuando se hizo simultáneamente estimulación vestibular; mientras que nada de esto ocurrió en el registro del campo antidrómico.

4.1.3.1.2 Identificación de las motoneuronas

La identificación de las motoneuronas de la subdivisión del recto interno del motor ocular común se realizó en base a tres

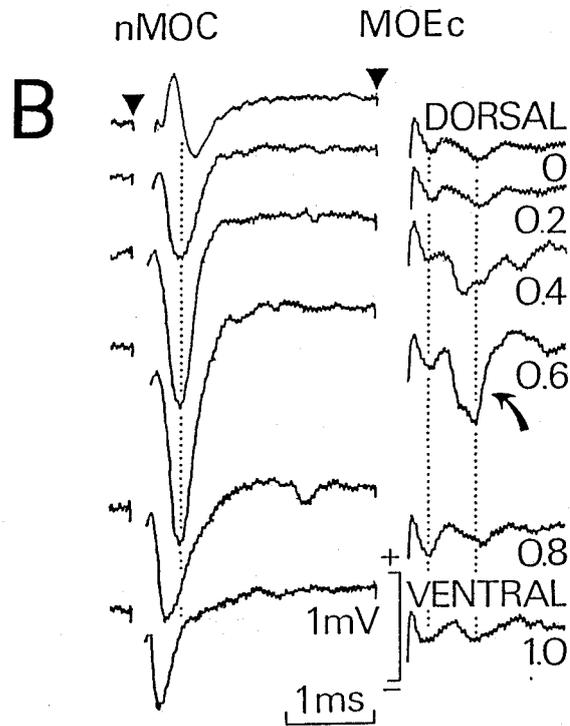
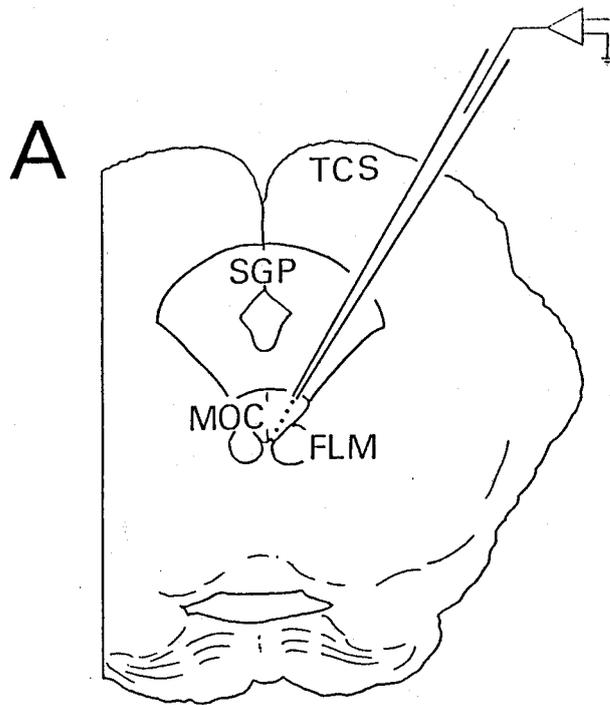


Figura 22. Localización e identificación electrofisiológica del núcleo del motor ocular común. A. Dibujo de un corte coronal a nivel del núcleo del motor ocular común mostrando la dirección de entrada del microelectrodo de registro. B. Potenciales de campo antidrómico y sináptico obtenidos a lo largo del núcleo tras estimular el nervio del III par craneal (nMOC) y el núcleo del motor ocular externo contralateral (MOEc), respectivamente. Los registros se obtuvieron en dirección ventro-dorsal cada 200 μ m. Abreviaturas: TCS, tubérculo cuadrigémino superior; SGP, sustancia gris periacueductal; MOC, motor ocular común; FLM, fascículo longitudinal medial.

criterios que se emplearon sistemáticamente: i) test de colisión (Fig. 23A); ii) activación sináptica desde el motor ocular externo principal (Fig. 23B); y iii) actividad relacionada con los movimientos oculares en el plano horizontal.

Las motoneuronas presentaron potenciales de acción que registrados extracelularmente mostraron una forma típica trifásica (positiva-negativa-positiva) o bifásica (negativa-positiva) (Figs. 23A y 24A). La latencia media antidrómica al primer pico positivo fue de $0,5 \pm 0,14$ ms (rango = $0,3-0,67$, $n = 10$) por lo que la velocidad media de conducción del nervio del III par craneal se estimó en $44,9 \pm 28$ m/s, dado que el electrodo de estimulación se situó a una distancia de 8 a 10 mm del de registro.

4.1.3.2 Comportamiento de las motoneuronas

4.1.3.2.1 Durante fijaciones

Las motoneuronas del recto interno mostraron un comportamiento muy parecido al de las motoneuronas del recto externo (Fig. 24). Durante fijaciones presentaron una tasa de descarga proporcional a la posición del ojo, incrementando su frecuencia para posiciones del ojo en la dirección de adducción y disminuyendo en la de abducción. La representación de la tasa de frecuencia frente a la posición del ojo se muestra en la figura 25A. La ganancia en frecuencia para la posición del ojo fue de $7,1 \pm 1,5$ espigas/s/° (rango = $4,6 - 8,9$).

El patrón de descarga mostró ciertos grados de variabilidad: i) durante la misma posición de fijación, especialmente para

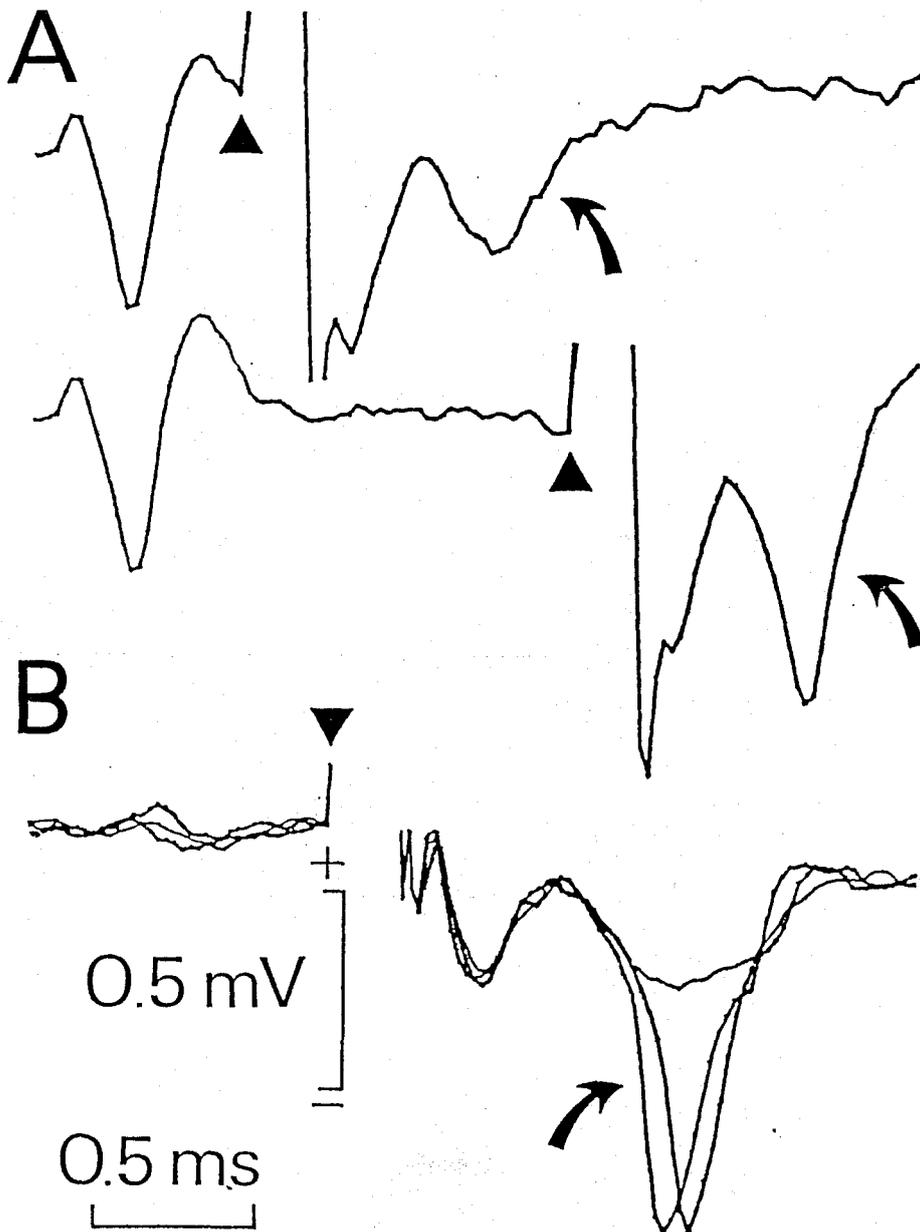
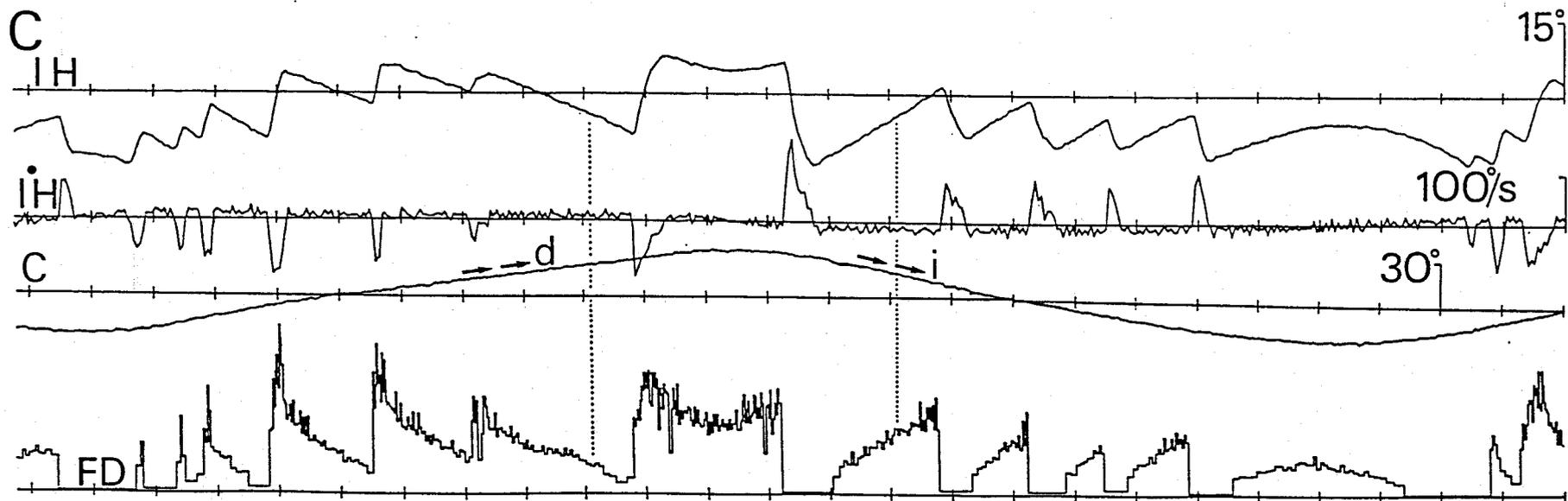
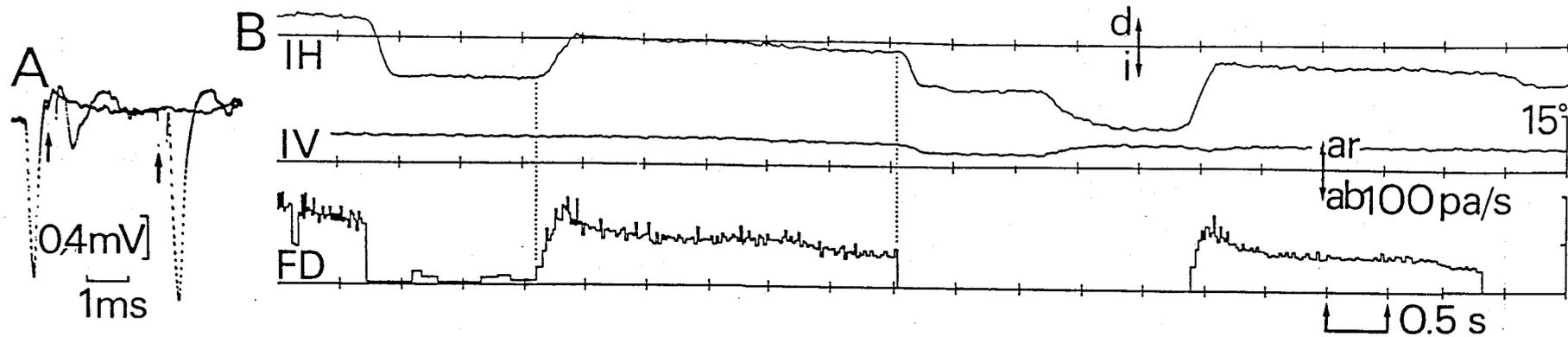


Figura 23. Identificación de motoneuronas registradas en el núcleo del motor ocular común. A. Test de colisión aplicado sobre una motoneurona activada antidrómicamente desde el nervio del III par craneal. B. Activación sináptica de la misma motoneurona activada sinápticamente desde el núcleo del motor ocular externo. Los triángulos negros indican el comienzo de la estimulación y la flecha curvada la variabilidad sináptica.

Figura 24. Comportamiento de una motoneurona de la subdivisión del recto interno del núcleo del motor ocular común registrada en el lado izquierdo. A. Identificación mediante el test de colisión de la motoneurona. Las flechas indican el comienzo de la estimulación eléctrica. B-C. Actividad de la misma motoneurona durante movimientos oculares espontáneos e inducidos vestibularmente, respectivamente. Abreviaturas: Componente horizontal del movimiento del ojo izquierdo (IH); Velocidad del movimiento horizontal del mismo ojo (IH); Componente vertical del mismo ojo (IV); Desplazamiento de la cabeza en el plano horizontal (C); Frecuencia de descarga de la neurona (FD) en potenciales de acción por segundo (pa/s); Derecha (d); Izquierda (i); Arriba (ar); abajo (ab).



fijaciones superiores a 1 s; ii) en relación con fijaciones realizadas después de un movimiento en la dirección de activación o inactivación; y iii) dependiendo del estado de alerta del animal (Fig. 26A-C).

Para estudiar la variabilidad de la descarga neuronal durante la misma fijación se calculó la media y la desviación típica de la frecuencia instantánea de disparo para 50 posiciones diferentes del ojo. Para tipificar los resultados se utilizaron datos obtenidos de periodos con $1 \pm 0,2$ sacádicos/s de media y se eliminaron las caídas exponenciales producidas en la frecuencia de descarga, como consecuencia del brote que dió lugar al movimiento sacádico (Fig. 24). Para comparar la variabilidad entre las frecuencias se calculó el coeficiente de variación (razón entre la desviación típica y la media)(Goldberg, 1980; Keller y Robinson, 1971; Robinson, 1975), que resultó estar en un rango comprendido entre 4,5 y 14,5 %.

Un segundo factor condicionante de la estabilidad de la frecuencia de disparo durante la fijación fue la dirección (de activación o inactivación) del sacádico previo a dicha fijación. El coeficiente k (ganancia para la posición) fue del orden del 50 % superior para fijaciones producidas tras movimientos en la dirección de activación que en la de inactivación. Sin embargo, este fenómeno de histéresis (Eckmiller, 1974) fue difícil de cuantificar debido a la existencia de otro factor de variabilidad: el nivel de alerta del animal. Este nivel se midió indirectamente a partir del número de sacádicos/s producidos espontáneamente por el animal en periodos de 5 min (Crommelinck y

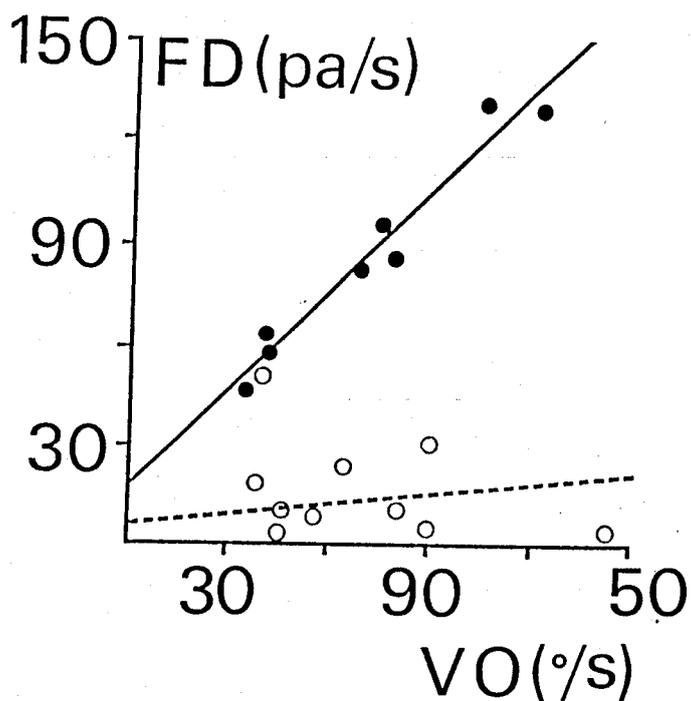
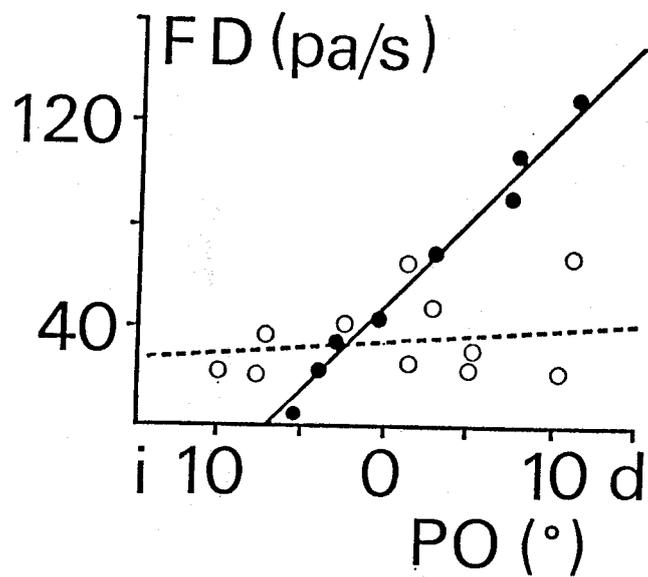


Figura 25. Sensibilidad a la posición y a la velocidad ocular de las motoneuronas del núcleo oculomotor (subdivisión del recto interno) durante movimientos oculares espontáneos. A. Relación entre la frecuencia de descarga (FD) y la posición ocular (PO) durante fijaciones oculares. B. Relación entre la frecuencia de descarga y la velocidad ocular (VO) durante movimientos oculares sacádicos.

Rocoux, 1976; Delgado-García y col., 1986a).

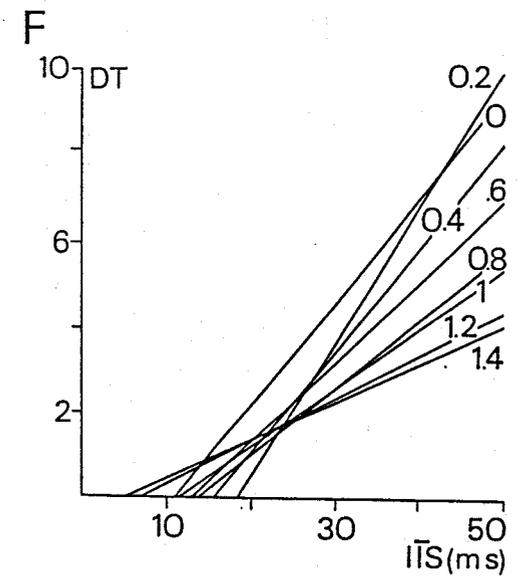
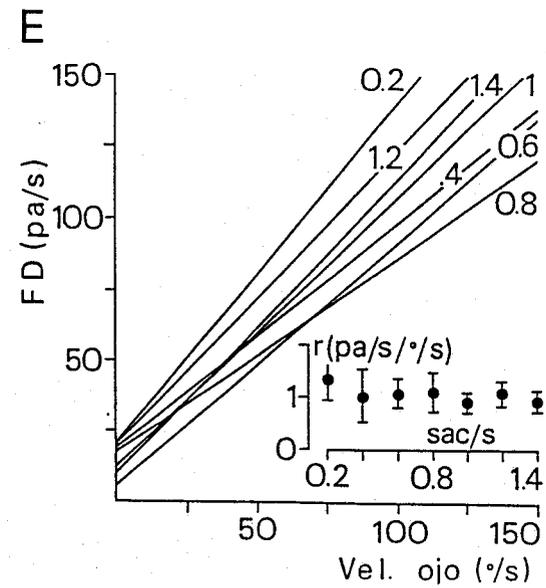
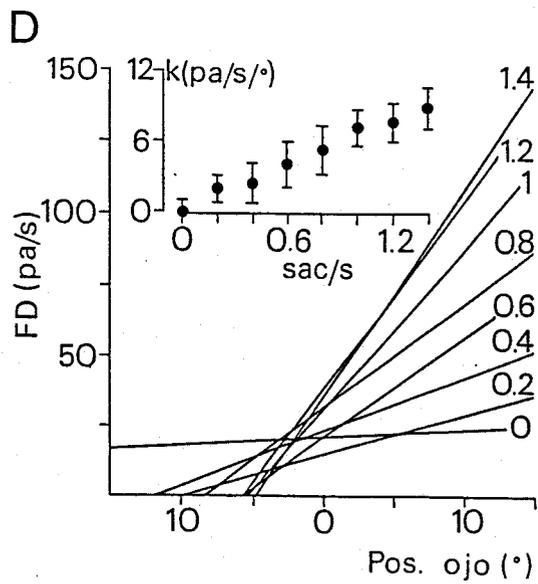
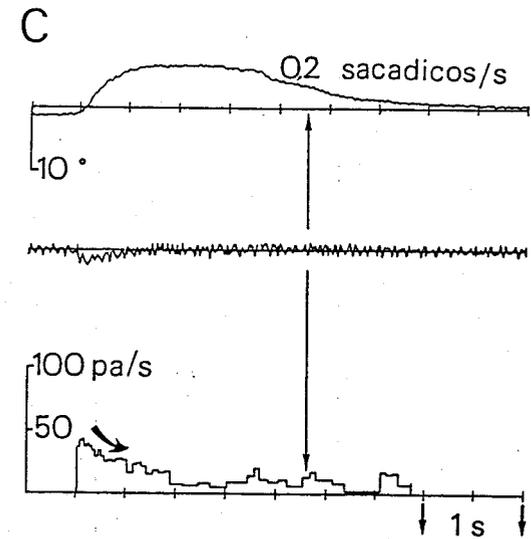
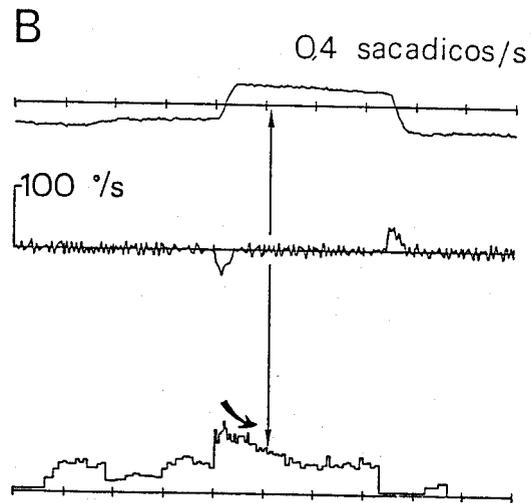
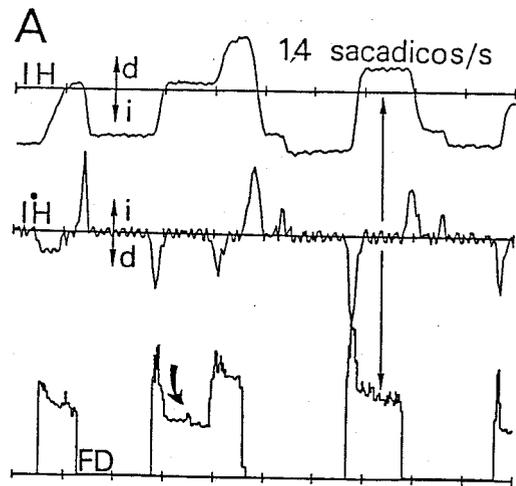
El comportamiento de una motoneurona del recto interno, durante movimientos oculares espontáneos, en tres periodos diferentes de alerta, 1,4, 0,4 y 0,2 sacádicos/s, se muestra en la figura 26A-C. Cuando los niveles de alerta fueron más bajos la frecuencia de disparo disminuyó durante las fijaciones y bajó la capacidad de producirlas. En la figura 26D se muestra la relación entre la frecuencia de descarga y la posición del ojo durante estados de alerta comprendidos entre 0 y 1,4 sacádicos/s. En el ángulo superior de la figura se muestra la evolución de la pendiente de esta relación frente a la frecuencia de movimientos sacádicos.

No sólo se afectó la frecuencia media de descarga de las motoneuronas por el nivel de alerta del animal entre distintas fijaciones, sino que también se vió afectada la variabilidad intrínseca de la frecuencia de disparo de la motoneurona durante la misma fijación. La figura 26F muestra la relación entre la desviación típica del intervalo entre los potenciales de acción producidos por una neurona y el intervalo medio entre potenciales. Dicha representación puso de manifiesto una relación inversa entre la variabilidad del intervalo entre potenciales y el estado de alerta del animal.

4.1.3.2.2 Durante movimientos sacádicos

Las motoneuronas del recto interno produjeron un brote de potenciales de acción que se inició 8-13 ms antes que los movimientos sacádicos en la dirección de adducción y un descenso

Figura 26. Comportamiento de una motoneurona de la subdivisión del recto interno del núcleo del motor ocular común durante movimientos oculares espontáneos en diferentes estados de alerta. A-C: Frecuencia de descarga de una motoneurona durante tres periodos de alerta diferentes. El número medio de movimientos sacádicos/s está indicado para cada representación. Abreviaturas como en la figura 24. D. Relación entre la posición ocular y la frecuencia de descarga de la misma motoneurona cuando la frecuencia de movimientos oculares sacádicos varió como se indica para cada recta de regresión. Los coeficientes de correlación para cada recta de regresión fueron desde 0,06 a 0 sacádicos/s hasta 0,93 a 1,4 sacádicos/s. La relación entre los valores medios para las pendientes de cada recta de regresión frente a la frecuencia de movimientos sacádicos se representa en el gráfico más pequeño. E. Lo mismo para la relación entre la velocidad del ojo y la frecuencia de descarga de la motoneurona. F. Gráfico de la relación entre la desviación típica (DT) del intervalo interespiga y el intervalo interespiga medio para la misma motoneurona. Los valores para los intervalos interespigas se obtuvieron para diferentes fijaciones durante distintas frecuencias de movimientos sacádicos, tal como se indican.



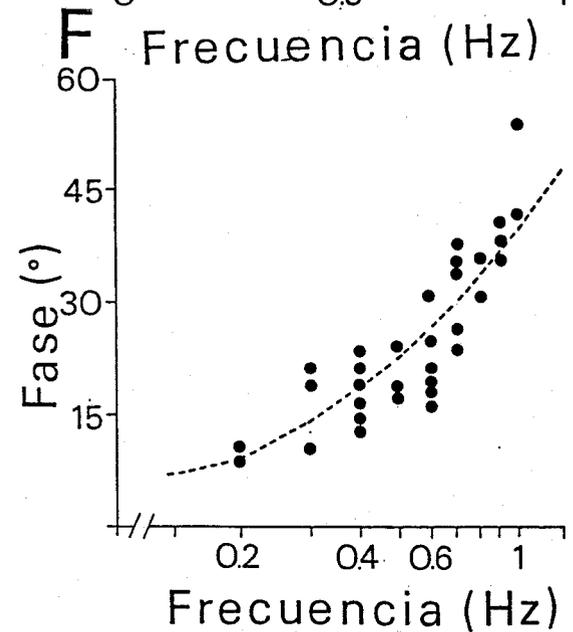
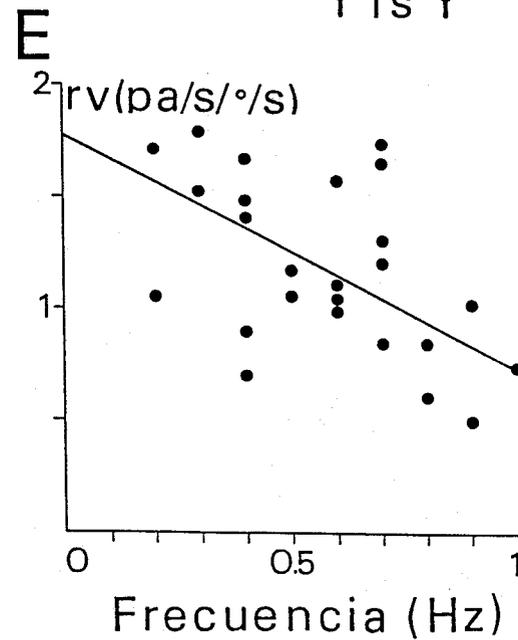
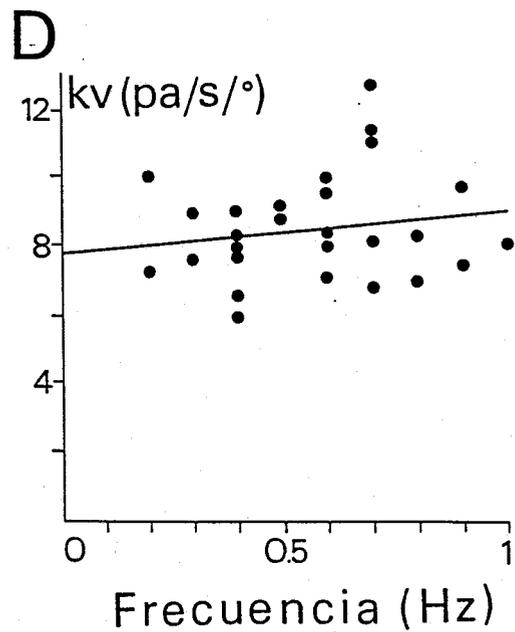
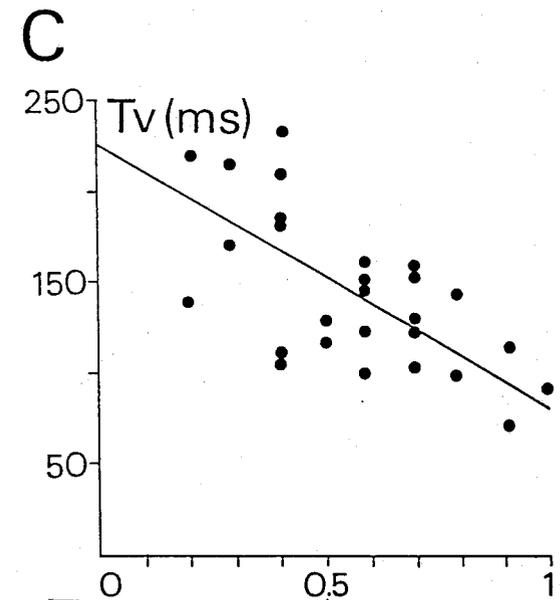
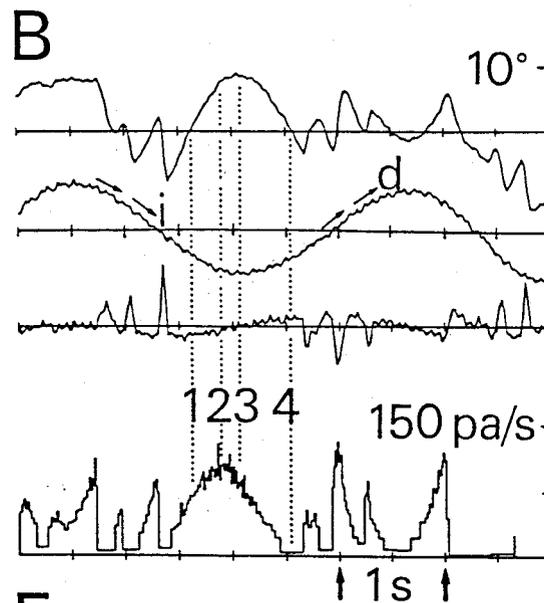
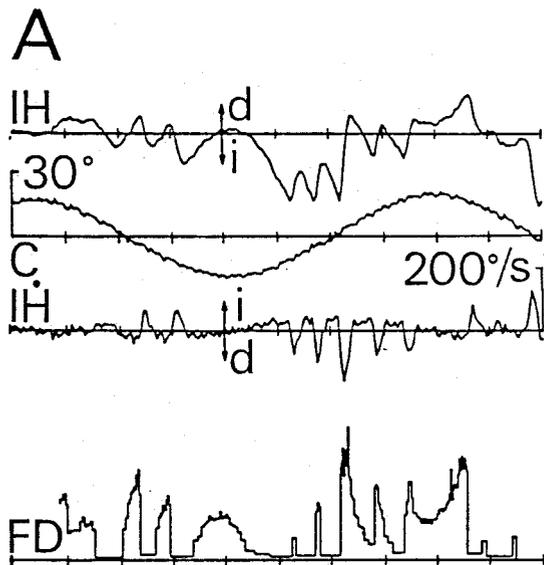
brusco en su frecuencia de disparo de 8 a 14 ms antes del mismo tipo de movimientos en la dirección de abducción (Fig. 24B). La relación entre la frecuencia máxima de descarga y la velocidad máxima del ojo durante movimientos sacádicos se muestra en la figura 25B. La pendiente de la línea de regresión de esta relación (r , ganancia en frecuencia para la velocidad del ojo) fue de $1,0 \pm 0,2$ espigas/s/°/s (rango = 0,8-1,4; $n = 10$). La constante de tiempo para las motoneuronas durante movimientos sacádicos (T_s) fue de 126 ± 10 ms (rango = 109-161).

A diferencia de los resultados de variabilidad que se obtuvieron para las fijaciones oculares durante diferentes estados de alerta, no se observó una relación directa entre la frecuencia máxima y la velocidad máxima del ojo durante movimientos sacádicos y los niveles de alerta del animal (Fig. 26E).

4.1.3.2.3 Durante estimulación vestibular

El comportamiento de una motoneurona del recto interno durante estimulación vestibular se muestra en las figuras 24C y 27A y B. El coeficiente de ganancia para la posición del ojo durante estimulación sinusoidal (k_v) a 0,5 Hz fue $8,96 \pm 0,9$ espigas/s/° (rango = 7,3-10) y el de la velocidad del ojo (r_v), a la misma frecuencia de estimulación, fue de $1,1 \pm 0,2$ espigas/s/°/s (rango = 0,9-1,6). La representación de k_v y r_v a diferentes frecuencias de estimulación sinusoidal se muestra en la figura 27D y E, respectivamente. Mientras que los valores de k_v no se modificaron a distintas frecuencias de estimulación, los

Figura 27. Análisis del comportamiento de una motoneurona identificada en el núcleo del recto interno. A y B. Actividad de la motoneurona durante rotación sinusoidal del animal en el plano horizontal a 0,25 y 0,33 Hz, respectivamente. Abreviaturas como en la figura 24. C. Constantes de tiempo (T_v) calculadas a partir de la ecuación $T_v = r_v/k_v$. La ecuación obtenida para la regresión lineal fue $y = 224,5 - 148,6 x$, $r = -0,57$. D. Gráfico mostrando los valores de k_v medidos a diferentes frecuencias de rotación sinusoidal de la cabeza. La ecuación de la línea de regresión fue $y = 7,7 + 1,29 x$, $r = 0,17$. E. Idem para los valores de r_v . La ecuación fue $y = 1,77 - 1,04 x$, $r = -0,56$. F. Adelanto de la fase de la misma motoneurona respecto a la posición ocular. La línea punteada se dibujó usando la constante de tiempo media de los puntos experimentales como una aproximación de primer orden.



valores de r_v mostraron una ligera disminución. La diferencia de fase entre la frecuencia de la motoneurona y la posición del ojo durante el reflejo vestibulo-ocular se representó frente a diferentes frecuencias de estimulación sinusoidal (Fig. 27F), de donde resultó un adelanto de fase conforme se incrementó la frecuencia de la rotación. La constante de tiempo media de las motoneuronas durante la estimulación vestibular a 0,5 Hz fue 132 ± 20 ms (rango = 100-162) y se observó una disminución de ésta en función de la frecuencia de estimulación (Fig. 27C).

4.2 SISTEMA PREMOTOR DEL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO

4.2.1 NUCLEOS VESTIBULARES

4.2.1.1 Localización e identificación

Sólo se identificaron neuronas vestibulares que tuvieron como blanco de proyección el núcleo del motor ocular externo principal en la subdivisión que correspondiente con la del núcleo vestibular medial, tanto homolateral como contralateral (Figs. 28B y 29B). La localización se realizó en base a coordenadas estereotáxicas respecto al núcleo del motor ocular externo principal (Figs. 28A y 29A).

La identificación de las neuronas vestibulares premotoras se realizó en base a los criterios siguientes: i) activación antidrómica desde el núcleo del motor ocular externo principal; ii) potenciales postsinápticos producidos por neuronas individuales identificadas sobre el núcleo del motor ocular externo; y iii) modulación en frecuencia de estas neuronas como respuesta a la rotación de la cabeza en el plano horizontal.

4.2.1.1.1 Activación antidrómica

Las neuronas vestibulares premotoras se identificaron mediante su activación antidrómica desde el electrodo situado en el núcleo del motor ocular externo principal (Figs. 28 y 29). En la figura 32A se muestra un ejemplo del test de colisión que se realizó para la identificación de todas las neuronas registradas. Todos los potenciales de acción registrados extracelularmente presentaron una forma trifásica (positiva-negativa-positiva) o

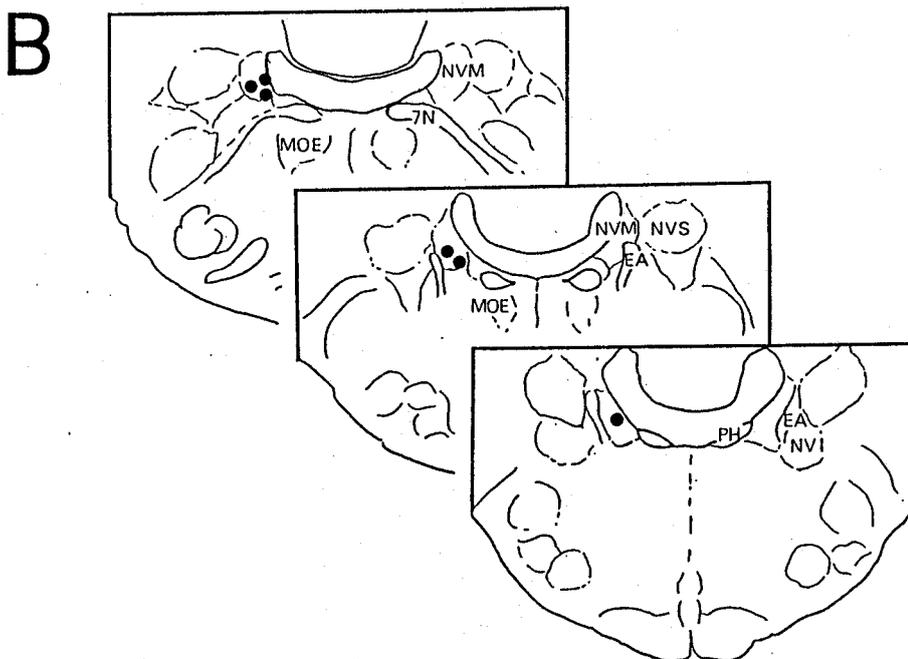
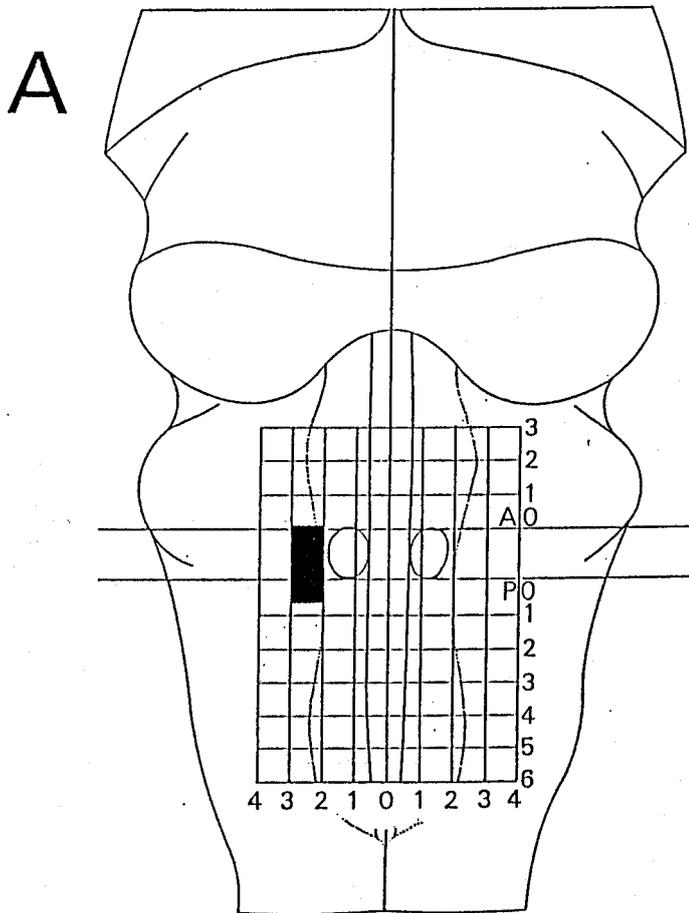


Figura 28. Localización de las neuronas vestibulares secundarias que proyectan inhibitoriamente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. A. Situación de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto del núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles A0 y B0. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su localización en el núcleo vestibular medial. Cada punto representa la localización de una neurona. Abreviaturas: EA, estria acústica; MOE, núcleo del motor ocular externo; 7N, nervio del VII par craneal; NVI, núcleo vestibular inferior; NVM, núcleo vestibular medial; núcleo vestibular superior; PH, núcleo prepositus hipoglossi.

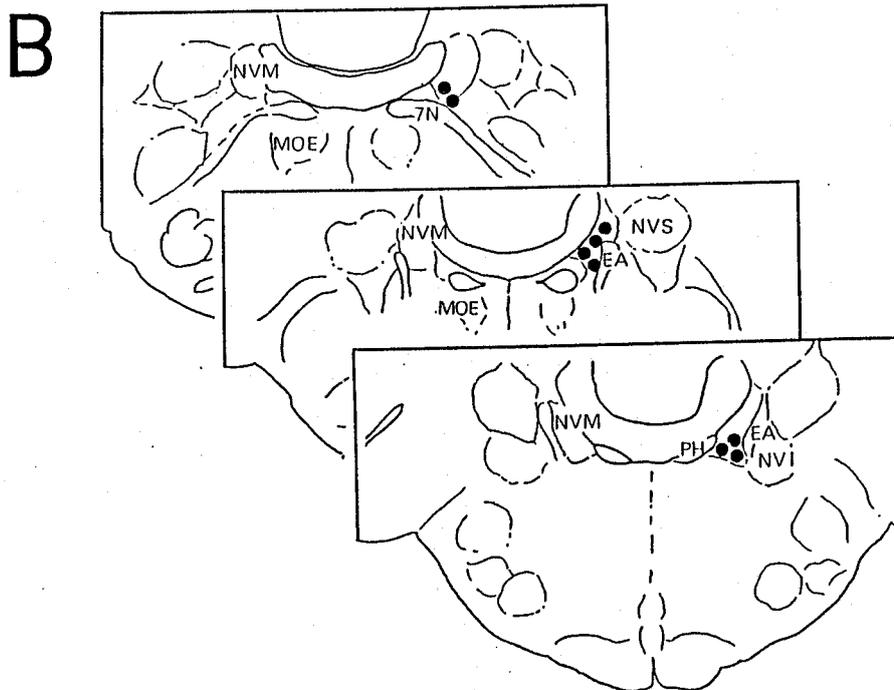
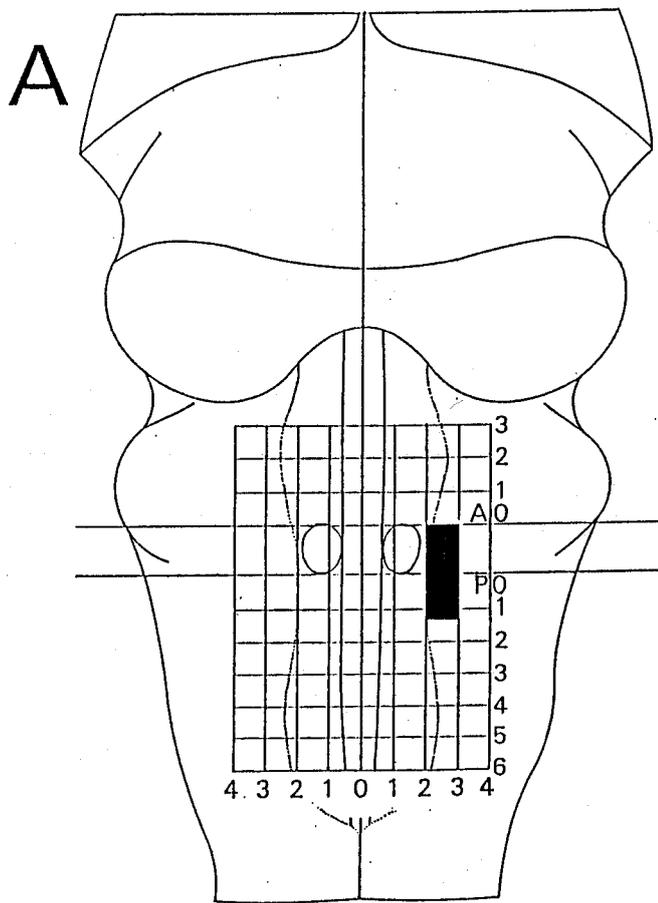


Figura 29. Localización de las neuronas vestibulares secundarias que proyectan activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. A. Situación de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto del núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles AO y BO. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su localización en el núcleo vestibular medial. Cada punto representa la localización de una neurona. Abreviaturas: EA, estria acústica; MOE, núcleo del motor ocular externo; 7N, nervio del VII par craneal; NVM, núcleo vestibular medial; NVS, núcleo vestibular superior; NVI, núcleo vestibular inferior; PH, núcleo prepositus hipoglossi.

bifásica (negativa-positiva). La latencia media al primer pico positivo de la espiga fue de $0,37 \pm 0,1$ ms.

4.2.1.1.2 Potenciales postsinápticos inducidos

El segundo criterio de identificación utilizado fue el promedio del potencial de campo inducido en el núcleo del motor ocular externo por la descarga de una neurona premotora vestibular aislada. En la figura 30B se muestra un ejemplo de los potenciales postsinápticos producidos por una de estas neuronas sobre el motor ocular externo contralateral, desplazando el electrodo del motor ocular externo de abajo hacia arriba cada 0,2 mm desde el centro del núcleo. En la figura 30A se muestran los potenciales de campo antidrómico registrados en el núcleo tras la estimulación del VI par craneal. La forma y la negatividad de los potenciales postsinápticos registrados fueron más claras en el centro del núcleo.

Los potenciales postsinápticos, inducidos por las neuronas vestibulares premotoras sobre el núcleo del motor ocular externo principal contralateral, fueron excitadores (Figs. 30B y 31B) y sobre el homolateral inhibidores (Fig. 31D). En el potencial postsináptico promediado se identificaron dos componentes: i) el primero consistió en una onda positiva-negativa-positiva que por su forma y latencia se identificó como la llegada del potencial de acción al núcleo del motor ocular externo; y ii) una onda lenta más tardía que se identificó como el resultado de las corrientes postsinápticas excitadoras (negativa) o inhibidoras (positivas) inducidas en el núcleo del motor ocular externo por la

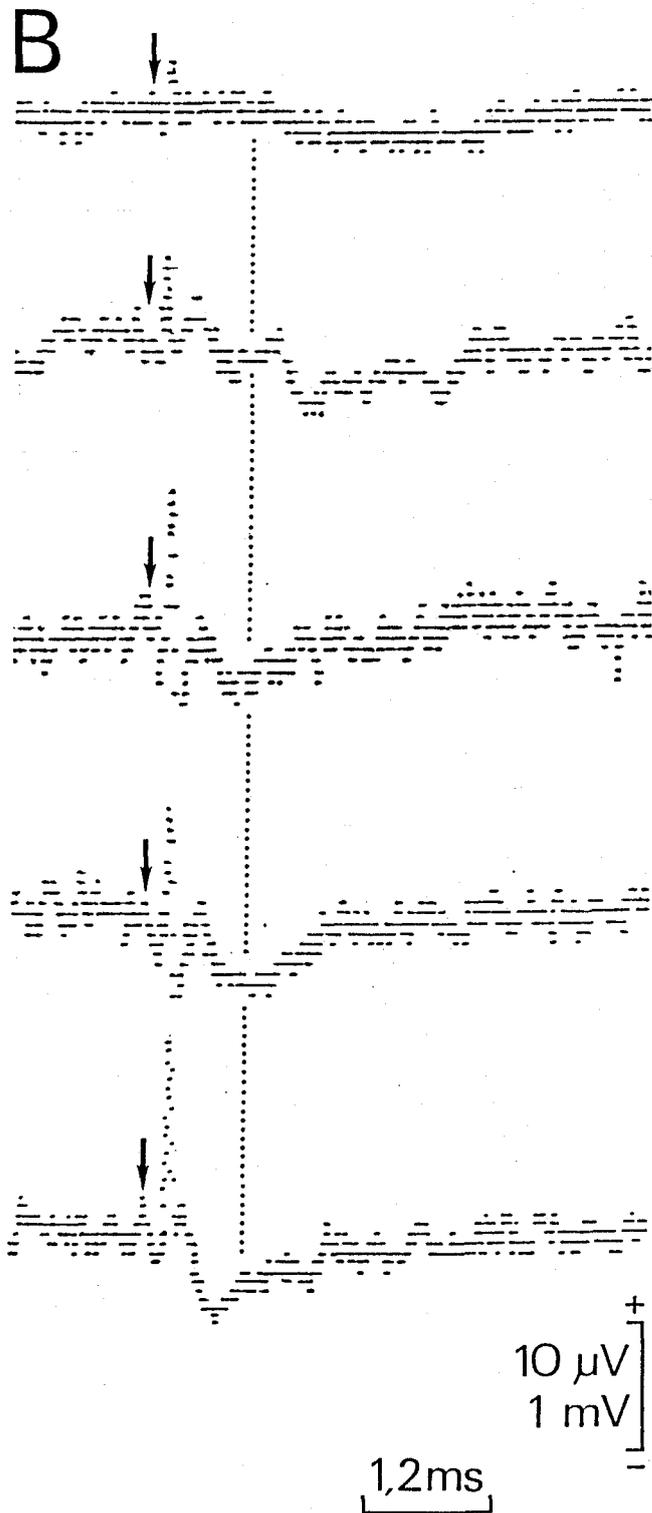
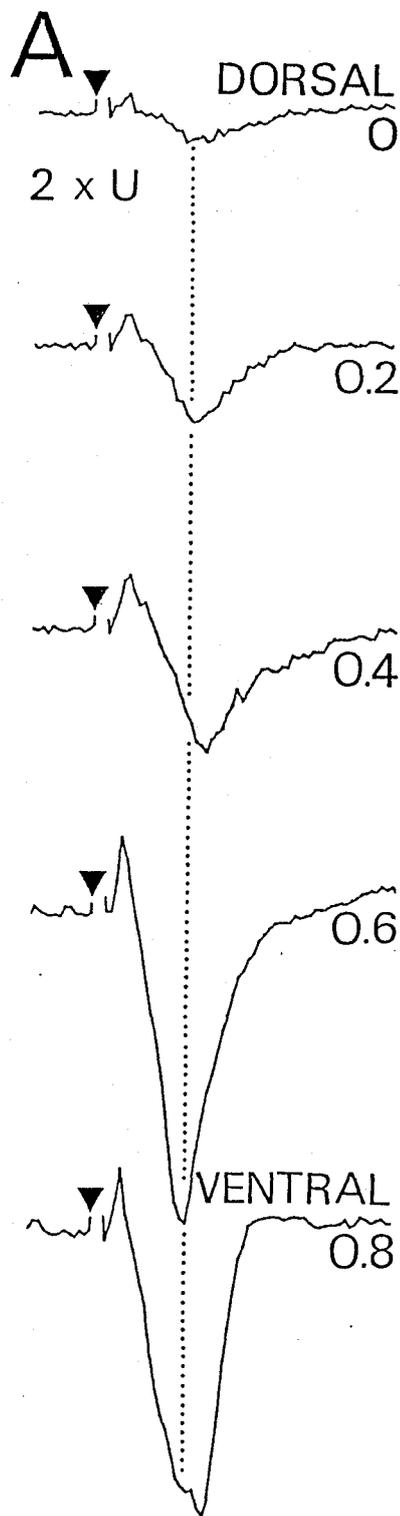


Figura 30. Potenciales postsinápticos producidos por una neurona vestibular sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Registros del campo antidrómico, a diferentes alturas desde el suelo del IV ventrículo (números), en el núcleo del motor ocular externo tras la estimulación eléctrica del nervio del VI par craneal homolateral. Intensidad de la estimulación doble de la umbral ($2 \times U$). Los triángulos indican el comienzo del artefacto de estimulación. B. Promedios de los potenciales postsinápticos registrados a diferentes alturas (las mismas que en A) en el núcleo del motor ocular externo producidos por una neurona vestibular secundaria que proyecta activadoramente. Las flechas indican el comienzo de la espiga que sincroniza el promedio. Calibraciones de 1 ms y 1 mv para la figura A y de 2 ms y 10 μ V para B.

neurona que sincronizó el promedio. En la Tabla III se recogen los valores medios de las latencias medidas en el promedio.

Las neuronas vestibulares, que no se activaron antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular externo, no indujeron ningún tipo de potencial postsináptico.

Tabla III. Valores medios de latencia y voltaje medidos a partir de los potenciales postsinápticos producidos por las neuronas vestibulares contralaterales (activadoras) e ipsilaterales (inhibidoras) sobre el motor ocular externo. El significado de los parámetros se presenta en la figura 31C y E.

	ACTIVADORA	INHIBIDORA
a	0,22 ± 0,10 ms	0,18 ± 0,08 ms
b	0,51 ± 0,18 ms	0,70 ± 0,21 ms
c	0,65 ± 0,24 ms	0,72 ± 0,29 ms
d	5,80 ± 0,32 ms	4,91 ± 0,47 ms
e	2,70 ± 1,75 μV	4,46 ± 1,43 μV

4.2.1.2 Comportamiento de las neuronas

4.2.1.2.1 Durante fijaciones

En la figura 32B se muestra la actividad de una neurona vestibular premotora contralateral identificada mediante su activación antidrómica (Fig. 32A) y por el potencial postsináptico inducido (Fig. 31B) durante movimientos oculares espontáneos. Estas neuronas modularon su actividad en función de la posición del ojo en la órbita, incrementando su frecuencia de descarga para posiciones más excéntricas en la dirección de abducción y disminuyéndola en la dirección de adducción. Las

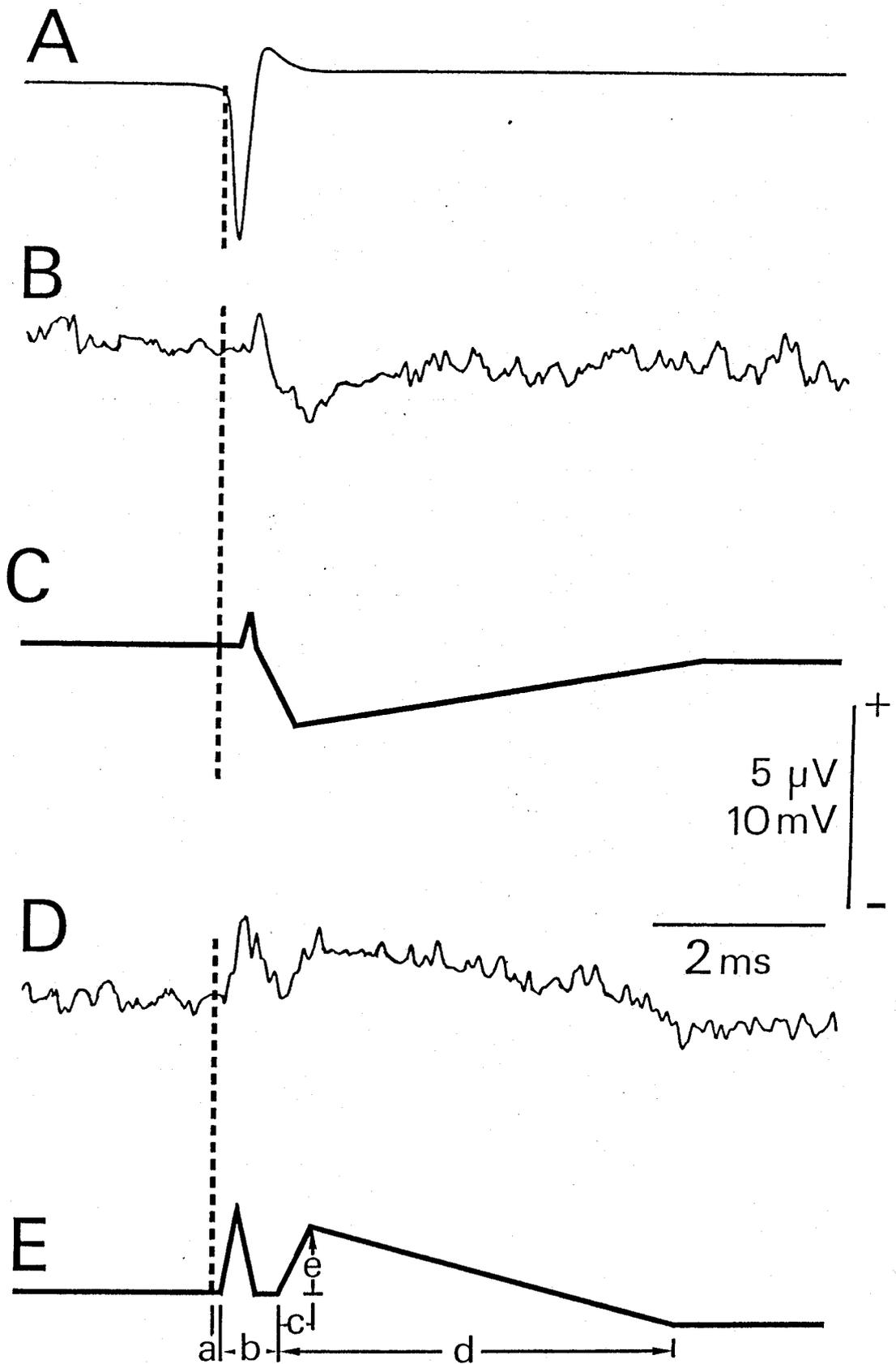
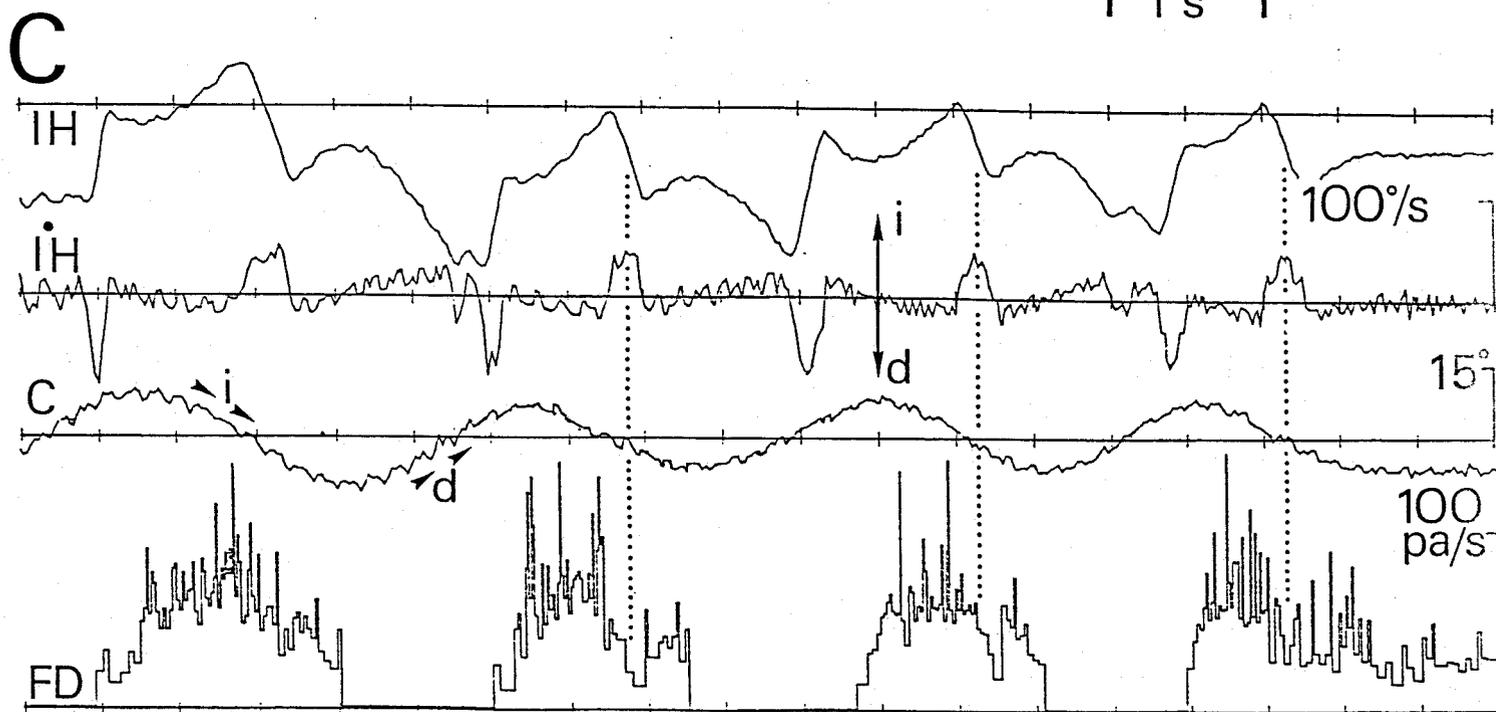
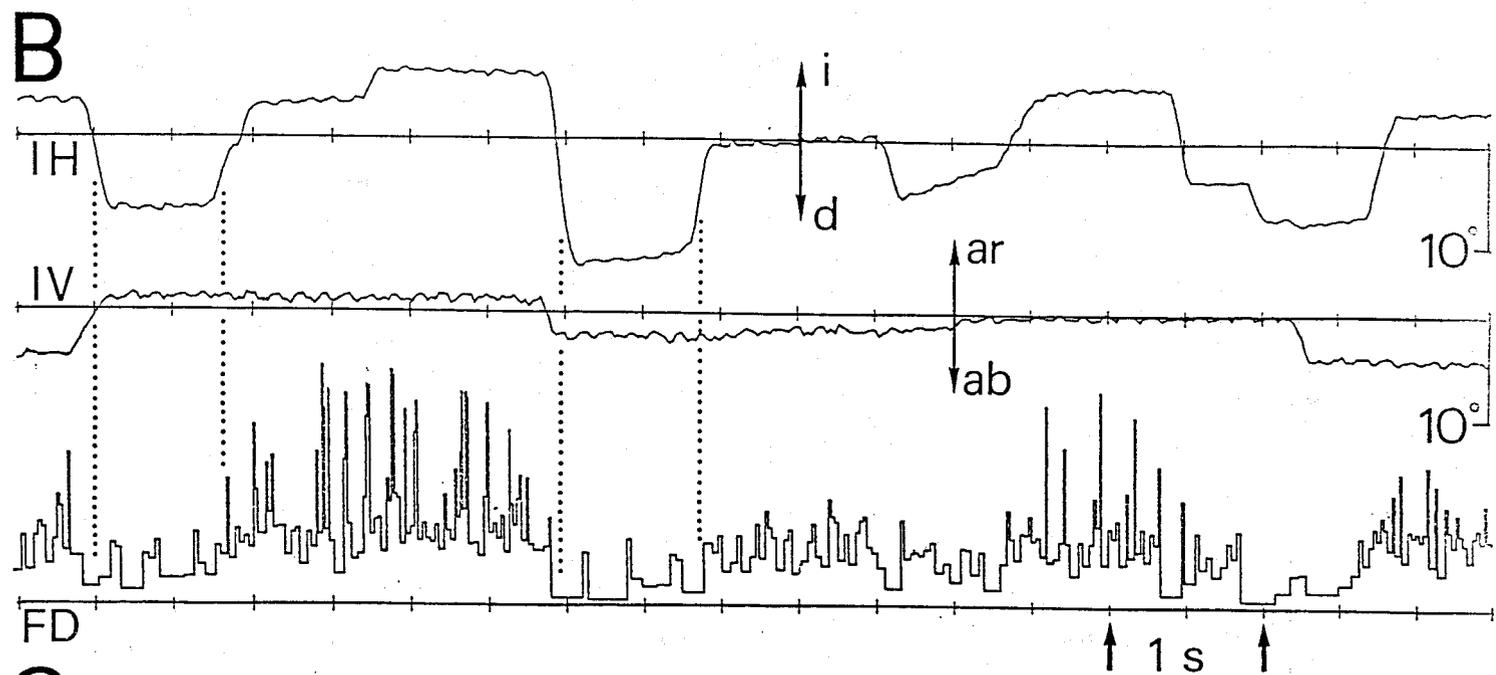
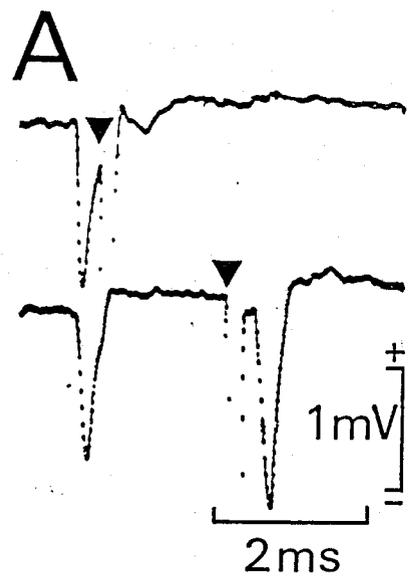


Figura 31. Potenciales postsinápticos producidos por las neuronas vestibulares sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Espiga promediada de la neurona que sincronizó el promedio. B. Potencial postsináptico activador producido por una neurona vestibular contralateral. C. Representación de todos los promedios obtenidos de las neuronas vestibulares activadoras sobre el núcleo del motor ocular externo. D. Potencial postsináptico inhibitorio producido por una neurona vestibular homolateral. E. Representación de la forma del potencial inhibitorio producido por todas las neuronas registradas. Las letras, aplicables también sobre la figura C, indican los distintos valores de duración y amplitud recogidos en la tabla III.

Figura 32. Comportamiento de una neurona vestibular secundaria que proyecta activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. A. Activación antidrómica, mediante el test de colisión, desde el núcleo del motor ocular externo contralateral. B-C. Actividad de la neurona durante movimientos oculares espontáneos e inducidos vestibularmente. Las líneas de puntos indican los decrementos en la actividad neuronal durante el desplazamiento de los ojos en dirección al lado del registro. Abreviaturas: IH, movimientos horizontales del ojo izquierdo, a la izquierda (i), a la derecha (d); IH, velocidad del ojo izquierdo en el plano horizontal; IV movimientos verticales del ojo izquierdo, arriba (ar), abajo (ab); C, movimiento de la cabeza; FD, frecuencia de descarga en potenciales de acción/s (pa/s). Las calibraciones se indican a la izquierda de la figura.



neuronas vestibulares que proyectaron homolateralmente (inhibidoras) se comportaron justamente al contrario, incrementando su frecuencia para posiciones en la dirección de adducción y disminuyéndola en la dirección de abducción (Fig. 33B). Las neuronas vestibulares no premotoras no modificaron su frecuencia de disparo durante las distintas posiciones alcanzadas por el ojo (Fig. 36A).

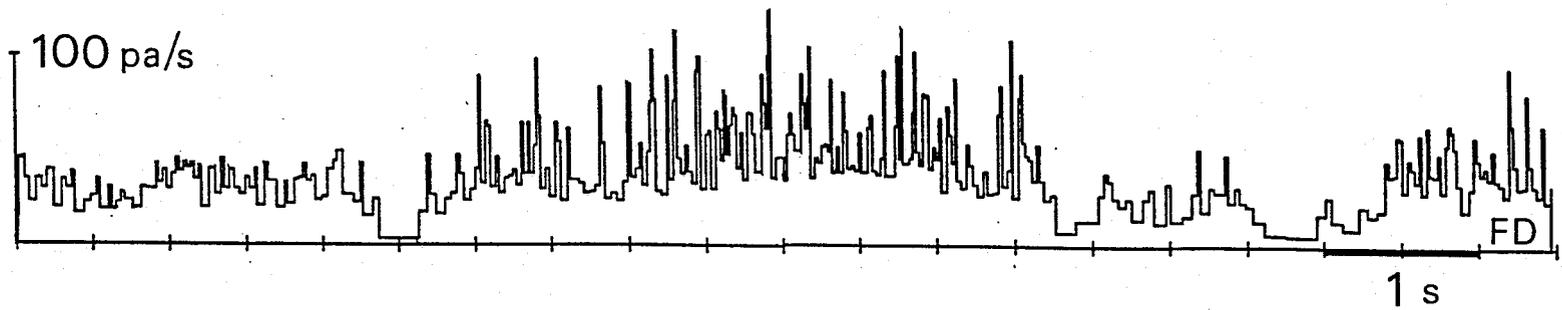
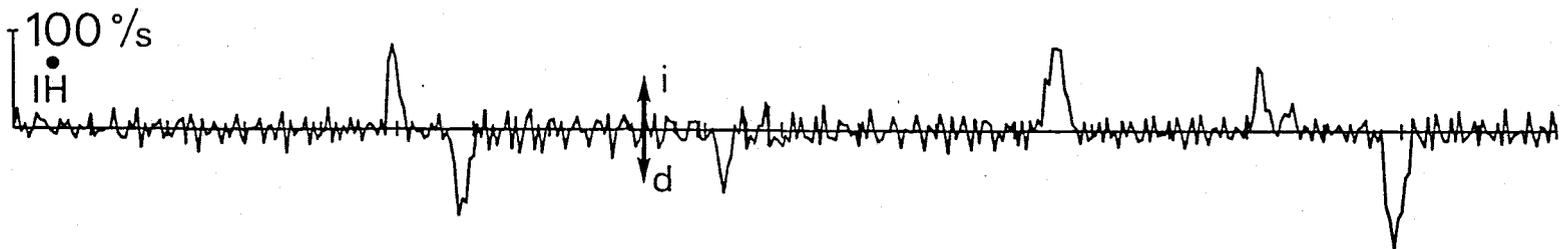
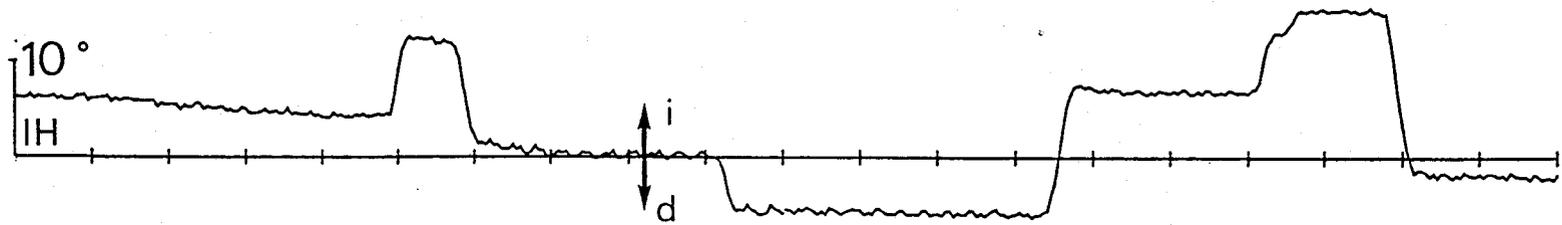
El valor medio de la ganancia en frecuencia para la posición ocular (k) durante fijaciones espontáneas fue de $1,8 \pm 1,3$ espigas/s/° para las neuronas excitadoras (Fig. 35A) y de $1,6 \pm 1,8$ espigas/s/° para las inhibidoras. En la figura 35A se muestra la relación existente entre la frecuencia de disparo de una neurona vestibular excitadora y la posición ocular.

La variabilidad del intervalo interespiga durante las fijaciones se incrementó cuando disminuyó la frecuencia de descarga de la neurona, según la relación que se representa en la figura 35C. La variabilidad para cada frecuencia, calculada como el coeficiente de variación, no mostró una correlación significativa en función de la frecuencia; aunque sí presentó una ligera tendencia a incrementar (Fig. 35D).

4.2.1.2.2 Durante movimientos sacádicos

Las neuronas vestibulares premotoras presentaron un claro componente de sensibilidad a la velocidad ocular. Las excitadoras produjeron una fuerte disminución en su frecuencia de disparo durante los movimientos sacádicos de adducción y un incremento en su frecuencia, aunque menos significativo, para los dirigidos en

Figura 33. Comportamiento de una neurona vestibular secundaria que proyecta inhibitoramente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral durante movimientos oculares espontáneos. Las líneas de puntos indican los cambios de frecuencia asociados al desplazamiento del ojo. Abreviaturas como en la figura 32.



la dirección de abducción. Las inhibitoras se comportaron como la imagen especular de las excitadoras (Figs. 32B y 33). Las neuronas no identificadas antidrómicamente no respondieron a los movimientos sacádicos (Fig. 36A).

La relación entre el incremento de frecuencia y la velocidad del ojo durante movimientos sacádicos para una neurona vestibular excitadora se representa en la figura 35B. La sensibilidad de la neuronas activadoras a la velocidad del sacádico (r_s) fue de $0,29 \pm 0,15$ espigas/s/°/s; con valores de $0,35 \pm 0,2$ espigas/s/°/s para sacádicos en la dirección de activación algo inferiores respecto a los dirigidos en la dirección de inactivación, $0,17 \pm 0,2$ espigas/s/°/s.

4.2.1.2.3 Durante estimulación vestibular

Tanto las neuronas vestibulares activadoras como inhibitoras se comportaron como neuronas tipo I (Duensing y Schaefer, 1958) durante la estimulación sinusoidal; es decir, respondieron con un incremento en su actividad cuando se rotó la cabeza hacia el lado homolateral al de registro y con una disminución durante rotaciones en sentido contralateral (Figs. 32C y 34). También se registraron neuronas tipo I (Fig. 36B) y neuronas tipo II (patrón de descarga opuesto a las de tipo I) que no proyectaron sobre el núcleo del motor ocular externo.

Las neuronas vestibulares premotoras presentaron una actividad proporcional a la velocidad de la cabeza durante la estimulación vestibular. El adelanto de fase entre la envolvente de la frecuencia de disparo de la motoneurona y la posición del

Figura 34. Comportamiento de una neurona vestibular secundaria que proyecta inhibitoramente sobre el núcleo del motor ocular externo principal homolateral, durante estimulación vestibular sinusoidal. Abreviaturas como en la figura 32.

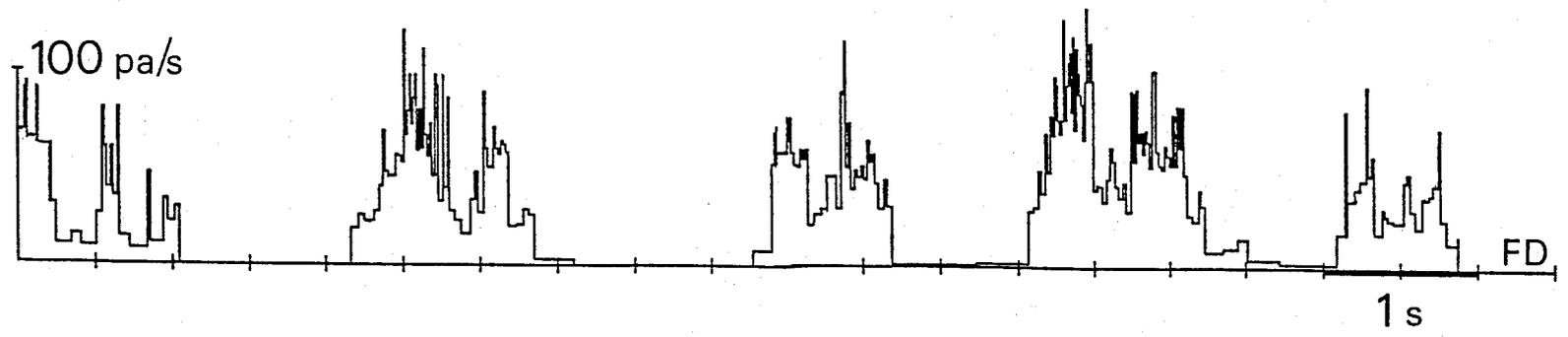
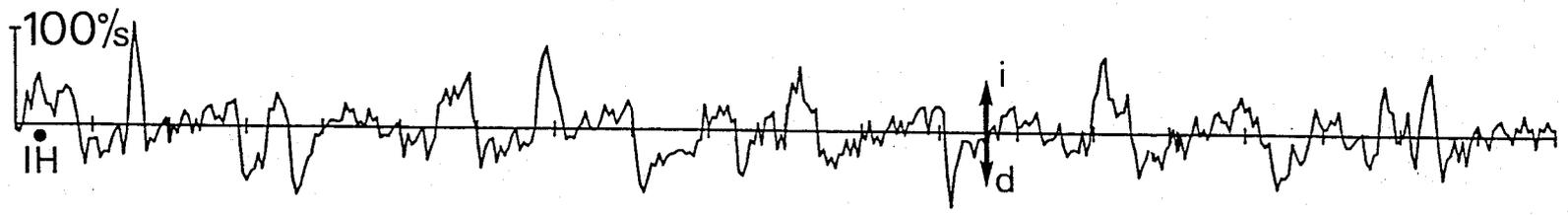
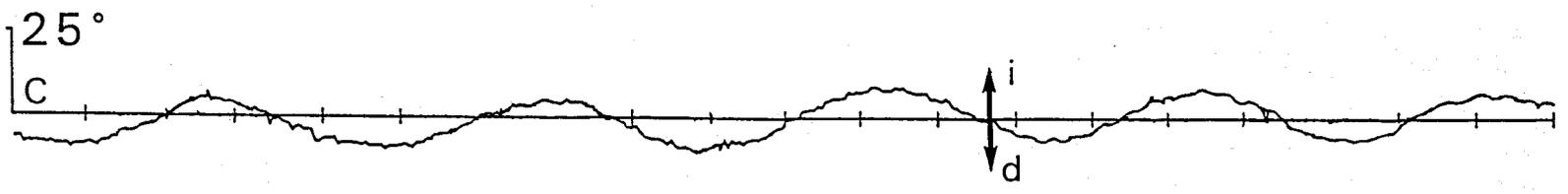
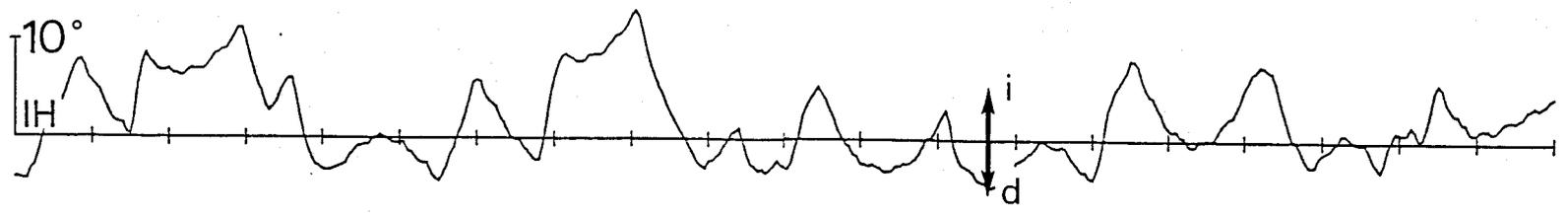
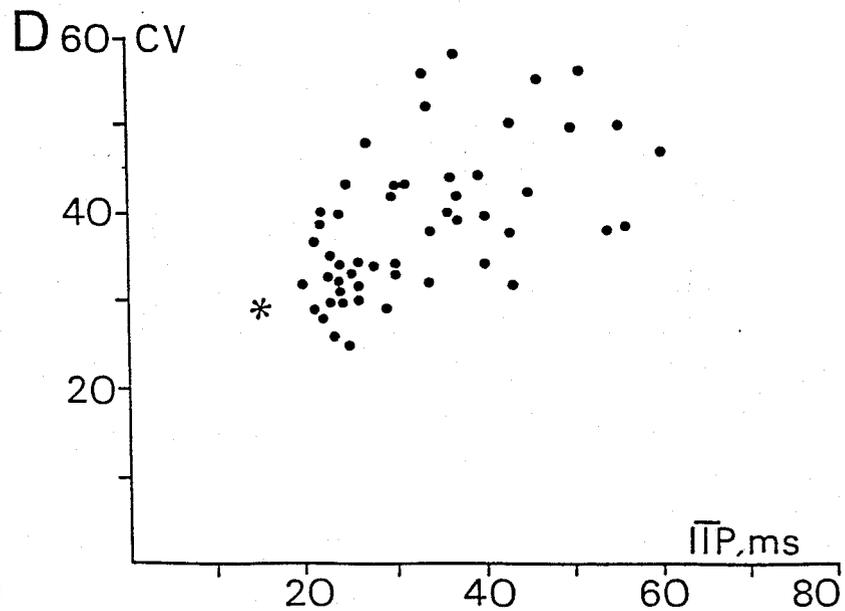
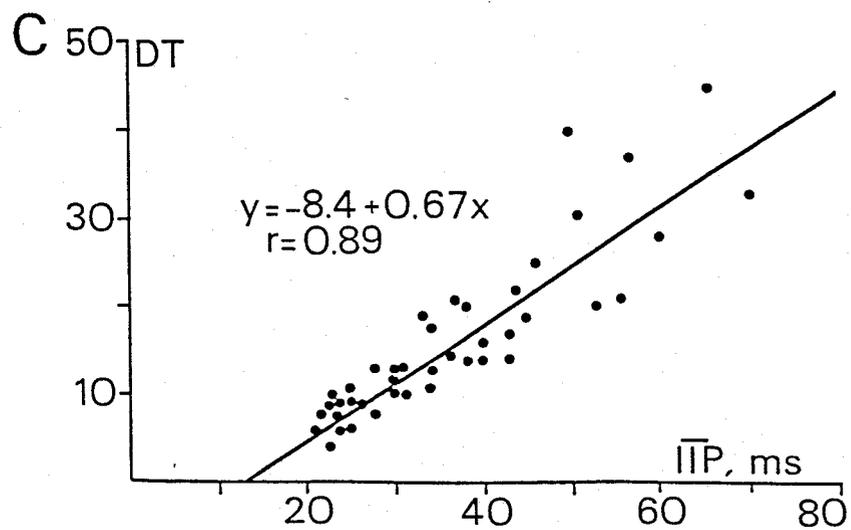
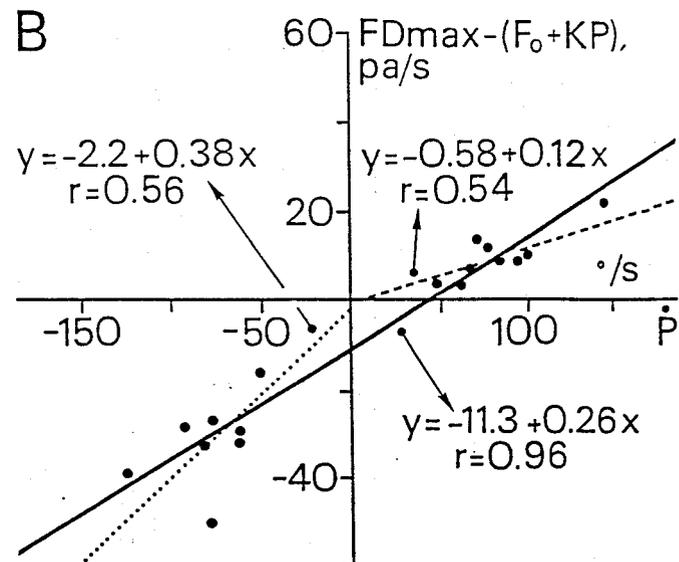
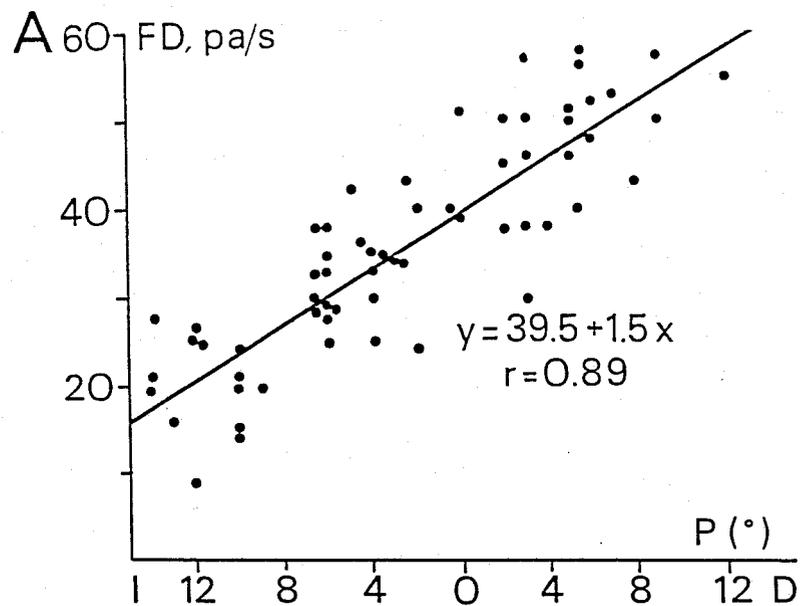


Figura 35. Análisis del comportamiento de una neurona vestibular secundaria que proyecta sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Representación gráfica de la frecuencia de descarga de la neurona frente a la posición del ojo. B. Representación de la variación de la frecuencia de descarga en función de la velocidad del ojo. La línea continua es la recta de regresión para todos los movimientos sacádicos. Las líneas punteadas representan las regresiones para los valores en la dirección de activación (valores positivos de velocidad ocular) y de inhibición (valores negativos de velocidad ocular). C. Representación de la desviación típica de la frecuencia media de descarga frente al intervalo medio entre potenciales (IIP) para distintas fijaciones. D. Representación del coeficiente de variación (en %) en función del intervalo medio entre potenciales. El asterisco en D representa el valor del coeficiente de variación que divide a las neuronas vestibulares en regulares e irregulares (vease el texto).



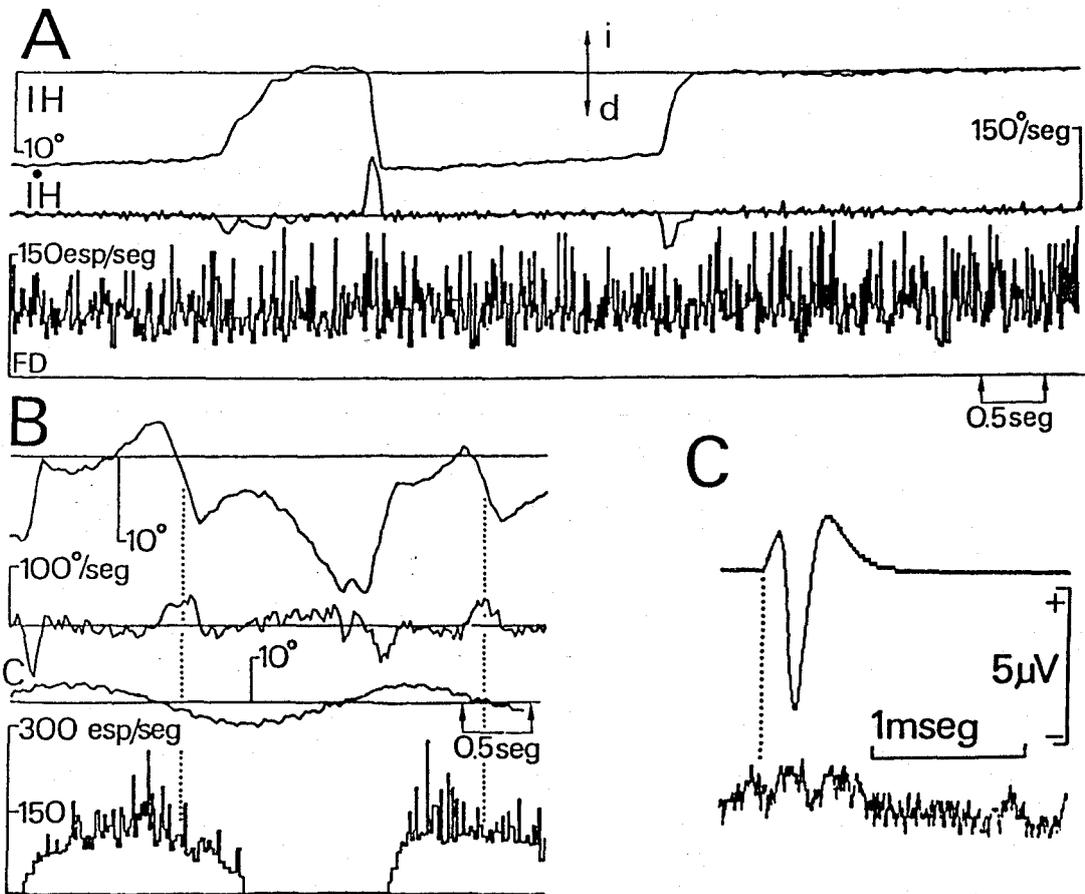


Figura 36. Registro de una neurona vestibular secundaria, tipo I, que no proyecta sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Durante movimientos oculares espontáneos. B. Durante estimulación vestibular sinusoidal. Las líneas punteadas indican movimientos oculares rápidos. Nótese la diferencia con las figuras 32-34. C. Promedio del potencial postsináptico producido por esta neurona en el núcleo del motor ocular externo. IH, posición del ojo izquierdo en el plano horizontal. IH, velocidad del movimiento. C, posición de la cabeza en el plano horizontal. FD, frecuencia instantánea de potenciales de acción (pa/s). Calibraciones como se indican.

ojo osciló entre 90 y 96° a una frecuencia de 0,2 Hz y disminuyó del orden de 6° cuando se duplicó ésta.

Si bien las neuronas vestibulares registradas, premotoras o no, mostraron un comportamiento similar durante la fase lenta del reflejo vestibulo-ocular, su comportamiento fue distinto durante las fases rápidas del nistagmo. Las neuronas vestibulares premotoras activadoras se inhibieron durante las fases rápidas, en la dirección de adducción, y las inhibidoras en la dirección de abducción (Figs. 32C y 34). No se observaron respuestas activadoras durante las fases rápidas contralaterales debido, posiblemente, a que las neuronas se encontraron completamente inhibidas por el sistema vestibular. Las neuronas vestibulares no premotoras no modificaron su frecuencia de disparo durante las fases rápidas (Fig. 36C).

4.2.2 FORMACION RETICULAR DEL PUENTE

4.2.2.1 Localización e identificación

Inmediatamente rostral al núcleo del motor ocular externo y a la misma profundidad se localizó un grupo de neuronas, densamente empaquetadas, sin que sobrepasaran los límites de dicho núcleo motor lateralmente y extendiéndose hasta 1 mm de su borde anterior (Fig. 37A y B). Estas neuronas se activaron antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular externo y produjeron potenciales postsinápticos excitadores en sus motoneuronas e interneuronas internucleares.

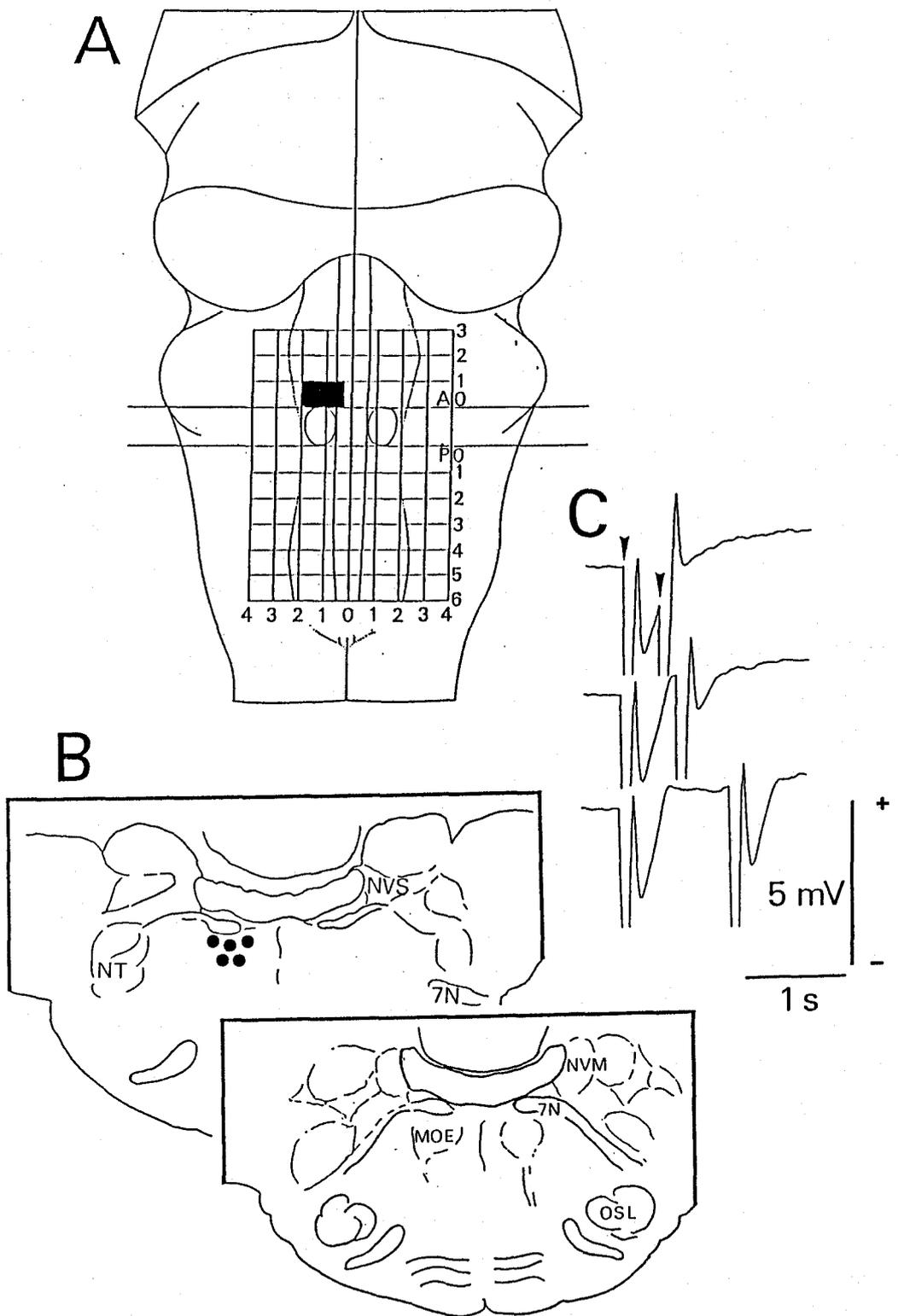


Figura 37. Localización de las neuronas de la formación reticular del puente que proyectan activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. A. Situación de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto al núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles A0 y B0. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su localización en la formación reticular. Cada punto representa la localización de una neurona. C. Campo antidrómico producido en esta zona por la estimulación del núcleo del motor ocular externo homolateral y su respuesta a la doble estimulación. Las flechas indican el comienzo del artefacto de estimulación. Abreviaturas: MOE, núcleo del motor ocular externo; 7N, nervio del VII par craneal; NT, núcleo del trigémino; OSL, núcleo lateral de la oliva superior; NVS, núcleo vestibular superior; NVM, núcleo vestibular medial.

4.2.2.1.1 Activación antidrómica

La estimulación eléctrica del núcleo del motor ocular externo dió lugar a un potencial de campo antidrómico, cuando el electrodo de registro se situó a 0,5 mm del borde anterior del núcleo estimulado (Fig. 37 C). Este potencial antidrómico presentó una latencia al pico negativo de $0,28 \pm 0,09$ ms, una duración máxima de 0,38 ms y una amplitud máxima de 3,1 mV.

El registro de neuronas aisladas de la formación reticular del puente se realizó en base a los criterios ya establecidos. Por ejemplo, el registro de la unidad aislada se mantuvo desplazando el electrodo $\pm 85 \mu\text{m}$ dorso-ventralmente desde la zona donde la espiga fue mayor, indicando que el registro se realizó en el soma de la neurona. La activación antidrómica de estas neuronas desde el núcleo del motor ocular externo presentó una latencia de $0,22 \pm 0,02$ ms al primer pico positivo y de $0,34 \pm 0,06$ ms al pico negativo (Fig. 39B). Estos valores de latencia disminuyeron significativamente cuando se incrementó la intensidad del estímulo; ésto pudo deberse a la proximidad entre el electrodo de estimulación y la neurona registrada; así como a una alta ramificación axonal por parte de esta neurona en el núcleo del motor ocular externo. El intervalo mínimo fue de $0,52 \pm 0,05$ ms, lo que da a estas neuronas la capacidad de producir brotes de muy alta frecuencia.

4.2.2.1.2 Potencial postsináptico inducido

El potencial postsináptico producido por las neuronas de la formación reticular del puente se registró en el núcleo del motor ocular externo y su promedio dió lugar a una típica onda rápida

positiva seguida de una gran inflexión negativa, que fue creciendo lentamente hasta hacerse positiva nuevamente y volver a cero en el curso del tiempo (Fig. 38 B y D). El evento completo duró aproximadamente 15 ms. En la mayoría de los promedios, antes de iniciarse la pequeña onda positiva (llegada del potencial de acción), se produjo una caída lenta de la línea basal del promedio; este hecho se interpretó como el efecto de otras neuronas del mismo tipo sobre el núcleo del motor ocular externo, debido a un alto grado de sincronización en la descarga y, al mismo tiempo, a la variabilidad en el umbral de descarga de las neuronas (Fig. 38D).

Los valores promedios de los resultados obtenidos y esquematizados en la figura 38C se muestran en la tabla IV.

Tabla IV. Valores promedios (N = 10) de los distintos parámetros esquematizados en la figura 38C.

a	$0,12 \pm 0,02$ ms
b	$0,20 \pm 0,06$ ms
c	$0,52 \pm 0,05$ ms
d	$4,82 \pm 0,28$ ms
e	$8,85 \pm 1,33$ μ V
e'	$5,64 \pm 0,73$ μ V

4.2.2.2 Comportamiento de las neuronas

4.2.2.2.1 Durante fijaciones

Estas neuronas, al igual que las precedentes, no presentaron actividad espontánea durante fijaciones oculares cuando el animal experimental se encontró en estado de alerta; aunque sí se

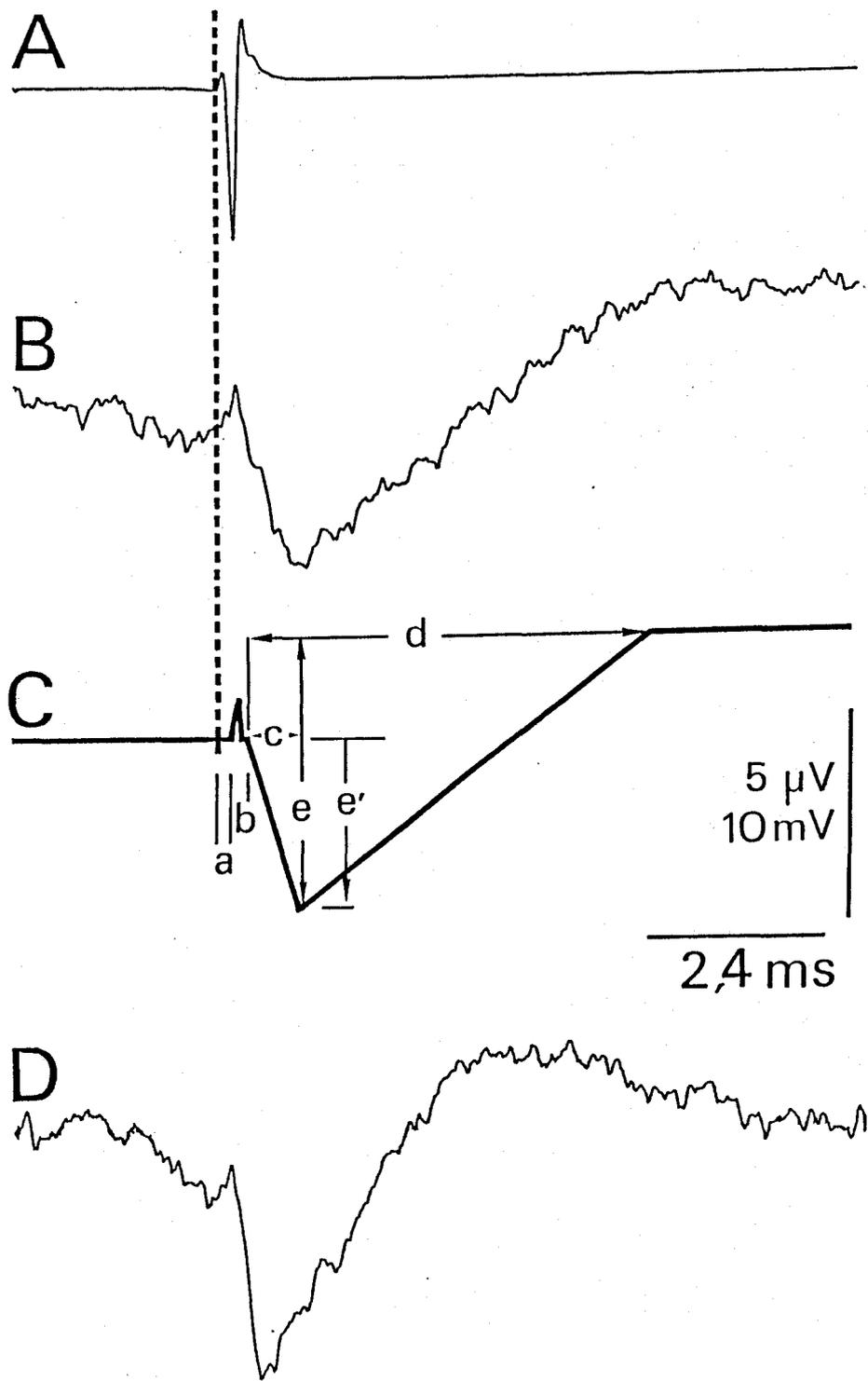


Figura 38. Potenciales postsinápticos producidos por las neuronas de la formación reticular del puente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. A. Espiga promediada de la neurona que sincronizó el promedio. B. Potencial postsináptico activador producido por una neurona reticular pontina homolateral. C. Representación de todos los promedios obtenidos de las neuronas reticulares activadoras sobre el núcleo del motor ocular externo. Las letras que figuran en indican los valores de duración y amplitud recogidos en la tabla IV. D. Potencial postsináptico producido por otra neurona reticular del puente con una base de tiempo mayor. Obsérvese la duración total del potencial postsináptico. La calibración es en mV es para A y en μV para B, C y D; en tiempo, 4 ms es para D y 2 ms para el resto.

produjeron algunas espigas, típicamente en forma de brote, cuando los niveles de alerta disminuyeron.

4.2.2.2.2 Durante movimientos sacádicos

Las neuronas registradas en la formación reticular del puente, rostral al núcleo del motor ocular externo principal, mostraron una actividad en brote durante todos los movimientos oculares rápidos (sacádicos y fases rápidas del nistagmo vestibular) en la dirección de abducción; aunque, en algunas ocasiones, también produjeron un pequeño brote de potenciales de acción en la dirección de adducción (Fig. 39A). La latencia entre el comienzo de la descarga y el movimiento del ojo fue muy variable, dependiendo del estado de alerta ($100,96 \pm 113,81$ ms). Para niveles de alerta altos la latencia fue de $14,1 \pm 5,7$ ms y la frecuencia máxima alcanzó las 600 espigas/s.

Se observaron correlaciones significativas entre el número de espigas y la amplitud del movimiento, y entre la frecuencia media y la velocidad del sacádico. Sin embargo, no fue significativa la correlación entre la duración del brote y la del movimiento. A partir de estos resultados se puede predecir que las características del movimiento sacádico que llegan a las motoneuronas del motor ocular externo vienen perfectamente codificadas a partir de estas neuronas.

4.2.2.2.3 Durante estimulación vestibular

Las neuronas de brote excitador presentaron, durante la estimulación vestibular, una descarga fásica asociada a las fases

Figura 39. Registro de una neurona de la formación reticular del puente que proyecta activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Actividad de la neurona durante movimientos oculares espontáneos. B. Activación antidrómica desde el núcleo del motor ocular externo homolateral. Abreviaturas: IH, IV, movimientos horizontales y verticales del ojo izquierdo, respectivamente; IH, IV componentes de velocidad respectivos; FD, frecuencia instantánea en potenciales de acción (pa/s); d, derecha; i, izquierda; ar, arriba; ab, abajo.

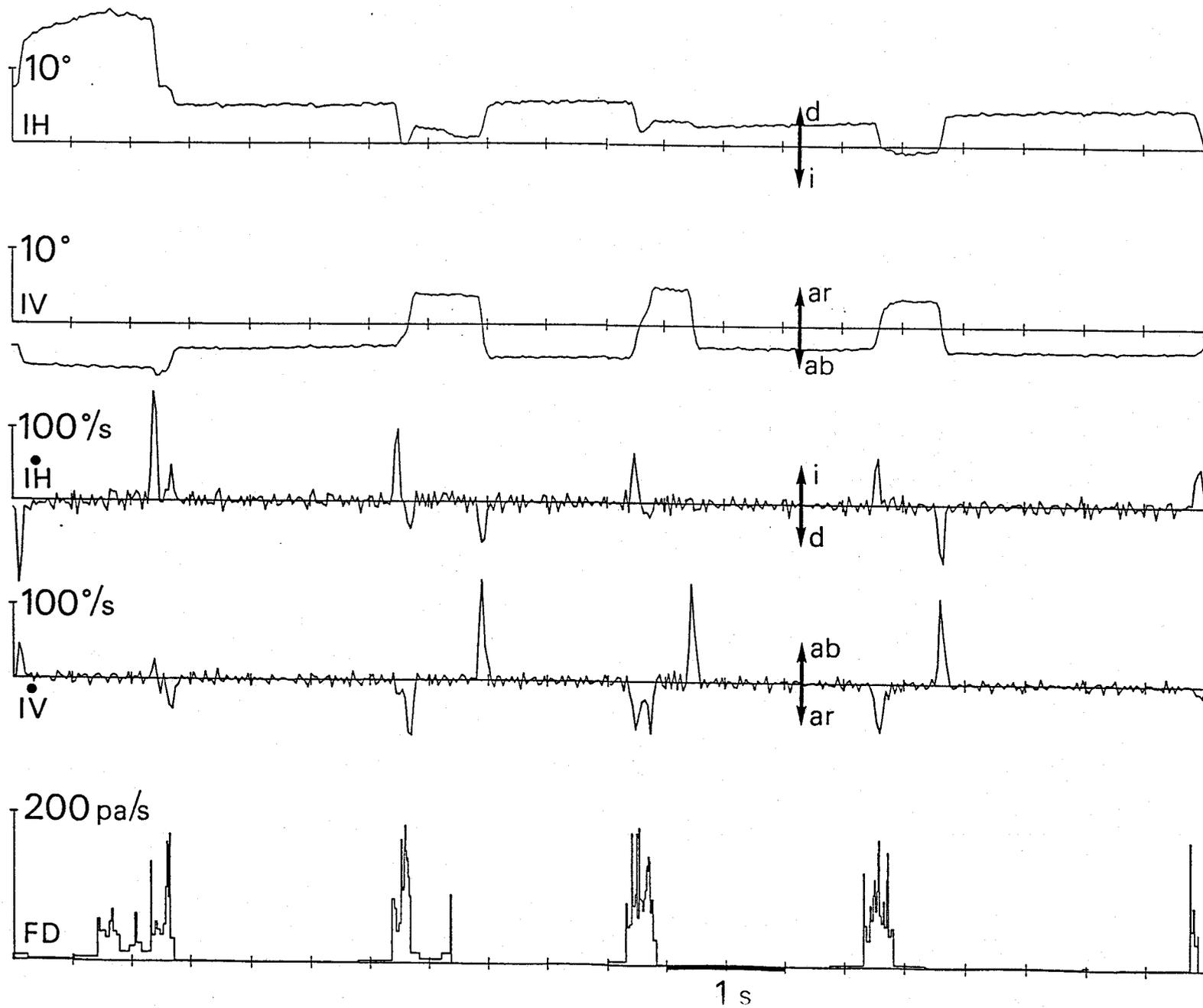
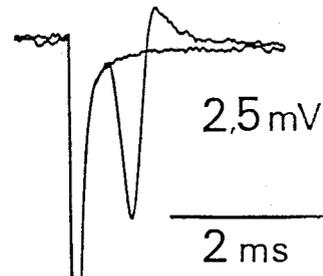
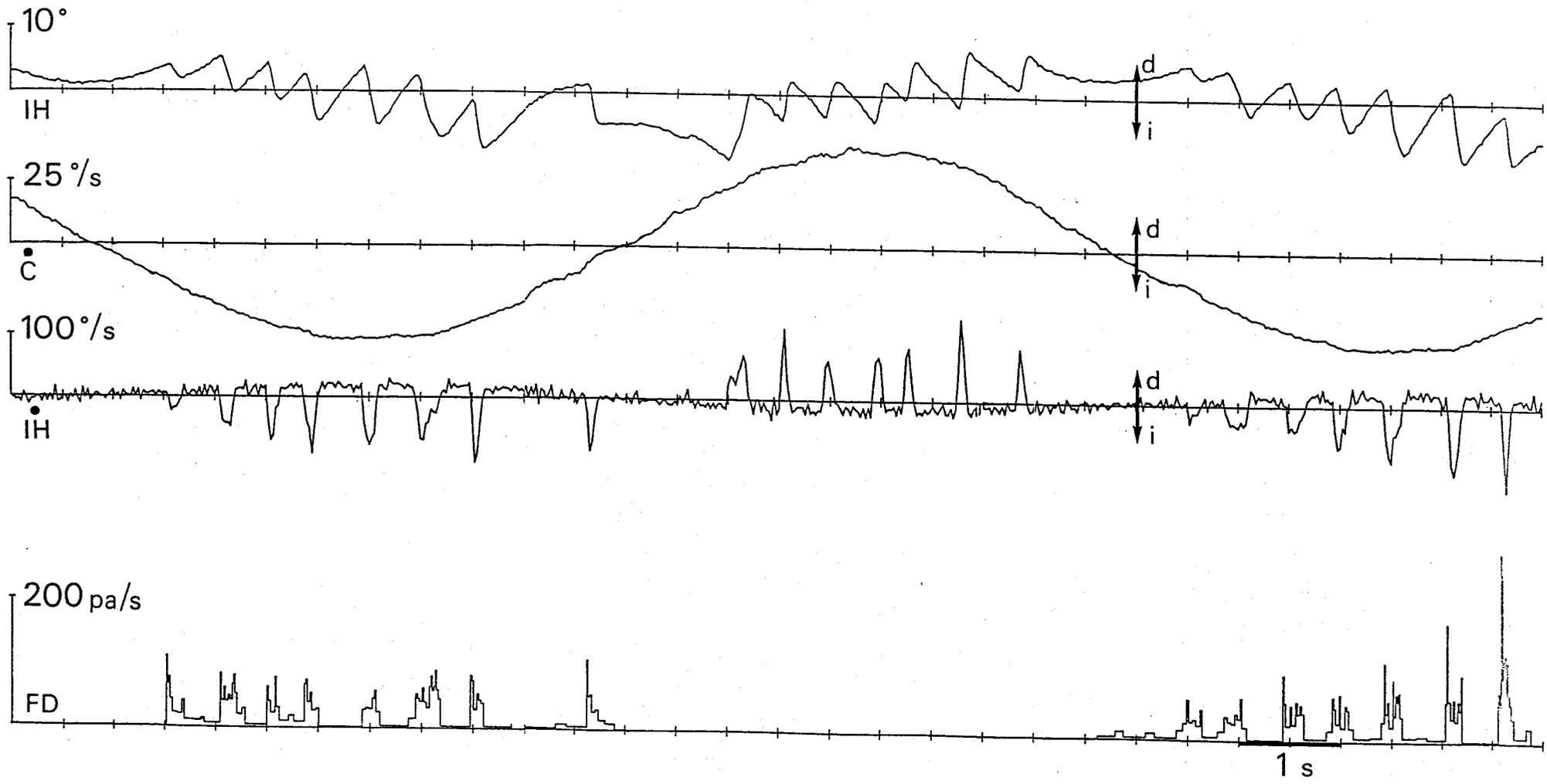
A**B**

Figura 40. Comportamiento durante estimulación vestibular sinusoidal de una neurona de la formación reticular del puente que proyecta activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo. C, velocidad del movimiento de la cabeza. El resto de abreviaturas como en la figura 39.



rápidas del nistagmo vestibular en la dirección de abducción. Los parámetros de descarga durante dichas fases fueron muy similares a los presentados para los movimientos sacádicos; si bien se hizo más patente la relación entre la frecuencia máxima y la velocidad del movimiento (Fig. 40).

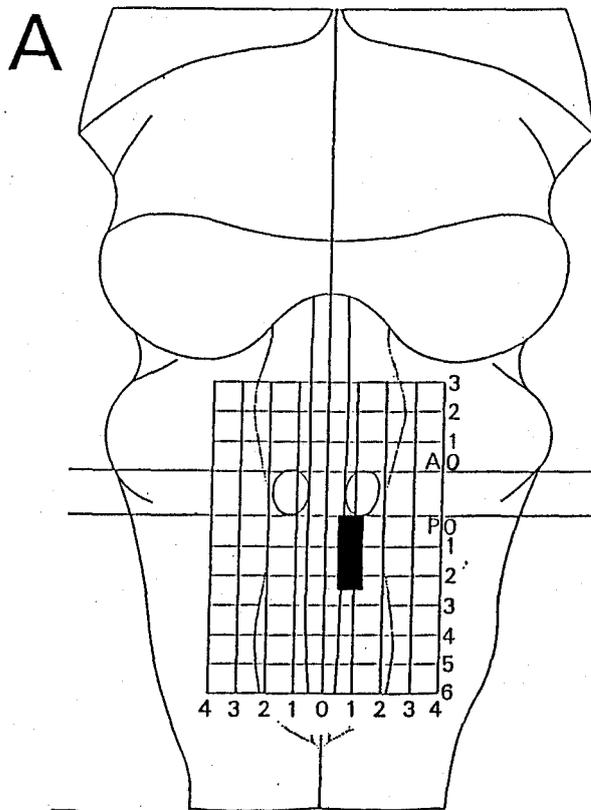
4.2.3 FORMACION RETICULAR DEL BULBO

4.2.3.1 Localización e identificación

Inmediatamente caudal al núcleo del motor ocular externo principal se localizó un grupo de neuronas que se activaron desde el núcleo del motor ocular externo contralateral. Las neuronas, holgadamente dispuestas, se distribuyeron en las dimensiones siguientes: 0,5 a 1,2 mm lateral a la línea media y extendiéndose hasta 3 mm desde el límite posterior del motor ocular externo (Fig. 41 A y B), disminuyendo su densidad rostro-caudalmente.

4.2.3.1.1 Activación antidrómica

Las neuronas se identificaron mediante su activación antidrómica desde el núcleo del motor ocular externo principal contralateral (Fig. 39 A). Sólo se consideraron los potenciales de acción que presentaron una forma trifásica (positiva-negativa-positiva) o bifásica (negativa-positiva). La latencia media entre el comienzo del estímulo fue de $0,23 \pm 0,1$ ms al comienzo de la espiga y de $0,40 \pm 0,09$ ms al pico negativo. El intervalo mínimo durante la doble estimulación fue de 0.64 ± 0.08 ms y la duración del potencial de acción extracelular de 0,7



B

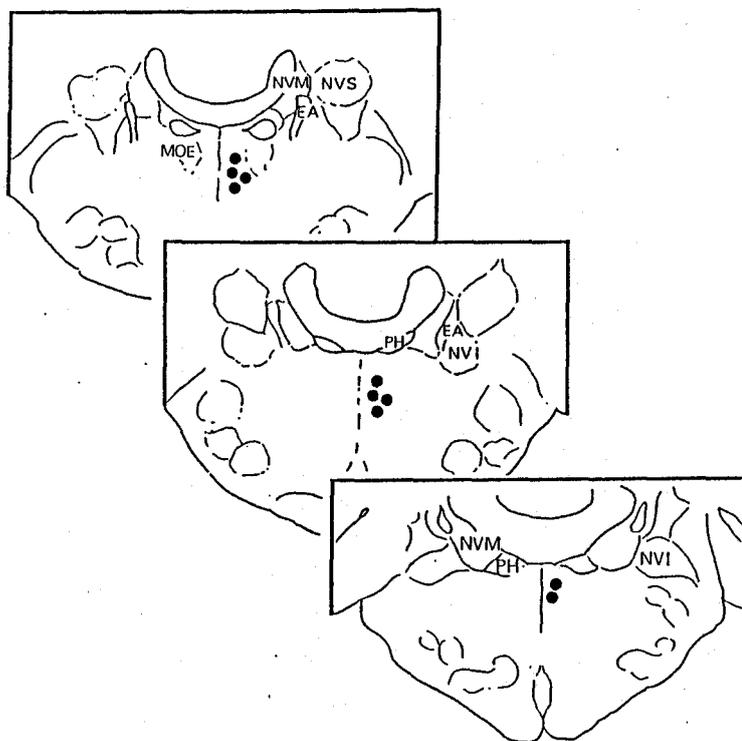


Figura 41. Localización de las neuronas de la formación reticular del bulbo que proyectan inhibitoramente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. A. Localización de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto al núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles A0 y B0. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su situación en la formación reticular del bulbo. Cada punto representa la localización de una neurona. Abreviaturas: MOE, núcleo del motor ocular externo; NVI, núcleo vestibular inferior; NVM, núcleo vestibular medial; NVS, núcleo vestibular superior; EA, estria acústica; PH, núcleo prepositus hipoglossi.

$\pm 0,12$ ms. El potencial de acción se registró moviendo el electrodo hasta $\pm 100 \mu\text{m}$ desde el máximo voltaje negativo registrado.

4.2.3.1.2 Potencial postsináptico inducido

El promedio del potencial de campo en el núcleo del motor ocular externo principal durante la actividad espontánea de este grupo de neuronas se caracterizó por una primera onda rápida positiva seguida de otra más lenta, también positiva y de mayor amplitud. La onda lenta positiva se interpretó como la hiperpolarización producida, sobre las motoneuronas e interneuronas, por la liberación de neurotransmisor por los terminales sinápticos de la neurona sincronizadora. En la figura 42B se muestra un ejemplo del potencial postsináptico inhibitor producido por una de estas neuronas y en la 42 C una representación promedio para las 10 neuronas registradas. La Tabla V recoge los valores de latencias y amplitud esquematizados en la figura 41C.

Tabla V. Valores promedio (N=10) de los parámetros que se indican en la Fig. 41C.

a	$0,17 \pm 0,03$ mseg
b	$0,23 \pm 0,05$ mseg
c	$0,62 \pm 0,11$ mseg
d	$3,20 \pm 0,85$ mseg
e	$6,62 \pm 1,54$ μV
e'	$5,23 \pm 0,81$ μV

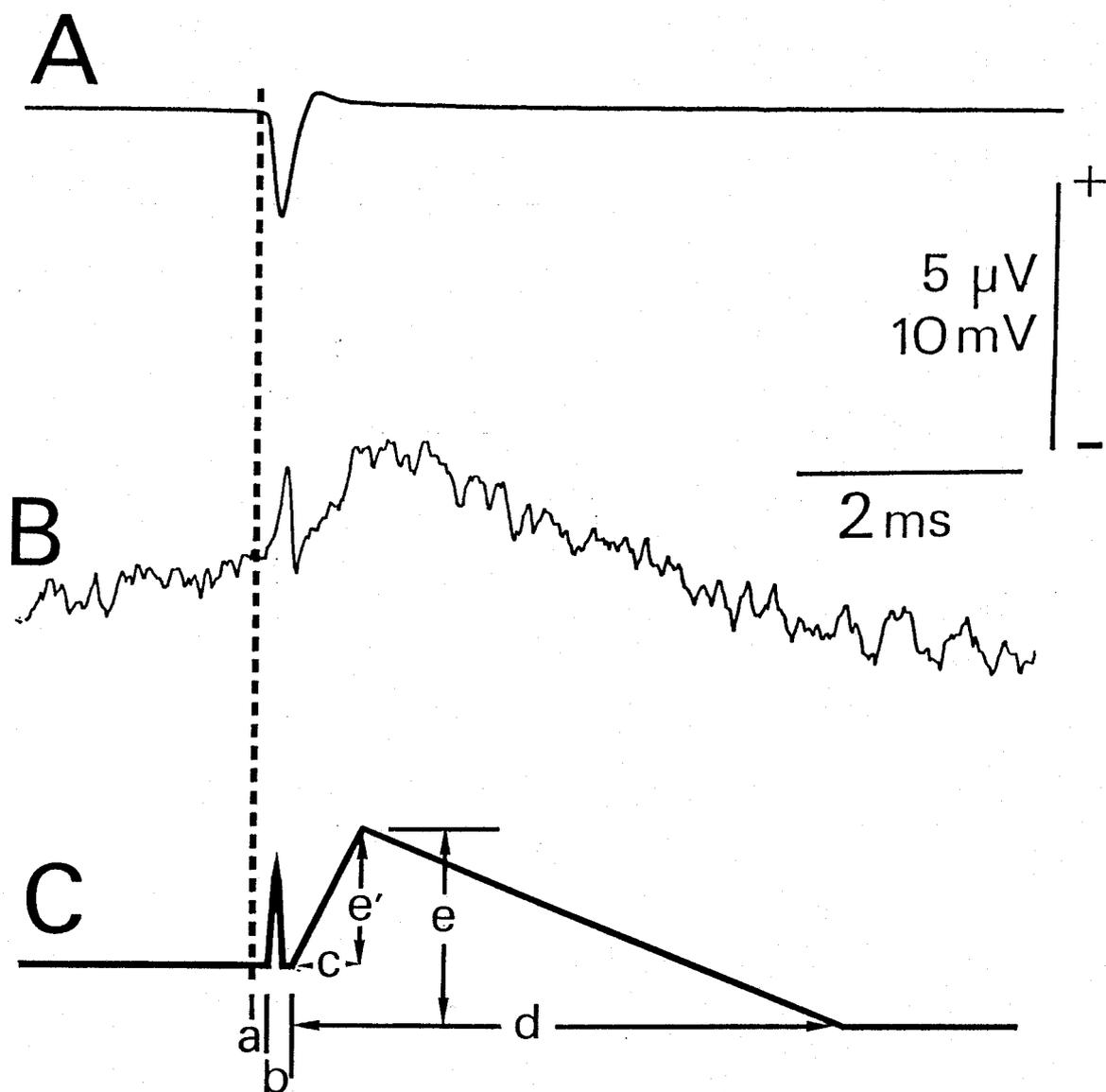


Figura 42. Potenciales postsinápticos producidos por las neuronas de la formación reticular del bulbo sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. A. Espiga promediada de la neurona que sincronizó el promedio. B. Potencial postsináptico inhibitor producido por una neurona reticular bulbar contralateral. C. Representación de todos los promedios obtenidos de las neuronas reticulares inhibitoras sobre el núcleo del motor ocular externo. Las letras que figuran en la figura C, indican distintos valores de duración y amplitud que están recogidos en la tabla V. Las calibraciones como se indican.

4.2.3.2 Comportamiento de las neuronas

4.2.3.2.1 Durante fijaciones

Durante fijaciones oculares estas neuronas no produjeron potenciales de acción, por lo que no mostraron ninguna sensibilidad a la posición del ojo en la órbita. Sólo durante los estados de somnolencia del animal se observaron espigas espontáneas, que no se correlacionaron con los movimientos oculares (Fig. 43B).

4.2.3.2.2 Durante movimientos sacádicos

Las neuronas de la formación reticular del bulbo produjeron un brote de potenciales de acción durante los movimientos del ojo en la dirección de adducción (Fig. 43B). La frecuencia alcanzada durante los movimientos oculares sacádicos en su dirección de activación alcanzó, en ocasiones, las 800 espigas/s durante episodios de máxima alerta del animal, con una latencia media entre el comienzo del brote y la producción del movimiento de 20.3 ± 14.4 ms. Para determinar cómo el brote producido por estas neuronas controla el movimiento sacádico se realizó un análisis de correlación entre determinados parámetros del movimiento del ojo (duración, amplitud y velocidad del sacádico) y de la descarga de los potenciales de acción (número de potenciales, frecuencia media, frecuencia máxima y duración del brote). De este análisis se obtuvieron correlaciones significativas entre la duración del brote y la duración del movimiento con el número de potenciales de acción, así como entre la frecuencia media y la frecuencia máxima. Estos resultados sugieren que el sistema

Figura 43. Registro de una neurona de la formación reticular del bulbo que proyecta inhibidoramente sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Activación antidrómica desde el núcleo del motor ocular externo contralateral. B Actividad durante movimientos oculares espontáneos. Abreviaturas: IH, movimiento horizontal del ojo izquierdo; IH, componente de velocidad del mismo movimiento; FD, frecuencia instantánea en potenciales de acción (pa/s); d, derecha; i, izquierda.

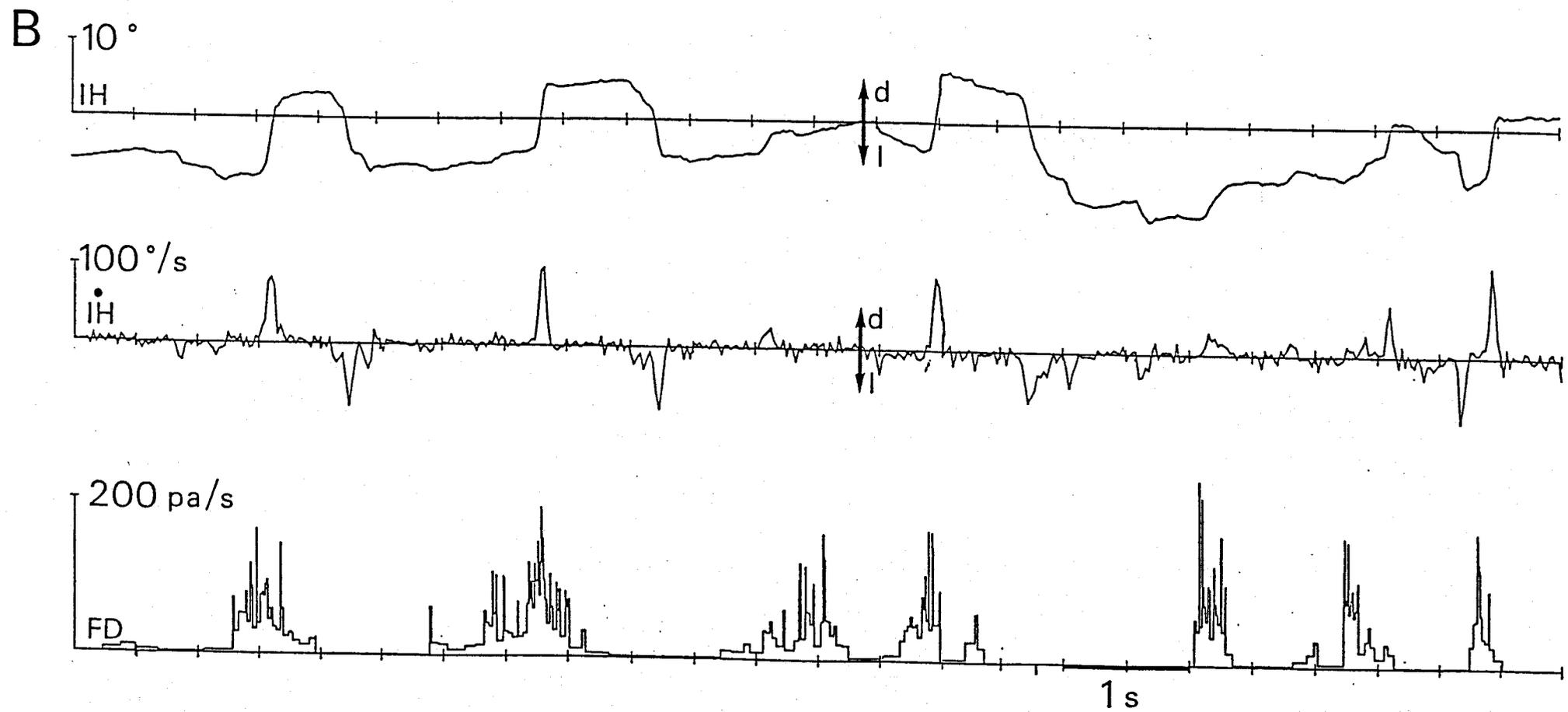
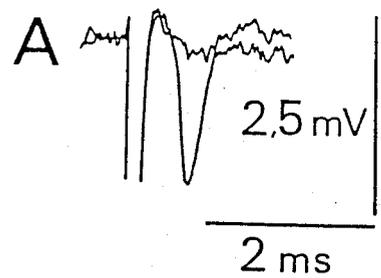
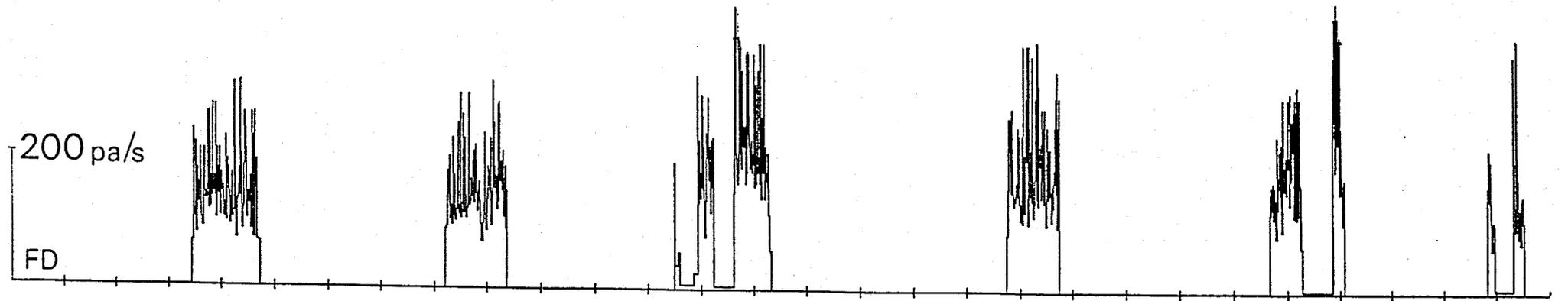
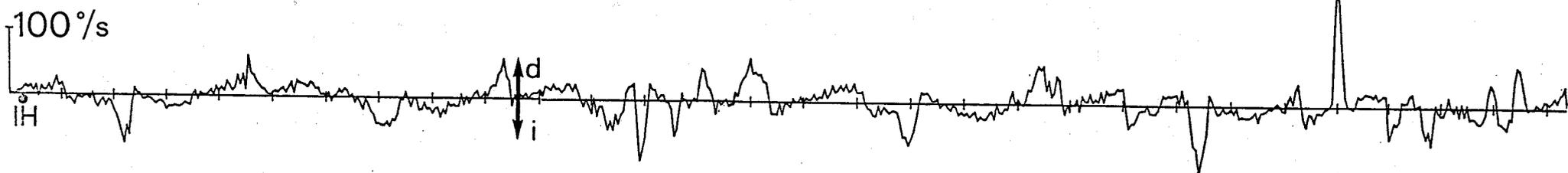
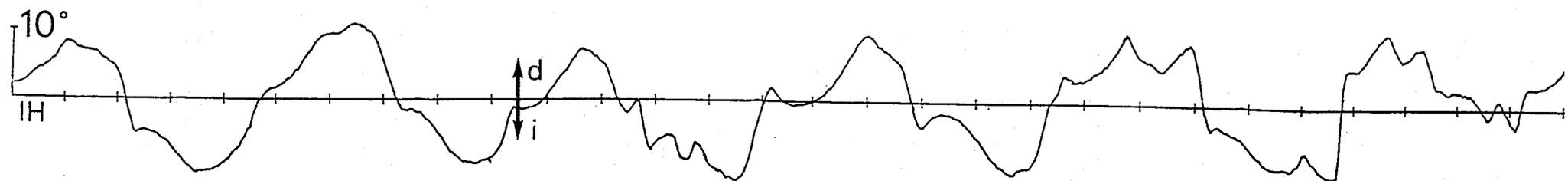


Figura 44. Comportamiento durante estimulación vestibular de una neurona de la formación reticular del bulbo que proyecta inhibidoramente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. Abreviaturas como en la figura 43.



sacádico se sirve de las neuronas de brote inhibitor para asegurar un movimiento coordinado de ambos ojos a través de la relajación del músculo del recto externo.

4.2.3.2.3 Durante estimulación vestibular

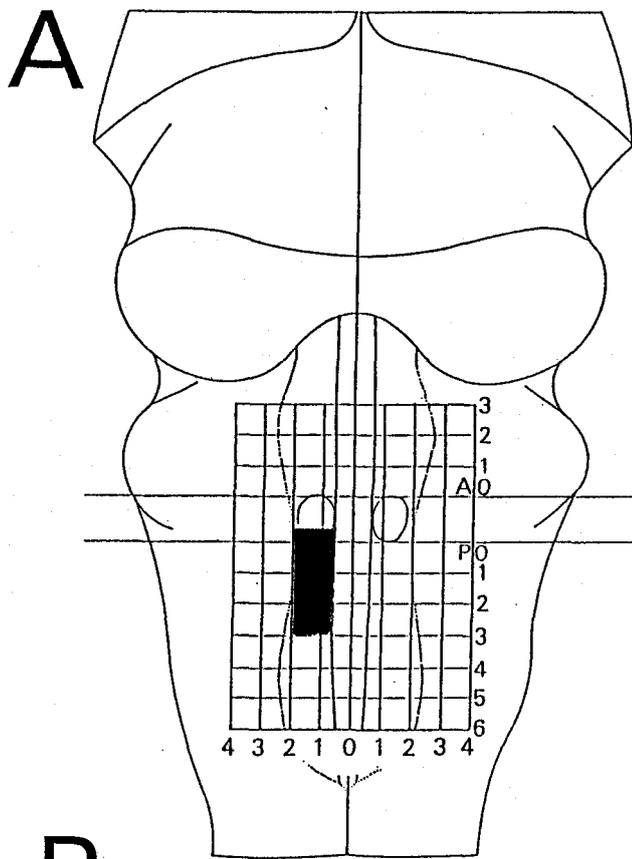
Las neuronas de brote inhibitor dieron lugar a una descarga fásica de potenciales de acción durante las fases rápidas del nistagmo vestibular, cuando el ojo contralateral se desplazó en la dirección de adducción (Fig. 44). La relación entre los parámetros del movimiento del ojo y la descarga de la neurona fueron los mismos que para los movimientos sacádicos; salvo cuando el estado de alerta del animal fue menor, en cuyo caso se produjeron brotes durante algunas fases lentas vestibulares (Fig. 44).

4.2.4 NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI

4.2.4.1 Localización e identificación

Neuronas localizadas en el núcleo prepositus hipoglossi se activaron antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular externo principal, homolateral o contralateral (Figs. 45A y 46A). Las neuronas de proyección homolateral se localizaron, generalmente en el borde lateral del núcleo prepositus hipoglossi (Fig. 45B), con una densidad máxima en los 2 mm rostrales; mientras que las de proyección contralateral se dispusieron más holgadamente en los planos medio-lateral y rostro-caudal (Fig. 46B).

Dada la exigua extensión dorso-ventral del núcleo prepositus



B

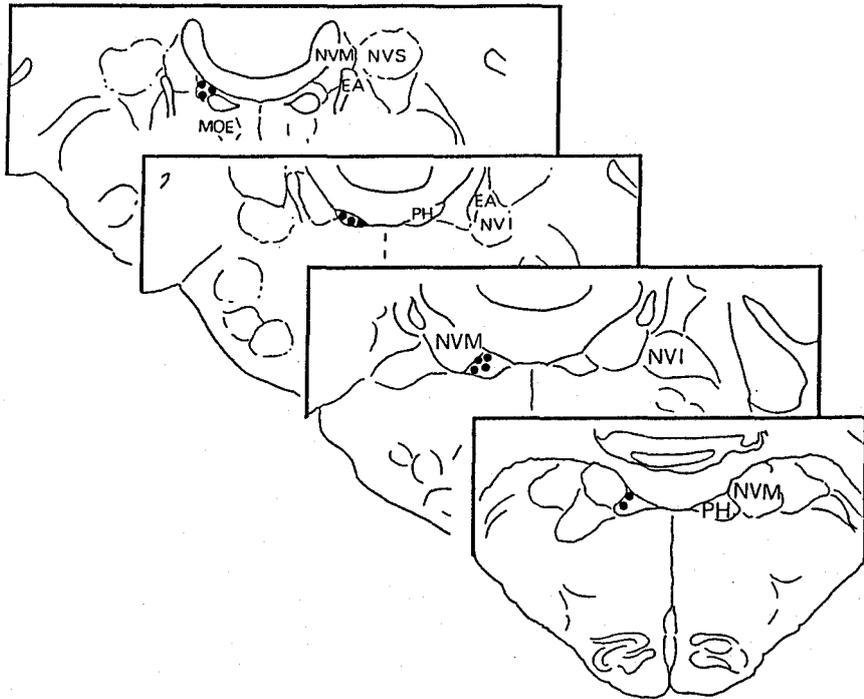


Figura 45. Localización de las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi que proyectan activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. A. Situación de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto del núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles A0 y B0. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su localización en el núcleo prepositus hipoglossi. Cada punto representa la localización de una neurona. Abreviaturas: MOE, núcleo del motor ocular externo; NVM, núcleo vestibular medial; EA, estria acústica; NVS, núcleo vestibular superior; NVI, núcleo vestibular inferior; PH, núcleo prepositus hipoglossi.

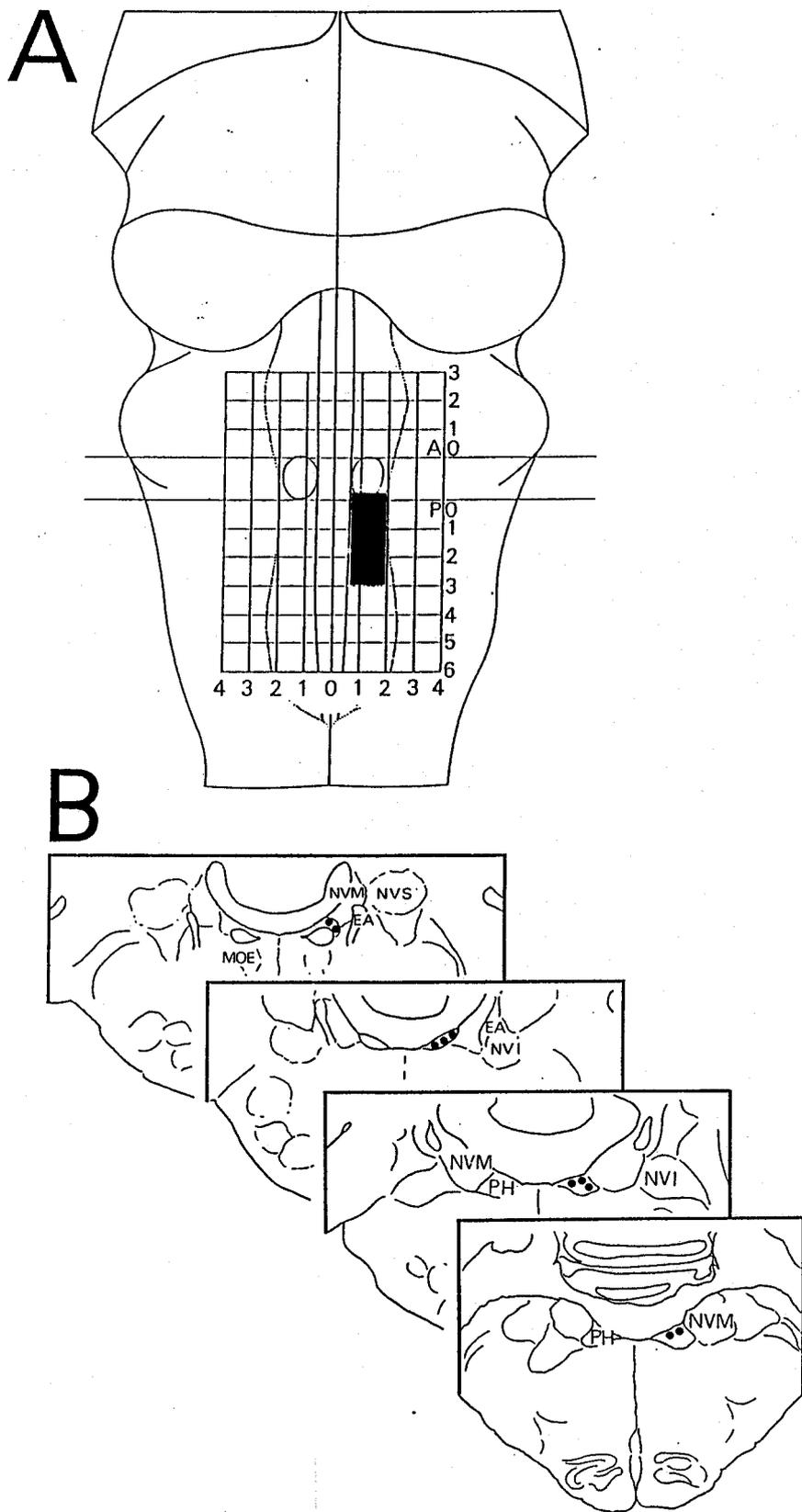


Figura 46. Localización de las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi que proyectan inhibitoriamente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. A. Situación de las neuronas en el mapa cartográfico del tronco del encéfalo respecto del núcleo del motor ocular externo. Números en mm desde los niveles A0 y B0. B. Secciones coronales mostrando la densidad de neuronas y su localización en el núcleo prepositus hipoglossi. Cada punto representa la localización de una neurona. Abreviaturas: MOE, núcleo del motor ocular externo; NVM, núcleo vestibular medial; EA, estria acústica; NVS, núcleo vestibular superior; NVI, núcleo vestibular inferior; PH, núcleo prepositus hipoglossi.

hipoglossi y la inestabilidad de la zona fue imposible determinar la localización exacta de las neuronas, a lo largo de este eje; si bien todas las neuronas se registraron en un margen de 500 μm desde el suelo del cuarto ventrículo.

4.2.4.1.1 Activación antidrómica

Todas las neuronas registradas se activaron antidrómicamente desde los núcleos del motor ocular externo, caracterizándose por presentar la típica onda negativa-positiva o positiva-negativa-positiva. Sin embargo, la intensidad de la estimulación eléctrica necesaria para obtener la respuesta antidrómica fue algo mayor que para las otras neuronas registradas.

La latencia media entre el comienzo del estímulo y el comienzo de la espiga fue de $0,43 \pm 0,07$ ms para las homolaterales y de $0,57 \pm 0,12$ ms para las contralaterales. El intervalo mínimo para ambos tipos neuronales fue de $1,14 \pm 0,14$ ms.

En el promedio de la descarga espontánea de algunas neuronas homolaterales se observó una pequeña onda negativa, que comenzó $1,02 \pm 0,08$ ms antes que el potencial de acción (Fig. 47B). En estas mismas neuronas se observó una onda, de las mismas características anteriores, tras cada potencial de acción producido por activación antidrómica (Fig. 47C). Estas despolarizaciones, no observadas en ninguna otra célula de las presentadas anteriormente, apoyan la existencia de una colateral recurrente activadora en las neuronas del núcleo prepositus

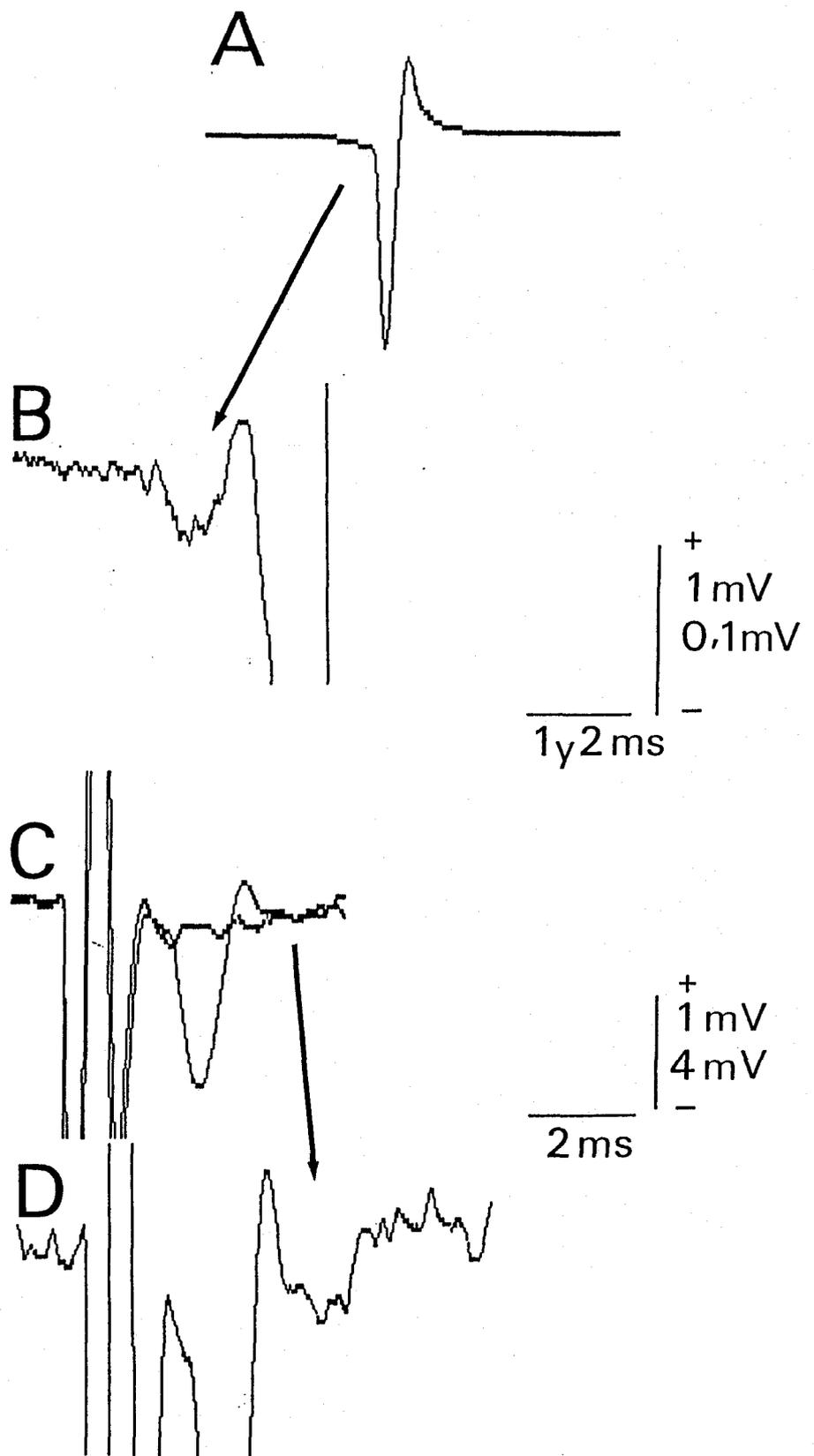


Figura 47. Detalles de las espiga promediada y activada antidr6micamente de una neurona del n6cleo prepositus hipoglossi que proyecta homolateralmente sobre el del motor ocular externo. A. Potencial extracelular espont6neo promediado 5.000 veces. B. Detalle de la porci6n anterior del registro de la espiga mostrada en A ampliada en voltaje. C. Activaci6n antidr6mica por estimulaci6n el6ctrica del n6cleo del motor ocular externo. D. Detalle ampliado en voltaje del registro posterior a la espiga antidr6mica. Calibraciones como se indican.

hipoglossi que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo; lo cual es de gran importancia para entender la génesis de la señal de posición en estas neuronas. A diferencia de estas últimas, las neuronas contralaterales no presentaron dichas despolarizaciones; aunque en algunas ocasiones se observaron espigas espontáneas muy constantes a latencias polisinápticas. Otra característica diferencial de estas neuronas fue la aparición de espigas polisinápticas como consecuencia de la doble estimulación eléctrica del núcleo del motor ocular externo. Dichas espigas se obtuvieron cuando la latencia entre los estímulos varió desde 0,5 hasta 5 ms.

4.2.4.1.2 Potenciales postsinápticos inducidos

Las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi activadas antidrómicamente se seleccionaron además por el potencial de campo extracelular inducido sobre el núcleo del motor ocular externo. Las neuronas de proyección homolateral produjeron un potencial postsináptico que consistió invariablemente en una pequeña inflexión positiva seguida de una onda lenta negativa (Fig. 48B) interpretándose como una despolarización. Las neuronas de proyección contralateral originaron también una pequeña inflexión positiva pero seguida de una onda lenta positiva; lo que implicó un potencial postsináptico inhibitor (Fig. 48D y E). Los parámetros cuantitativos de ambos efectos, excitador homolateral e inhibitor contralateral, se encuentran resumidos en la tabla VI.

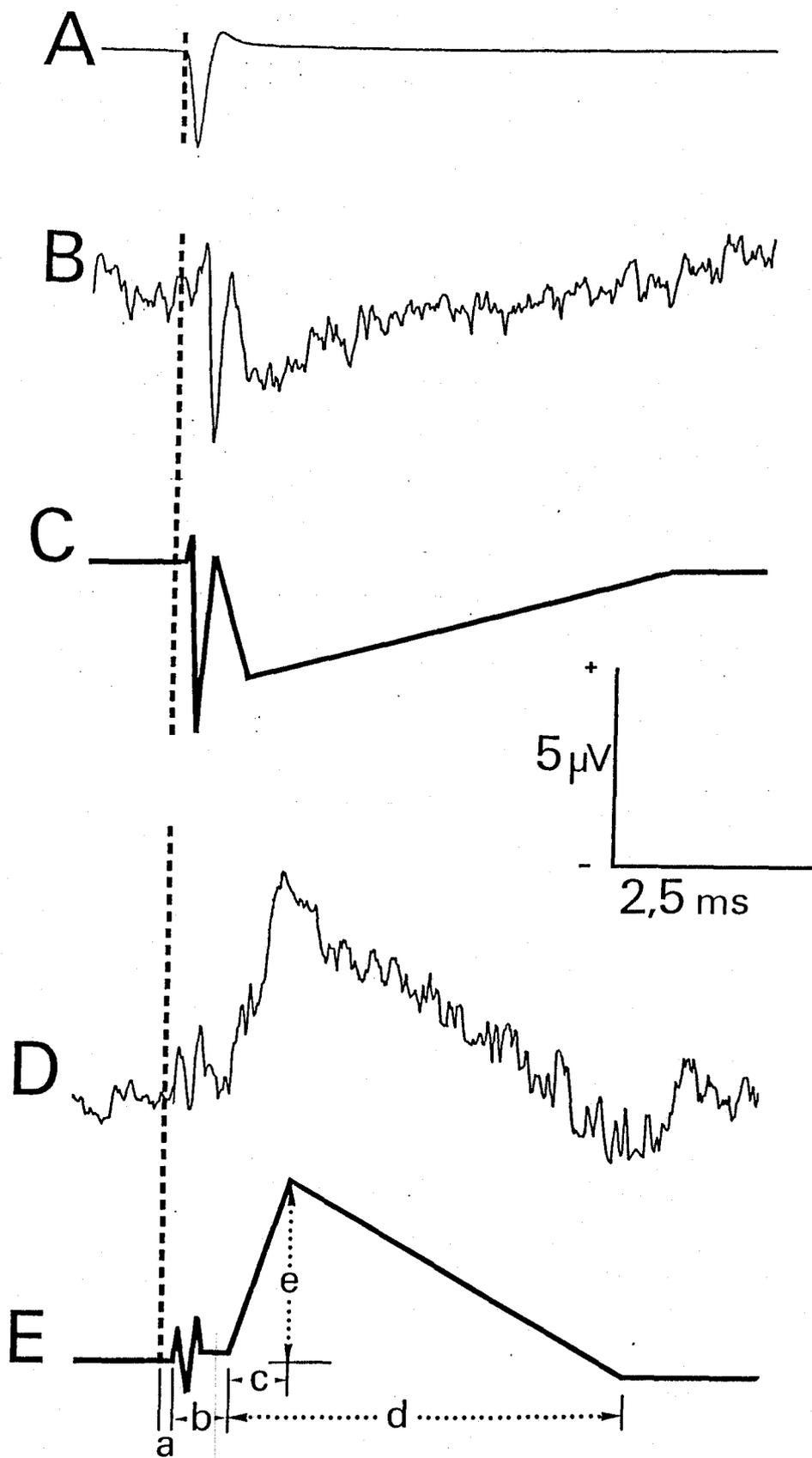


Figura 48. Potenciales postsinápticos producidos por las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi sobre el núcleo del motor ocular externo. A. Espiga promediada de la neurona que sincronizó el promedio. B. Potencial postsináptico activador producido por una neurona que proyecta homolateralmente. C. Representación de todos los promedios obtenidos de las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi activadoras. D. Potencial postsináptico inhibitorio producido por una neurona que proyecta contralateralmente. E. Representación de la forma del potencial inhibitorio producido por todas las neuronas contralaterales registradas. Las letras, aplicables también sobre la figura C, indican distintos valores de duración y amplitud que están recogidos en la tabla VI.

Tabla VI. Valores promedios (N=10) de los distintos parámetros esquematizados en la figura 48C y E.

	ACTIVADORAS	INHIBIDORAS
a	0,33 ± 0,10 ms	0,20 ± 0,08 ms
b	0,20 ± 0,12 ms	0,56 ± 0,12 ms
c	0,38 ± 0,08 ms	0,36 ± 0,11 ms
d	5,02 ± 0,12 ms	4,48 ± 0,22 ms
e	2,43 ± 0,07 μV	2,15 ± 0,03 μV

4.2.4.2 Comportamiento de las neuronas

En el núcleo prepositus hipoglossi se registraron un total de 280 neuronas, de las cuales sólo un 5 % cumplieron los requisitos de activación antidrómica y producción de efectos sinápticos sobre el núcleo del motor ocular externo. El resto de las neuronas registradas se agruparon del modo siguiente: i) el 52 % presentaron una frecuencia de descarga correlacionada con los movimientos oculares, independientemente del origen del estímulo que los produjo; ii) el 24 % de las neuronas se relacionaron con la velocidad del movimiento de la cabeza y/o con movimientos de la musculatura del cuello; iii) el 14 % presentaron una descarga correlacionada con entrada polisensorial, fundamentalmente de origen exteroceptivo; y por último, iv) la actividad de las neuronas que constituyeron el 10 % restante no pudo ser asociada con ningún tipo de estímulo y/o respuesta.

Además del grupo de neuronas que proyectaron sobre el motor ocular externo, que se tratarán a continuación, las neuronas de los grupos i) y ii) se discutirán, en cuanto a su importancia,

para entender el funcionamiento de dicho núcleo y del sistema oculomotor y, si bien no se presentarán los resultados, los tipos de neuronas coincidieron con los descritos por Delgado-García y col., 1989 y López-Barneo y col., 1982. El grupo iii) se discutirá en cuanto a la posible relación que pueda tener con el mantenimiento de la señal de posición y, en general, con el estado de alerta del animal.

4.2.4.2.1 Durante fijaciones

Las neuronas del núcleo prepositus activadas antidrómicamente desde el núcleo del motor ocular externo principal homolateral presentaron una frecuencia de descarga durante fijaciones linealmente proporcional a la posición del ojo en la órbita (Fig. 49). La frecuencia de descarga se incrementó conforme el ojo se movió en la dirección de abducción, con un coeficiente de correlación medio de 0,92. El análisis de regresión entre la posición del ojo y la frecuencia media de descarga de las neuronas produjo un valor para la constante de sensibilidad de la posición ocular $k = 8,2 \pm 3,9$ espigas/s/°. El efecto del estado de alerta sobre el comportamiento de estas neuronas fue mucho más marcado que para las neuronas anteriormente descritas, produciendo como efectos más generales un incremento del umbral de descarga y una disminución, marcadamente exponencial, durante fijaciones prolongadas.

Las neuronas inhibitoras (de proyección contralateral) (Fig. 50) presentaron un comportamiento muy similar a las homolaterales, aunque el coeficiente de correlación fue de 0,84. El coeficiente

Figura 49. Comportamiento durante movimientos oculares espontáneos de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi que proyecta activadoramente sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. IH, componente horizontal del movimiento del ojo izquierdo. IH, velocidad para el mismo movimiento. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda.

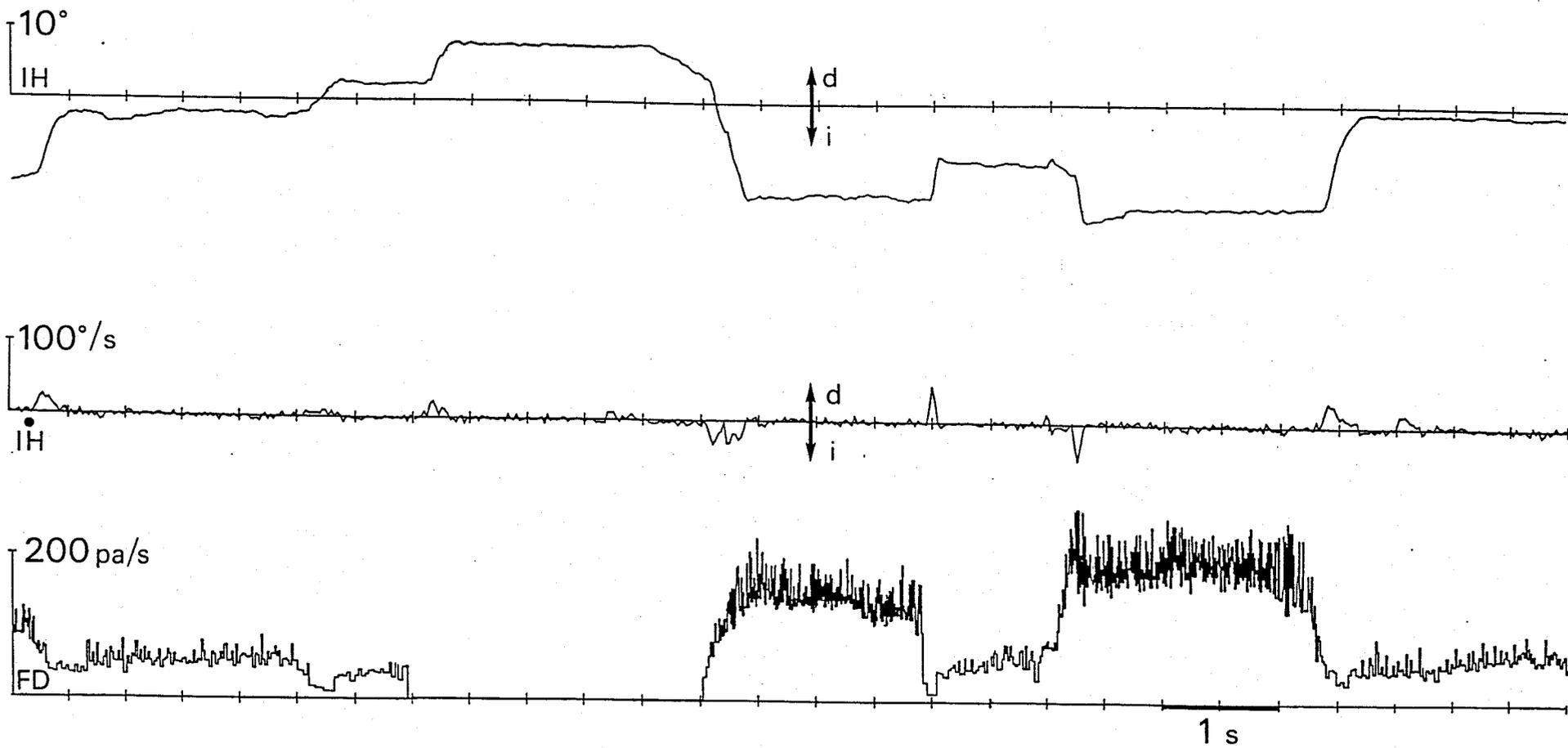
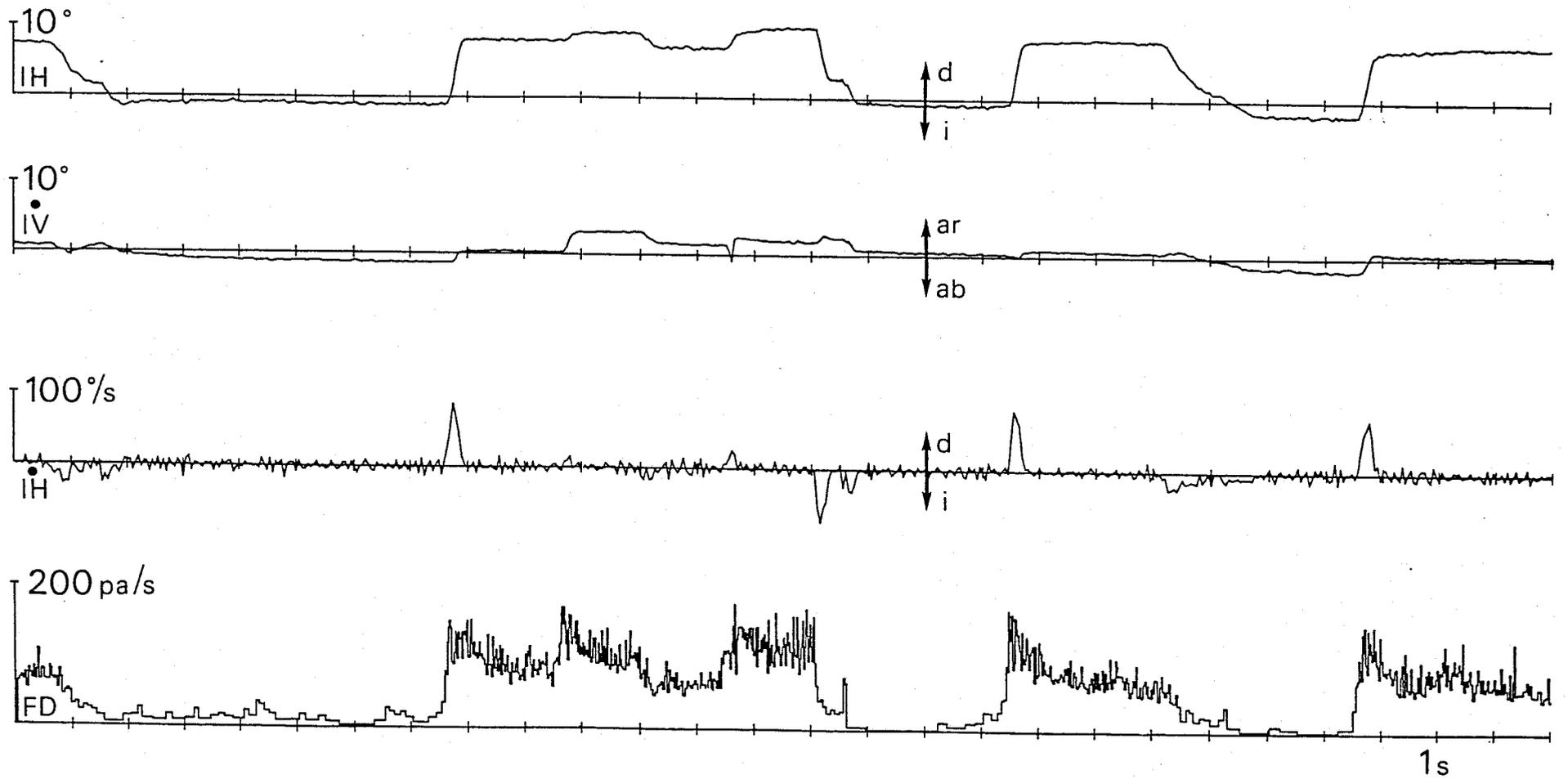


Figura 50. Comportamiento durante movimientos oculares espontáneos de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi que proyecta inhibitoramente sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. IH, IV componentes horizontal y vertical del movimiento del ojo izquierdo. IH, velocidad para el componente horizontal del mismo ojo. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda. ar, arriba. ab, abajo.



de sensibilidad a la posición fue $K = 7,9 \pm 2,88$ espigas/s/°.

4.2.4.2.2 Durante movimientos sacádicos

Durante movimientos oculares sacádicos las neuronas presentaron una descarga proporcional al desplazamiento del ojo en la órbita, incrementando su frecuencia con la misma cinética a la que se produjo el movimiento sacádico en la dirección de abducción ($r = 0,94 \pm 0,03$) (Fig. 49) y disminuyendo la frecuencia para sacádicos en la dirección de adducción. Ninguna neurona de las que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral originó un brote de alta frecuencia durante la señal de velocidad de los movimientos oculares sacádicos ($r = 0,15 \pm 0,21$); y aunque las neuronas que proyectaron contralateralmente presentaron un coeficiente de correlación algo mayor ($r = 0,32 \pm 0,28$), tampoco fue significativo (Fig. 50).

4.2.4.2.3 Durante estimulación vestibular

Todas las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi activadas desde el núcleo del motor ocular externo, homo- o contralateral, se clasificaron como tipo II (Duensing y Schaeffer, 1958) y presentaron una frecuencia de descarga proporcional a la posición del ojo en la órbita.

Tanto las neuronas homolaterales (Fig. 51) como las contralaterales (Fig. 52) presentaron una sensibilidad a la posición, durante estimulación vestibular, similar a la obtenida durante fijaciones oculares ($k_v = 9,1 \pm 3,3$ y $k_v = 8,9 \pm 3,1$ espigas/s/°/s, respectivamente). La sensibilidad a la velocidad

Figura 51. Comportamiento durante estimulación vestibular de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi que proyecta sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. IH, componente horizontal del movimiento del ojo izquierdo. IH, velocidad para el mismo movimiento. C, velocidad de la cabeza en el plano horizontal. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda.

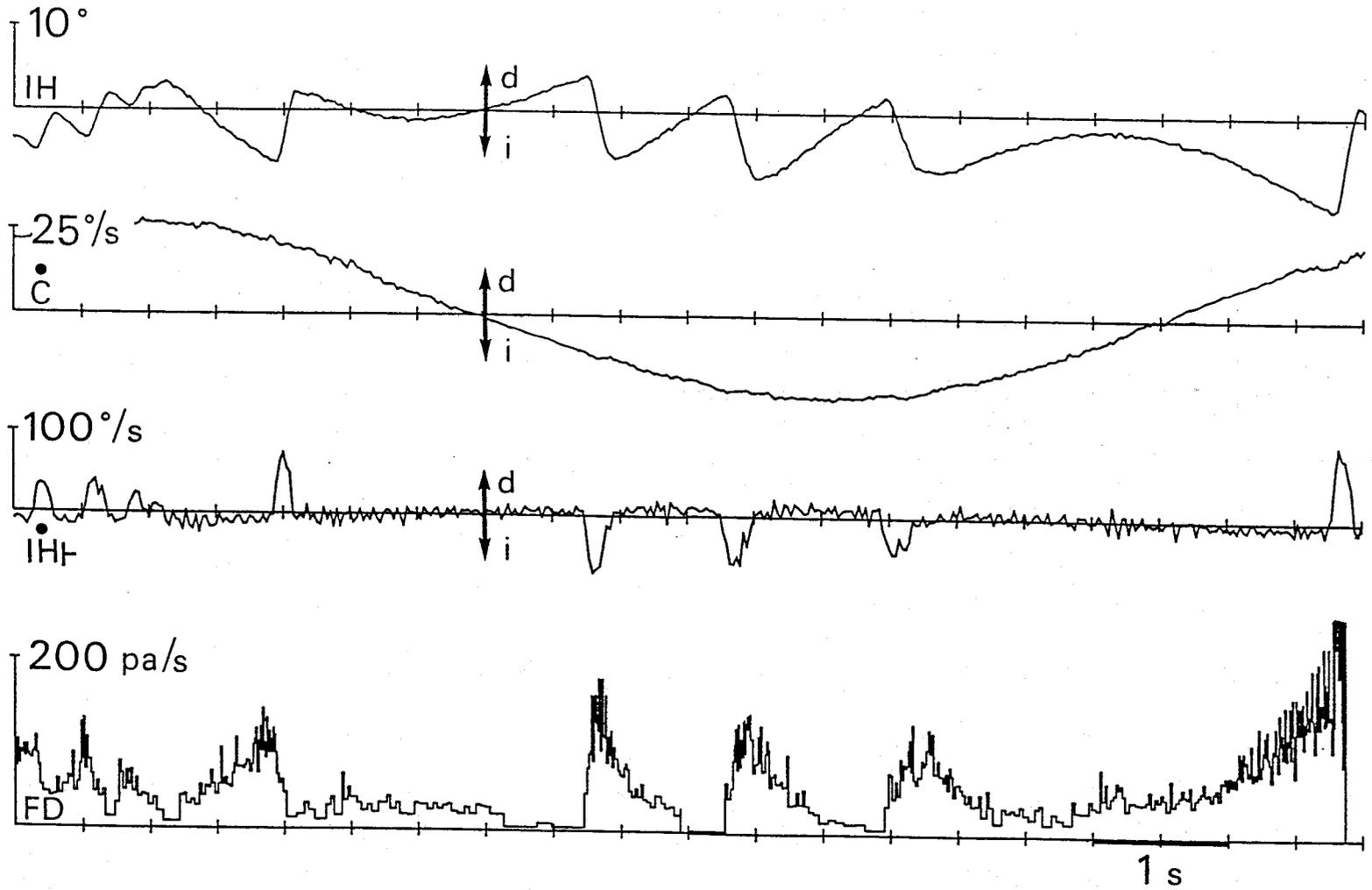
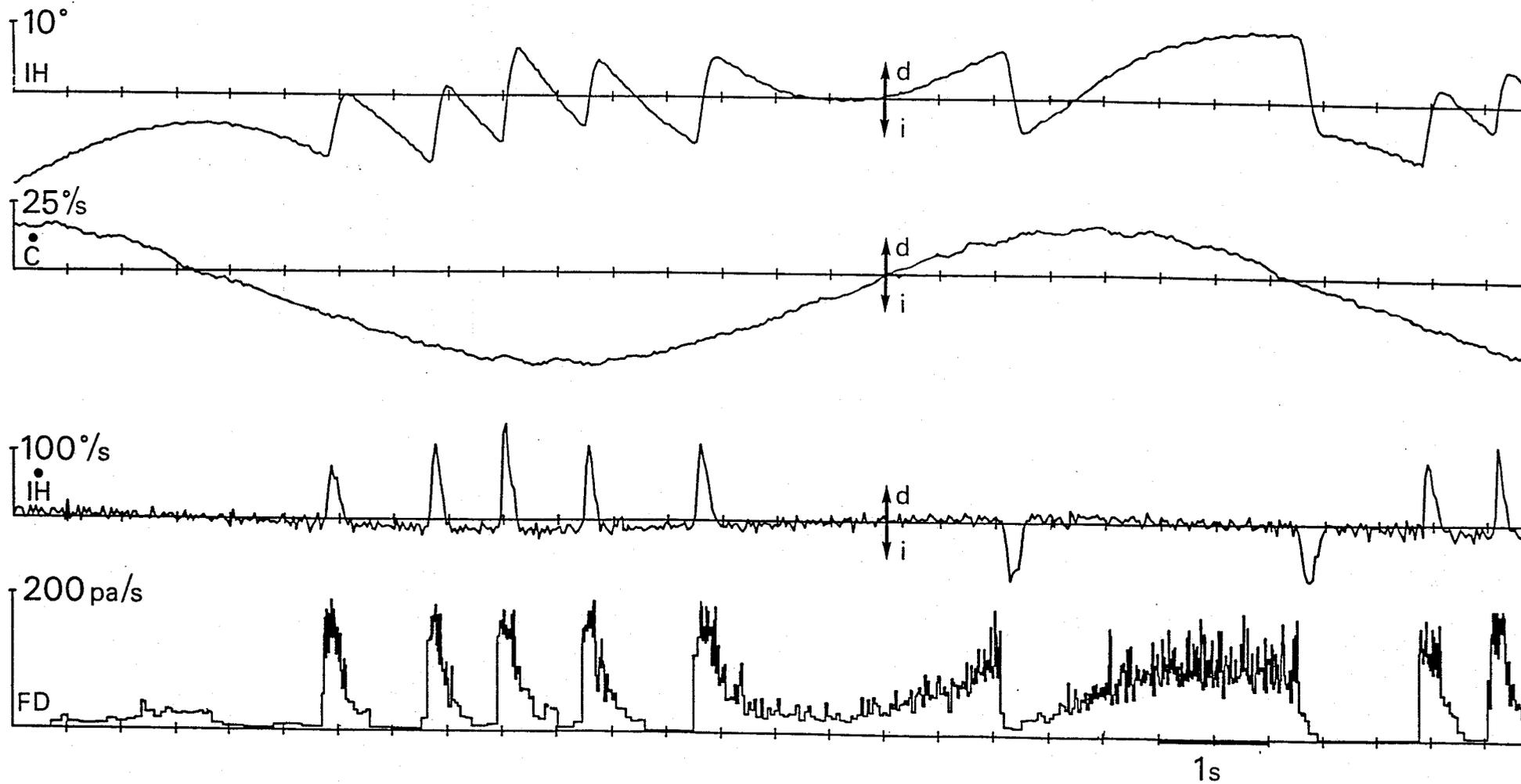


Figura 52. Comportamiento durante estimulación vestibular de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi que proyecta sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. IH, componente horizontal del movimiento del ojo izquierdo. IH, velocidad para el mismo movimiento. C, velocidad de la cabeza en el plano horizontal. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda.



durante las fases lentas del nistagmo vestibular fue de $rv = 1,3 \pm 0,72$ espigas/s/°/s para las homolaterales y de $rv = 1,6 \pm 0,91$ espigas/s/°/s para las contralaterales.

4.2.4.3 Otros resultados obtenidos en el núcleo prepositus hipoglossi

Además de los resultados expuestos anteriormente se realizaron registros dobles dentro del núcleo prepositus hipoglossi. Los resultados obtenidos consistieron fundamentalmente en la existencia de proyecciones intranucleares. Los promedios de campo extracelular realizados en dirección al polo rostral, esto es, el efecto que produjo una neurona situada más caudalmente sobre el registro realizado con otro electrodo situado más rostralmente, dieron lugar a un potencial postsináptico excitador. Las neuronas situadas más caudalmente, que originaron dicho efecto, fueron clasificadas como neuronas de "posición-velocidad" o "velocidad-posición". Sin embargo, los promedios realizados en dirección rostro-caudal fueron más difíciles de constatar; aunque en una ocasión se registró simultáneamente la neurona localizada rostralmente y su propio axón en posición más caudal, dejando claro que neuronas como ésta, "velocidad-posición", producen colaterales axónicos tanto en dirección rostral como caudal.

4.3. SISTEMA PREMOTOR DEL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR COMUN

Aunque las aferencias a la subdivisión medial del núcleo del motor ocular común son poco conocidas, se han descrito varias entradas. Todas ellas se caracterizaron por ser sólo de origen excitador y coincidir básicamente con las del núcleo del motor ocular externo. Sin embargo, de todas ellas, hay que destacar las interneuronas internucleares situadas en el núcleo del motor ocular externo principal, cuya proyección predominante se realiza sobre el núcleo del motor ocular común.

4.3.1 INTERNEURONAS INTERNUCLEARES DEL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO

4.3.1.1 Localización e identificación

Estas neuronas se localizaron dentro de los límites electrofisiológicos del núcleo del motor ocular externo principal, preferentemente en los límites medial y lateral. La identificación se realizó mediante la activación antidrómica desde un electrodo situado en el fascículo longitudinal medial contralateral.

4.3.1.2 Comportamiento de las interneuronas internucleares

4.3.1.2.1 Durante fijaciones

Las interneuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo principal mostraron una frecuencia de descarga proporcional a la posición horizontal del ojo (Fig. 53) y dependiente del nivel de alerta del animal. En general, la frecuencia de descarga fue mayor que para las motoneuronas

(frecuencia para la posición 0 = $102,4 \pm 12$ espigas/s), así como la variabilidad del intervalo entre los potenciales de acción para una misma posición ocular.

Todas las interneuronas internucleares estudiadas mostraron histéresis en su frecuencia de descarga, al igual que las motoneuronas; su frecuencia fue más alta después de movimientos sacádicos en la dirección de activación que en la de inactivación, para una misma posición ocular. El valor medio de la ganancia para la posición (k) fue de $13,7 \pm 4,2$ espigas/s/°.

4.3.1.2.2 Durante movimientos sacádicos

La frecuencia de descarga de las interneuronas internucleares se incrementó bruscamente antes de los movimientos sacádicos en la dirección de activación y disminuyó antes del movimiento en la dirección de inactivación (Fig. 53). Los valores de latencia fueron algo mayores ($10,2 \pm 3,2$ ms) que los reseñados previamente para las motoneuronas. La frecuencia máxima alcanzada, simultánea en el tiempo con el pico de velocidad del movimiento ocular, decayó exponencialmente hasta alcanzar la frecuencia correspondiente a la nueva posición ocular tras el movimiento sacádico. La relación entre el pico de velocidad del movimiento sacádico y la frecuencia máxima de la interneurona alcanzó un valor medio $r_s = 1,86 \pm 1,21$ espigas/s/°/s.

4.3.1.2.3 Durante estimulación vestibular

Durante la fase lenta del reflejo la frecuencia de disparo de las interneuronas internucleares se moduló directamente con la

Figura 53. Comportamiento durante movimientos oculares espontáneos de una interneurona internuclear del núcleo del motor ocular externo. IH, IV componentes horizontal y vertical del movimiento del ojo izquierdo. IH, IV velocidades para ambos movimientos. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda. ar, arriba. ab, abajo.

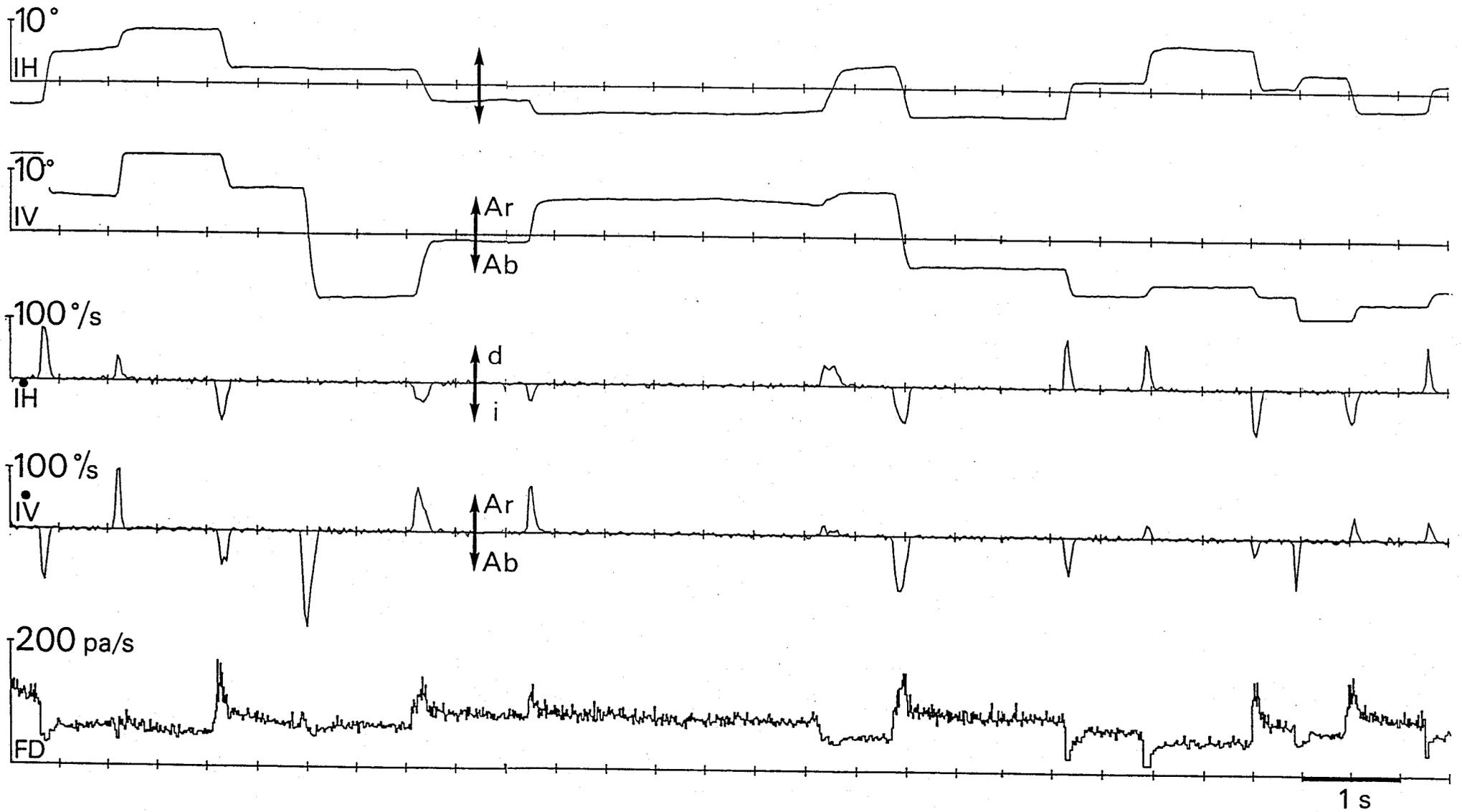
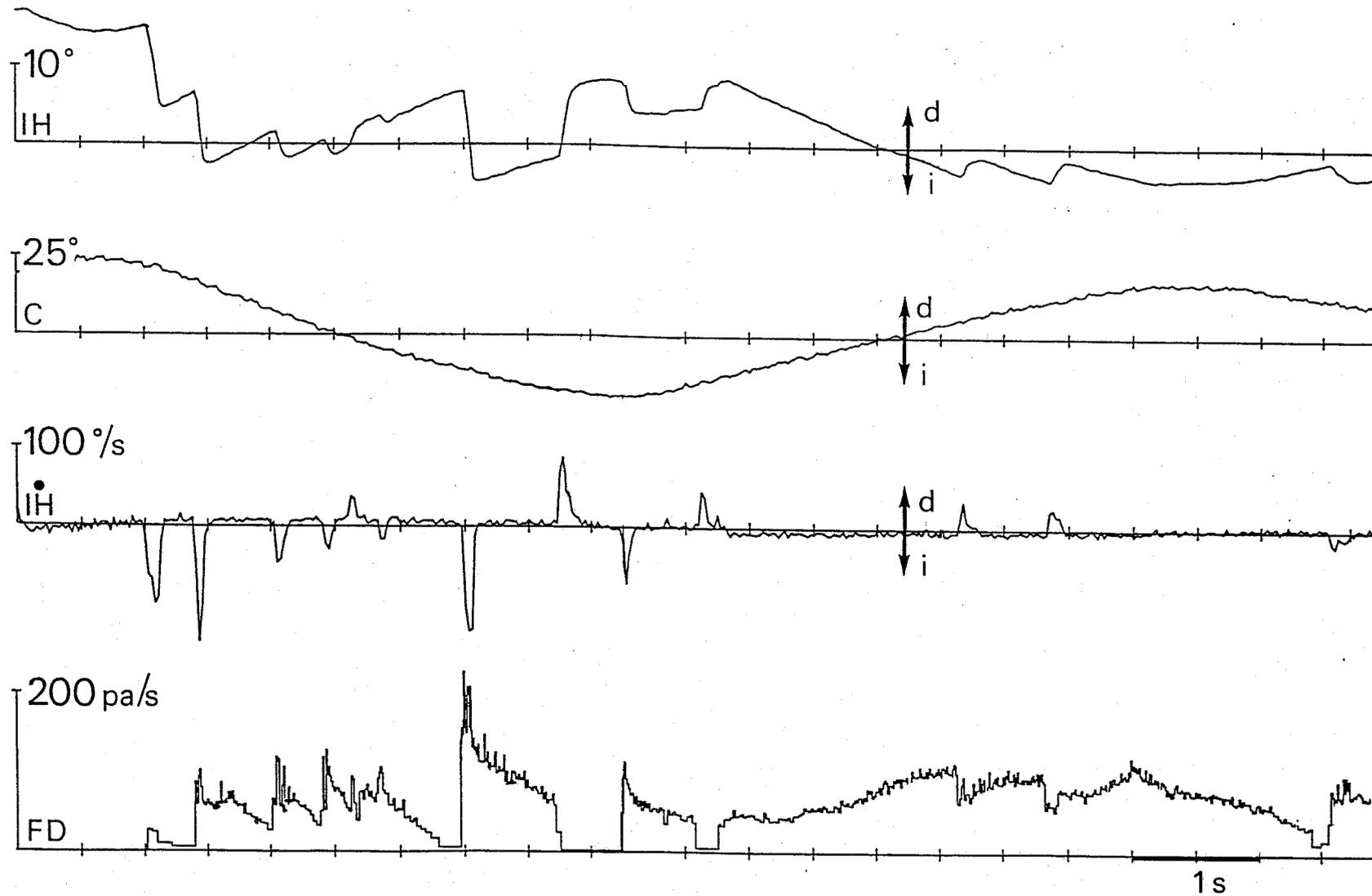


Figura 55. Comportamiento durante estimulación vestibular de una interneurona internuclear del núcleo del motor ocular externo. IH, componente horizontal del movimiento del ojo izquierdo. IH, velocidad para el mismo movimiento. C, posición de la cabeza en el plano horizontal. FD, frecuencia de potenciales de acción (pa/s). d, derecha. i, izquierda.



posición de la cabeza (Fig. 54), con una sensibilidad a la posición ocular de $(k_s) 17,2 \pm 2,1$ espigas/s/° y a la velocidad (rv) de $2,38 \pm 1,36$ espigas/s/°/s. Durante las fases rápidas (en la dirección de activación) del nistagmo vestibular, brotes de potenciales de acción con las mismas características que los producidos durante movimientos sacádicos se sumaron a la modulación sinusoidal de la frecuencia de descarga de la interneurona. El número de fases rápidas producidas durante la estimulación vestibular dependió de la velocidad de la estimulación y del estado de alerta del animal.



5. DISCUSION

5.1 POTENCIALES POSTSINAPTICOS REGISTRADOS EN EL NUCLEO DEL MOTOR OCULAR EXTERNO PRINCIPAL

La técnica de promediado de potenciales extracelulares consiste en el empleo de una neurona, que presumiblemente proyecta sobre una estructura determinada, como sincronizador de la actividad existente en esa zona. Para ello, la actividad espontánea de la neurona a estudiar se utiliza para disparar el barrido que realiza un promediador en la zona de proyección. El promedio se debe realizar el número de veces necesario para obtener una señal libre de ruido de fondo, que no es simultáneo con la actividad de la neurona sincronizadora. Los resultados obtenidos con esta técnica se deben interpretar con precaución (Hikosaka y col., 1978), ya que dependen en gran medida de la estructura nerviosa donde se realiza.

El motor ocular externo del gato, desde el punto de vista poblacional, se presenta como un núcleo homogéneo, cerrado y aislado. Es homogéneo en cuanto a que: i) motoneuronas e interneuronas están mezcladas y no ocupan localizaciones preferentes (Delgado-García y col., 1986a); ii) no existen diferencias morfológicas significativas entre ambas poblaciones (Highstein y col., 1982); iii) no existen entradas sinápticas diferenciales dada su localización en el núcleo (Highstein y col., 1982; Spencer y Sterling, 1977) y ambos tipos celulares reciben las mismas entradas sinápticas (Baker y Highstein, 1975; Highstein y col., 1976); iv) las entradas sinápticas tienden a distribuirse de una forma similar sobre los árboles dendríticos

de ambos tipos celulares (Spencer y Sterling, 1977); y v) y como consecuencia de todo lo anterior ambas poblaciones celulares se comportan de un modo muy parecido en su frecuencia de disparo durante los movimientos oculares conjugados en el plano horizontal (Delgado-García y col., 1986a y b). Los resultados obtenidos cuando se realizaron promedios a diferentes profundidades, utilizando la misma neurona como sincronizador del promedio, corroboran la homogeneidad del núcleo; así las latencias observadas y la variación de la forma de las ondas obtenidas fueron coherentes con la inexistencia de regionalización o compartimentación del mismo.

Desde el punto de vista electrofisiológico el núcleo del motor ocular externo principal funciona como un campo cerrado (Lorente de Nó, 1953); ya que los somas se disponen formando una estructura redondeada y compacta, con los árboles dendríticos dispuestos radialmente hacia afuera (Highstein y col., 1982) rodeando a los somas y con los axones saliendo todos por el mismo punto para formar el nervio.

Por último, se puede considerar aislado, no ya por su localización distante del resto de los núcleos oculomotores, sino por la falta de colaterales axónicas intracerebrales sobre las motoneuronas del núcleo del recto externo (Baker y McCrea, 1979; Highstein y col., 1982) ni del recto interno (Evinger y col., 1988).

Dadas estas características, el núcleo del motor ocular externo es un candidato ideal para el uso de la técnica del registro de potenciales de campo producidos por neuronas

aisladas; ya que los resultados obtenidos a través de un electrodo localizado en su centro son extrapolables al registro que se puede obtener "intracelularmente" de una "gran neurona" y, por tanto, los potenciales promediados en él pueden ser considerados como una medida directa de la eficacia sináptica de cada una de sus entradas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el registro real se realiza en el exterior y, por tanto, que la diferencia de voltaje observada se ajusta aproximadamente a la segunda derivada del potencial registrado intracelularmente (Lorente de Nó, 1947; Terzuolo y Araki, 1961).

Comparando los valores de amplitud que se obtuvieron de los promedios de las diferentes entradas se puede observar que los valores más altos correspondieron a las neuronas de brote excitador e inhibitorio. Este resultado coincidió plenamente con el hecho de que estas neuronas proyectan de un modo exclusivo sobre los somas neuronales y las dendritas primarias (Destombes y Rouvière, 1981). Los valores siguientes de mayor amplitud los presentaron las neuronas vestibulares, siendo la proyección homolateral mayor que la contralateral. Esto coincide con el hecho de que una proporción alta de motoneuronas presentan dendritas orientadas hacia el núcleo vestibular homolateral (Highstein y col., 1982) y que las neuronas vestibulares contralaterales parecen proyectar sobre las dendritas distales (Destombes y Rouvière, 1981). Debido a que los valores que se registraron a partir de neuronas localizadas en el núcleo prepositus hipoglossi produjeron valores muy similares a los de las neuronas vestibulares contralaterales, parece muy probable

que las aferencias desde el núcleo prepositus hypoglossi se realizaran también sobre las dendritas distales; lo cual coincide con la observación de Spencer y Starling (1977) de que la densidad total de botones sinápticos localizados en las dendritas es mayor que los localizados en el soma.

Las latencias entre el comienzo de la espiga que sincronizó el promedio y la espiga registrada en los promedios fueron inferiores a las obtenidas por activación antidrómica; aunque las diferencias entre ambas latencias varió conjuntamente para las diferentes entradas. Una explicación probable para estas diferencias puede ser debida a la latencia de iniciación de la espiga antidrómica más el retraso del tiempo de conducción antidrómica en los sitios de ramificación del axón estimulado (Hikosaka y Kawakami; 1977). La forma de la espiga promediada dependió del curso que siguió el axón entrando en el núcleo respecto al electrodo de registro. Teniendo en cuenta que el electrodo se situó en sentido postero-anterior y dorso-ventral, los únicos axones que entraron perpendicularmente fueron los correspondientes a las neuronas vestibulares homo- y contralaterales, cuya espiga fue positiva-negativa-positiva. El resto de las terminaciones axónicas entraron en el núcleo paralelamente al electrodo, produciendo una espiga positiva. Estos resultados coincidieron con los correlatos morfológicos descritos para estas aferencias (Destombes y Rouvière, 1981; Hikosaka y col., 1978; McCrea y Baker, 1985b).

5.2 ORGANIZACION DEL SISTEMA MOTOR OCULAR EN EL PLANO HORIZONTAL

El núcleo del motor ocular externo principal constituye la salida principal del sistema nervioso central para la producción de los movimientos oculares en el plano horizontal (Baker y Spencer, 1981). Sus dos poblaciones neuronales principales, motoneuronas e interneuronas internucleares, reciben la entrada común para la génesis de todos los tipos de movimientos oculares, con la probable excepción de los movimientos de vergencia. Las motoneuronas inervan la musculatura del recto externo y las interneuronas internucleares, a través de las motoneuronas de la subdivisión medial del motor ocular común, la musculatura del recto interno del ojo contralateral. La figura 55 muestra un esquema de la organización del sistema oculomotor en el plano horizontal.

5.2.1 MOTONEURONAS

A partir de los resultados obtenidos se puede afirmar que tanto las motoneuronas del recto externo como las del recto interno presentan características muy similares en su comportamiento. En este sentido, la velocidad de conducción, la frecuencia umbral y la sensibilidad de posición y velocidad ocular, para movimientos espontáneos e inducidos vestibularmente, originaron valores muy similares a los descritos previamente para las motoneuronas del recto externo en el gato (Delgado-García y col., 1986a) y en el mono (Fuchs y col., 1988).

Si los axones de las motoneuronas que inervan al recto externo se distribuyen sesgadamente hacia axones de calibre mayor

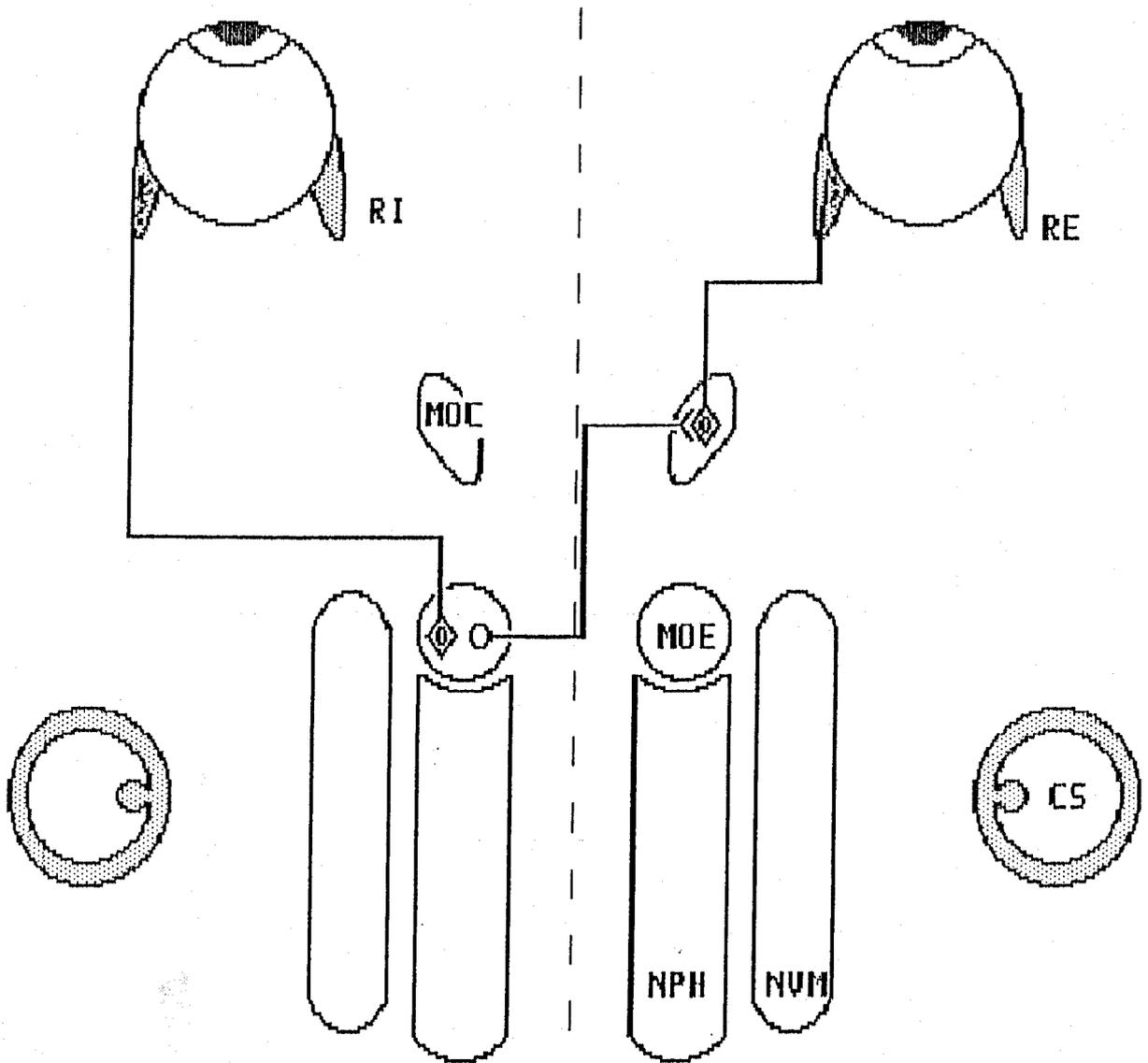


Figura 55. Dibujo esquemático representando la organización del sistema motor ocular que genera los movimientos oculares horizontales. Abreviaturas: CS, canal semicircular; MOC, motor ocular común; MOE, motor ocular externo; NPH, núcleo prepositus hipoglossi; NVM, núcleo vestibular medial; RE, recto externo; RI, recto interno.

y los axones que inervan al recto interno lo hacen hacia diámetros menores (Batini y col., 1979; Steinacker y Bach-y-Rita, 1968), cabría esperar una velocidad de conducción mayor por parte de los primeros. Esto no se ha observado a partir de los cálculos de velocidad de conducción, ya que ambas poblaciones neuronales presentaron aproximadamente la misma ($43,7 \pm 10,2$; $44,9 \pm 28$ m/s). Sin embargo, la mayor variabilidad en la velocidad por parte de la población del recto interno podría explicar las diferencias esperadas. Otra posible explicación podría ser la selección involuntaria de neuronas de mayor tamaño al registrar las motoneuronas del núcleo del recto interno, ya que al encontrarse en una zona de peor acceso obligó a la utilización de electrodos de diámetro mayor. Esta última explicación estaría además secundada por la frecuencia umbral mayor que se encontró en las motoneuronas del núcleo del recto interno respecto a la de las del recto externo.

Durante las fijaciones oculares ambas poblaciones presentaron una tasa de descarga proporcional a la rotación angular del ojo en la órbita, una vez sobrepasado el umbral de posición en la dirección de activación. La variabilidad de la frecuencia de descarga de las motoneuronas dependió de la posición del ojo, de la histéresis y del nivel de alerta del animal (Delgado-García y col., 1986a; Eckmiller, 1974). El hecho de que la frecuencia de descarga de las motoneuronas sea más alta después de los movimientos oculares en la dirección de activación, puede ser explicado como factor de corrección que compensa la histéresis opuesta presentada por la musculatura extraocular

(Collins, 1975; Keller, 1981). La relación entre la frecuencia de descarga y el estado de alerta del animal probablemente pueda explicarse a partir del efecto que el estado de alerta tiene sobre el sistema premotor (Henn y col., 1984), más que a una entrada directa del sistema de control de la vigilia sobre las propias motoneuronas. Sin embargo, aunque la variabilidad depende de la frecuencia intrínseca de las motoneuronas, se podría explicar como una pérdida de eficacia funcional en la génesis de la fijación ocular (Bengi y Thomas, 1968), lo que significaría una deficiencia elevada del sistema visual; también puede explicarse como una propiedad de la población de motoneuronas, tendente a eliminar la fatiga de los receptores retinales durante fijaciones mantenidas (Ditchburn, 1973). La simulación por ordenador de la salida del nervio del núcleo del motor ocular externo confirmó que el temblor ocular es un fenómeno inherente a la frecuencia de descarga de la población de motoneuronas y predijo el incremento del temblor para posiciones más excéntricas del ojo (Eizenman y col., 1985; Sansbury y col., 1973; Steinman y col., 1973).

Las motoneuronas produjeron un brote no saturado de potenciales de acción, antes y durante los movimientos sacádicos en la dirección de activación, que coincidió con la velocidad máxima del movimiento. Después de alcanzar la frecuencia máxima ésta decayó exponencialmente hasta alcanzar una frecuencia proporcional a la posición del ojo. Los valores de sensibilidad a la velocidad encontrados en ambas poblaciones fueron muy similares ($1,11 \pm 0,33$; $1,02 \pm 0,2$ espigas/s/°/s). La dependencia

de la constante de posición respecto del nivel de alerta fue clara, mientras que la constante de velocidad durante los movimientos sacádicos no pareció modificarse. Una posible explicación a este hecho puede ser de origen mecánico. Es decir, si el nivel de relajación de ambos músculos es similar y máximo, un brote de potenciales de acción que llegara a uno de ellos produciría inmediatamente un movimiento del ojo, comparativamente mayor, que si en el otro músculo hubiera habido un control de la relajación. Esto es similar a la explicación dada para la histéresis encontrada en las motoneuronas. Otra explicación adicional podría ser de origen central. Si bien la señal de velocidad alcanza directamente la motoneurona, la señal de posición proviene de la integración de esta señal de velocidad que, como se discutirá más tarde, parece generarse a lo largo de toda una cadena de neuronas. Es lógico pensar que aunque ambas deben estar afectadas, la señal de posición lo debería estar más, ya que necesita un procesamiento mayor.

El comportamiento de ambas poblaciones fue también similar durante estimulación vestibular. Aunque en el trabajo presente no se realizó un estudio de respuesta a diferentes frecuencias de estimulación sinusoidal para las motoneuronas del núcleo del recto externo, sí se hizo para las del recto interno, las cuales pueden ser comparadas con estudios previos realizados en las del recto externo en el gato (Delgado-García y col., 1986a; Goldberg, 1980), el mono (Fuchs y col., 1988; Skavenski y Robinson, 1973) y el conejo (Stahl y Simpson, 1988). Tanto la constante de posición como la de velocidad se afectaron por la frecuencia de

estimulación, si bien la de posición no presentó un coeficiente de correlación significativo ($r=0,17$) (Fuchs y col. 1988; Stahl y Simpson 1988). La mayor correlación encontrada por Fuchs y col. (1988) para la relación entre el coeficiente de posición vestibular y la frecuencia de estimulación respecto a la aquí presentada puede explicarse en base a las diferencias en el diseño experimental, ya que los registros obtenidos por el grupo de Fuchs tuvieron lugar en condiciones de luz, durante las cuales el animal produjo fijaciones sobre un blanco estacionario, mientras que en nuestro paradigma experimental el animal fue analizado en la oscuridad. Además se conoce bastante bien que la capacidad de realizar seguimiento de blancos visuales y el uso de este sistema es mayor por parte de los primates (Fuchs, 1967) respecto del gato (Evinger y Fuchs, 1978; Winterson y Robinson, 1975).

El tercer grupo de motoneuronas estudiadas fueron las del núcleo del motor ocular externo accesorio. Existe cierta controversia acerca del papel de estas motoneuronas en los movimientos de rotación del ojo, ya que: i) probablemente estas motoneuronas provienen filogenéticamente de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal (Baker, 1986; Terni, 1922a); ii) aunque los somas se han alejado del motor ocular externo principal, para aproximarse a su entrada principal (el núcleo trigeminal espinal), sus axones aún continúan teniendo cursos paralelos hasta la salida del sistema nervioso central (Terni, 1922b); iii) presentan, en el gato adulto, una entrada vestibular común con las del recto externo (Baker y col., 1980;

Spencer y col., 1980); y iv) existe señal vestibular en el músculo del retractor bulbi (McCouch y Adler, 1932), al que inervan exclusivamente (Evinger, 1988; Spencer y col., 1980; Spencer y Porter, 1981). En el presente trabajo se demuestra que las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo accesorio sólo producen una señal de retracción ocular. Ninguna de las motoneuronas registradas originaron señales relacionadas con los movimientos sacádicos o vestibulares. Por tanto, estas motoneuronas son sólo responsables de la retracción del globo ocular (Meredith y col., 1981). Sin embargo, una pequeña población de motoneuronas localizadas en el núcleo del motor ocular externo principal (10%) sí mostró, además de las señales de posición y velocidad ocular propias de éstas motoneuronas, brotes de potenciales de acción como consecuencia de la aplicación de soplos de aire sobre la córnea del ojo. Pueden darse dos explicaciones posibles. En primer lugar, que las motoneuronas con señal de retracción ocular registradas en el núcleo del motor ocular externo principal proyecten sobre el retractor bulbi. Tal proyección podría explicar la actividad registrada en este músculo durante movimientos vestibulares (Lorente de Nó, 1933c; McCough y Adler, 1932) y la posibilidad de observar movimientos de retracción tras la lesión del núcleo del motor ocular externo accesorio y la desinserción de todos los músculos extraoculares a excepción del retractor bulbi (Cegavske y col., 1976; Disterhoft y col., 1985). La segunda explicación, sería que las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal participen en la retracción ocular. Una co-contracción

de la musculatura extraocular se ha demostrado en humanos y conejos (Bratzlavsky y Vander Eecken, 1975; Evinger y col., 1984).

5.2.2 INTERNEURONAS INTERNUCLEARES

Las interneuronas internucleares presentaron un comportamiento similar al de las motoneuronas de los núcleos del motor ocular externo y del motor ocular común. Agrupadas espacialmente con las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo y proyectando sobre las motoneuronas del núcleo del motor ocular común juegan un papel principal en el mantenimiento de la visión conjugada (Baker y McCrea, 1979; Baker y Spencer, 1981; Delgado-García y col., 1977; Delgado-García y col., 1986b Highstein y Baker, 1978). Las diferencias principales encontradas entre las interneuronas internucleares y las motoneuronas, tanto del núcleo del motor ocular externo como del motor ocular común, fueron: i) frecuencias umbrales mayores ($102,4 \pm 12$ espigas/s); ii) valores de la constante de posición durante fijaciones oculares más altos ($13,7 \pm 4,2$ espigas/s/°); iii) sensibilidades mayores a la velocidad ocular durante los movimientos oculares sacádicos ($1,86 \pm 1,2$ espigas/s/°/s); iv) ganancias posicionales mayores durante la estimulación vestibular ($17,2 \pm 2,1$ espigas/s/°) y v) sensibilidad superior a la velocidad del ojo durante estimulación vestibular ($2,38 \pm 1,36$ espigas/s/°/s). Estos valores coinciden con los descritos por Delgado-García y col. (1986b). El hecho de que resulten mayores que para las motoneuronas puede explicarse en base a que las interneuronas

internucleares no proyectan directamente sobre el músculo del recto interno, sino sobre las motoneuronas que controlan a éste. Si los músculos recto interno y externo presentan propiedades mecánicas semejantes (Barmack, 1977; Collins, 1975) y las motoneuronas que inervan a estos dos músculos también son comportamentalmente idénticas; las interneuronas internucleares deben presentar propiedades de membrana que tiendan a amplificar y filtrar en menor medida la señal que les llega en comparación con las motoneuronas. En este sentido, sin embargo, deben existir algunas diferencias importantes en el procesamiento de la información entre las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo y las de la subdivisión medial del motor ocular común, ya que mientras a las primeras las señales de velocidad y posición les llegan siempre por separado (como será discutido después), a las segundas les llegan ya sumadas e integradas por las interneuronas internucleares (Baker y Highstein, 1975; Delgado-García y col., 1986b). A favor de esta hipótesis se encuentra la falta de entrada inhibitoria a las motoneuronas que inervan al recto interno (Baker y Highstein, 1978) o una densidad de éstas muy baja (Grantyn y col., 1980b).

5.3 ORGANIZACION DEL SISTEMA PREMOTOR OCULAR EN EL PLANO

HORIZONTAL

El comportamiento de las motoneuronas se modela idealmente mediante una ecuación diferencial lineal que relaciona la frecuencia de descarga con la posición, velocidad y aceleración del ojo (Keller, 1973; Robinson, 1970). En esta relación cada

parámetro ocular es multiplicado por sendos coeficientes de posición, velocidad y aceleración que definen las características gananciales para cada motoneurona. Fisiológicamente, el coeficiente de posición se explica como la frecuencia necesaria para vencer el componente elástico del movimiento del ojo y los de velocidad y aceleración explicarían los de viscosidad. Aunque el modelo de Robinson, (1970) no tiene en cuenta algunos hechos, como por ejemplo la variabilidad en la frecuencia de descarga, el modelo se ajusta bastante bien al comportamiento de las motoneuronas estudiadas. Si se desprecia el término de aceleración, que generalmente es muy pequeño, este modelo predice que las motoneuronas necesitan como entrada una señal de velocidad (pulso) y una señal de posición (paso) para generar los patrones de descarga observados. A continuación se discuten cómo las aferencias a las motoneuronas están organizadas en estas dos señales predichas por el modelo de pulso-paso.

5.3.1 NUCLEOS VESTIBULARES

El reflejo vestibulo-ocular está constituido principalmente por tres neuronas, la neurona vestibular primaria que conecta el canal semicircular con los núcleos vestibulares, la neurona vestibular secundaria, entre los núcleos vestibulares y las motoneuronas oculomotoras, y las motoneuronas que inervan la musculatura extraocular (Lorente de Nó, 1933b). Los resultados obtenidos demuestran que las neuronas vestibulares secundarias se organizan según una doble vía, excitadora desde el núcleo vestibular medial contralateral e inhibidora desde el homolateral

(Baker y col., 1969; Cohen y Suzuki, 1963; Nakao y col., 1982). En el presente estudio se ha demostrado que las neuronas vestibulares que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo principal, homo- o contralateralmente, presentan una actividad correlacionada con la posición y velocidad ocular, además de una señal de velocidad de la cabeza. Estas neuronas vestibulares (premotoras) producen una pausa durante movimientos sacádicos dirigidos homolateralmente y un incremento de actividad durante los dirigidos contralateralmente. Este comportamiento de las neuronas vestibulares secundarias coincide con los descritos por otros autores en el gato (Anastopoulos y Mergner, 1982; McCrea y col., 1980; Berthoz y col., 1990) y en el mono (Buettner y col., 1978; Fuchs y Kimm, 1975). Los valores de sensibilidad a la posición y velocidad ocular son similares a los obtenidos por Fuchs y Kimm (1975) y algo inferiores a los obtenidos por Berthoz y col. (1990). El tipo de neurona vestibular registrado en primates que se identifica mejor con las neuronas aquí presentadas es el denominado "tonic-vestibular-pause" (Pola y Robinson, 1978). Sin embargo, las neuronas de primates producen pausas de actividad correlacionadas con sacádicos en cualquier dirección. Esto puede explicarse en base a que los registros se obtuvieron de axones en el fascículo longitudinal medial, por donde se conoce que cursan axones provenientes de otros núcleos relacionados con los movimientos oculares, que también llevan señales de velocidad y posición del ojo o de la cabeza (Delgado-García y col., 1988, 1989). La pausa durante sacádicos dirigidos homolateralmente puede jugar un papel fundamental en la

cancelación del reflejo vestibulo-ocular durante los movimientos de orientación ojos-cabeza, ya que, de este modo, cuando se realiza el movimiento rápido de los ojos en la dirección de giro de la cabeza, las motoneuronas e interneuronas internucleares responsables de dicho movimiento quedarán desinhibidas y las contralaterales desexcitadas (Berthoz y col., 1990). La proyección monosináptica de las neuronas de brote excitador (rostrales al núcleo del motor ocular externo) sobre las neuronas vestibulares secundarias tipo II, las cuales inhiben a las de tipo I homolaterales (Nakao y col., 1982; Sasaki y Shimazu, 1981), refuerza esta idea. Otra explicación, no ya de la pausa en sí sino de la señal de posición presente en estas neuronas, puede ser su implicación en la integración necesaria de la señal de velocidad para generar la señal de posición que necesitan las motoneuronas oculares. Si el integrador está diseminado entre varias estructuras y una de ellas es el núcleo vestibular (Canon y Robinson, 1986; Galiana y Outerbridge, 1984), es de esperar que las neuronas vestibulares tengan señal de posición ocular. Si los núcleos vestibulares no forman parte del integrador sino que envían su señal de modo común a éste y a las motoneuronas oculomotoras; el integrador, que también debe proyectar sobre las motoneuronas, debe controlar de algún modo las entradas sobre éstas, de modo que no se generen señales discordantes sobre la salida común. El hecho de que las neuronas vestibulares presentaron durante estimulación vestibular una señal de velocidad del ojo en lugar de una de posición está a favor de esta última explicación y descarta que estas neuronas formen

parte directa del mecanismo de integración.

5.3.2 FORMACION RETICULAR DEL PUENTE

Neuronas localizadas en la formación reticular del puente produjeron un potencial postsináptico activador sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral. Su comportamiento se caracterizó por la producción de un brote de potenciales de acción durante los movimientos oculares sacádicos y las fases rápidas del nistagmo vestibular y permanecer silentes durante los movimientos oculares lentos. El fuerte potencial postsináptico excitador que produjo cada una de estas neuronas sobre el núcleo del motor ocular externo está de acuerdo con la alta densidad de terminales sinápticos observados por Strassman y col., (1986a) en el primate.

Estas neuronas, denominadas neuronas de brote excitador (Fuchs y col., 1985), son similares a las identificadas previamente en el gato (Grantyn y col., 1980; Igusa y col., 1980; Sasaki y Shimazu, 1981) y en el mono (Strassman y col., 1986a) y distintas de las neuronas retículo-espinales, así mismo descritas en esta región (Grantyn y Berthoz, 1987; Grantyn y col., 1987; Yamagata y col., 1988). La alta variabilidad que se observó en las latencias antes del movimiento sacádico en la dirección de activación, para una misma neurona, puede indicar que muchas de las neuronas anteriormente clasificadas como de "larga" y "media" latencia, localizadas en esta zona, pertenecen al mismo grupo (Curthoys y col., 1981; Kaneko y col., 1981; Luschei y Fuchs,

1972). El papel de estas neuronas en la génesis de los movimientos oculares parece ser la codificación espacio-temporal de los sacádicos dirigidos homolateralmente. Del análisis de correlación entre la frecuencia de descarga y los parámetros oculares durante los movimientos sacádicos, resultaron correlaciones significativas entre la frecuencia durante el brote y la velocidad del movimiento (Keller, 1974; van Gisbergen y col., 1981) y el número de espigas y la amplitud del sacádico (Kaneko y Fuchs, 1981; Keller y Crandall, 1981), aunque sin embargo, no fue significativa la relación entre la duración del brote y la duración del sacádico (Luschei y Fuchs, 1972; Strassman y col., 1986a). Esto último pudo deberse a que nuestros resultados fueron obtenidos utilizando todos los sacádicos, incluyendo los de pequeña amplitud, los cuales presentaron una baja correlación con la duración del movimiento, y además a que se cuantificaron todos los brotes, incluyendo los producidos esporádicamente en la dirección de inactivación (Fuchs y col., 1985). Esto puede indicar, por otro lado, que la codificación del movimiento sacádico que llega a la motoneurona está más relacionada con el parámetro de velocidad del ojo que con los de tiempo y amplitud por separado. La diferencia fundamental entre ambos tipos de codificación, velocidad o espacio-temporal, es que mientras en la segunda el movimiento viene determinado completamente, en la primera debe existir una señal de la posición del ojo que retroalimiente negativamente la señal de velocidad generada (Scudder, 1988); actuando bien sobre las neuronas (de larga latencia) que presumiblemente activan a las neuronas de brote

excitador (Fuchs y col., 1985; Hepp y Henn, 1983) o sobre las neuronas que las sincronizan (neuronas de pausa).

Estas neuronas también produjeron un brote de potenciales de acción coincidiendo con las fases rápidas del nistagmo durante estimulación vestibular, cuando el nivel de alerta del animal decayó fuertemente, incluso se modularon erráticamente durante las fases lentas. Recientemente Ohki y col. (1988) han propuesto un mecanismo neuronal responsable de las fases rápidas del nistagmo vestibular. Este consiste en la proyección de neuronas vestibulares secundarias sobre el núcleo prepositus hipoglossi contralateral, cuyas neuronas proyectan, a su vez, sobre la región de las neuronas de brote excitador e inhibidor contralaterales. Sin embargo, para que este planteamiento sea correcto, debe existir una entrada similar e inhibidora sobre las neuronas de pausa que no parece provenir de las neuronas de brote inhibidor (Hikosaka y col., 1980; Nakao y col., 1980; Strassman y col., 1986b; Yoshida y col., 1982) a pesar de lo propuesto por Langer y Kaneko (1984). Por otro lado, la descarga durante las fases lentas vestibulares, cuando el nivel de alerta del animal decae, puede ser explicada por la falta de entrada inhibidora sobre las neuronas de brote excitador como consecuencia de la pérdida de actividad tónica en las neuronas de pausa (Henn y col., 1984). De este modo, las neuronas de brote excitador estarían mayormente activadas por las neuronas con señal vestibular que proyectan sobre ella (Ohki y col., 1988).

5.3.3 FORMACION RETICULAR BULBAR

Neuronas localizadas en esta zona proyectaron de modo inhibitorio sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral. Al igual que las neuronas de brote excitador, las inhibitorias produjeron un brote de potenciales de acción durante los movimientos oculares sacádicos y fases rápidas del nistagmo vestibular. Estas neuronas producen la inhibición del núcleo del motor ocular externo contralateral durante los movimientos sacádicos dirigidos homolateralmente (Hikosaka y col., 1978; Hikosaka y col., 1980; Strassman y col., 1986b; Yoshida y col., 1982) y son las responsables, junto con las interneuronas internucleares, del desplazamiento conjugado de los ojos durante este tipo de movimientos. El fuerte potencial postsináptico inhibitorio, que se registró en el núcleo del motor ocular externo, coincide con los resultados obtenidos previamente de que cada neurona de brote inhibitorio produce sinápsis inhibitorias sobre el 60% de las motoneuronas de este núcleo (Hikosaka y col., 1978).

Las latencias medidas y los resultados obtenidos del análisis de correlación entre las características del brote y los parámetros oculares fueron similares a los obtenidos para las neuronas de brote excitador y a los ya descritos previamente (Strassman y col., 1986b). La diferencia más importante entre éstas y las neuronas de brote excitador fue la alta correlación (0,82) entre la duración del brote y la del sacádico, también descrita por Kaneko y Fuchs (1981). Esta diferencia puede ser explicada en base a las entradas diferentes que poseen ambas neuronas. Mientras las neuronas de brote excitador poseen como

posible entrada a las neuronas de larga latencia (Fuchs y col., 1985; Hepp y Henn, 1983), las de brote inhibitor reciben su información desde las de brote excitador (Sasaki y Shimazu, 1981; Strassman y col., 1986a); de modo que la información que les llega a las inhibitoras está más filtrada y seleccionada. Otra posible explicación es que mientras que la excitadora debe contraer el músculo del recto externo para llevar el ojo a una posición seleccionada y a una "velocidad" determinada, la inhibitora debe relajar al músculo antagonista "durante" un tiempo determinado.

El comportamiento durante estimulación vestibular fue también similar al de las neuronas de brote excitador y, al igual que en éstas, también se observaron frecuencias de potenciales de acción correlacionadas con los movimientos oculares lentos cuando el animal estuvo adormilado.

5.3.4 NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI

Hasta ahora, se ha demostrado que todas las neuronas que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo proveen a éste de las señales de velocidad necesarias para producir un movimiento conjugado de los ojos en una dirección determinada. Sin embargo, el ojo no sólo ha de llegar a la posición deseada sino que debe mantenerse estático sobre el blanco para conseguir la percepción visual. Para ello, las motoneuronas e interneuronas internucleares necesitan, además de la señal de velocidad, una señal tónica que mantenga la contracción del músculo en contra de las fuerzas elásticas presentes en la mecánica ocular. El núcleo

prepositus hypoglossi puede ser un buen candidato para la generación de esta señal de posición, ya que histológicamente se ha demostrado que proyecta sobre los núcleos motores (Graybiel y Hartweg, 1974; Maciewicz y col., 1977; McCrea y Baker, 1985b), posee neuronas con señal de posición y velocidad ocular (Baker, R., 1977; Delgado-García y col., 1989; López-Barneo y col., 1981, 1982) y, además, la lesión selectiva de este núcleo produce la pérdida de la señal de posición en el ojo (Cheron y col., 1986a, b).

Neuronas registradas en el núcleo prepositus hypoglossi presentaron una proyección excitadora sobre el núcleo del motor ocular externo homolateral o inhibitoria sobre el contralateral. Sin embargo, los potenciales postsinápticos registrados fueron menores que los producidos por otros tipos neuronales. Esto puede indicar que, o bien la proyección se realizó simultáneamente sobre un menor número de neuronas, o que ésta se realizó sobre las dendritas primarias y secundarias. De todos modos, dada las características electrofisiológicas de las motoneuronas del núcleo del recto externo, parece ser que una vez despolarizadas, pequeñas corrientes despolarizadoras son suficientes para mantener una frecuencia de descarga tónica (Grantyn y Grantyn, 1978).

Las neuronas del núcleo prepositus identificadas por proyectar tanto de modo activador homolateral como inhibitorio contralateral sobre el núcleo del motor ocular externo presentaron una frecuencia de descarga que correlacionó significativamente con la posición del ojo durante fijaciones (r

> 0,9). Estas neuronas coinciden con las denominadas de "posición" y presentaron valores de sensibilidad a la posición y a la velocidad ocular similares a los descritos por Delgado-García y col. (1989) y superiores a los obtenidos por López-Barneo y col. (1982). Las neuronas de proyección contralateral presentaron, en general, una sensibilidad a la velocidad ocular ligeramente superior a las homolaterales (0,15 vs 0,32 espigas/s/°/s). El núcleo prepositus hypoglossi recibe una entrada común con el núcleo del motor ocular externo principal, fundamentalmente homolateral, desde la zona donde se encuentran las neuronas de brote excitador (McCrea y Baker, 1985b; Strassman y col., 1986a) y otra contralateral desde las de brote inhibitor (McCrea y Baker, 1985b; Strassman y col., 1986b; Yoshida y col., 1982). La señal que contienen estas neuronas, como se ha demostrado, es la velocidad que produce el movimiento sacádico; sin embargo, la señal de salida desde el núcleo prepositus hipoglossi sobre el núcleo del motor ocular externo es una señal de posición ocular.

Por otro lado, durante estimulación vestibular estas neuronas se comportaron como neuronas de tipo II (Duensing y Schaefer, 1958), con un patrón de descarga similar a las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo, es decir con la envolvente de frecuencia en fase con la posición del ojo y coeficientes de posición vestibular similares. Esta señal vestibular parece provenir también de una entrada común con las motoneuronas a partir de las neuronas vestibulares secundarias contralaterales y homolaterales, de tipo I, (Ishizuka y col.,

1980; McCrea y Baker, 1985b; Strassman y col., 1986a,b; Yoshida y col., 1981). Sin embargo, como se ha demostrado, la señal contenida en estas neuronas vestibulares es fundamentalmente de velocidad y la salida del núcleo prepositus hipoglossi sobre el núcleo del motor ocular externo vuelve a ser una señal de posición ocular.

Estos hechos parecen indicar que es en este núcleo donde se realiza la integración temporal común de ambas señales para obtener la señal de posición deseada. Esto viene reforzado por los resultados obtenidos, en los que se observó: i) una proyección posteroanterior activadora dentro del propio núcleo; ii) una posible proyección anteroposterior también dentro del mismo núcleo (se registró simultáneamente un axón y su neurona en este sentido); y iii) que en la espiga promediada apareció una pequeña inflexión justo antes de que se produjera ésta y, en la espiga antidrómica la misma onda apareció justo al final de ésta. Esto último sólo se observó en las espigas registradas en éste núcleo, resultando muy improbable que ninguna de ellas se produjera y, mucho menos, que ambas se dieran juntas, dado que el origen de la espiga promediada y activada antidrómicamente son completamente diferentes. Este resultado parece indicar la existencia de un bucle corto, por una colateral axónica recurrente sobre la misma neurona, suficiente para realizar la integración. Recientemente Delgado-García y col. (1989) propusieron un modelo en cascada (Lorente de Nó, 1938) para explicar la génesis de la señal de posición en este núcleo, donde los tres tipos neuronales "velocidad-posición",

"posición-velocidad" y "posición" reciben entradas comunes y proyectan, también comúnmente, sobre los núcleos oculomotores. Aunque en los resultados del presente trabajo nunca se observó una proyección clara sobre el núcleo del motor ocular externo por parte de otras neuronas que no fueran las de "posición" y dado que los potenciales postsinápticos registrados fueron siempre menores y más difusos, lo que se atribuyó a una proyección fundamentalmente dendrítica, es posible que exista una distribución dendrítica de la entrada; de modo que las neuronas de "velocidad-posición" proyecten sobre las dendritas más distales y las de "posición" lo hagan sobre las más proximales, resultando todo un gradiente intermedio. Esta última hipótesis apoya más el hecho de que la integración tiene lugar sobre las propias motoneuronas y se fundamenta más en las propiedades diferenciales de la membrana neuronal y en su regionalización funcional (Spencer y Sterling, 1977). Por otro lado, parece estar más de acorde con lo observado en otros tipos neuronales, como las motoneuronas espinales (Grantyn y Grantyn, 1978). Sin embargo, existen algunas objeciones a esta hipótesis: i) las motoneuronas oculomotoras, a diferencia de las espinales, poseen árboles dendríticos poco desarrollados (Grantyn y Grantyn, 1978) lo cual deja poco margen a una proyección diferencial sobre las dendritas; ii) experimentos de lesión en el núcleo prepositus hipoglossi producen la deficiencia del integrador, la cual es más acusada cuanto más rostral se realiza la lesión (Cheron y col., 1986a,b; Cheron y Godaux, 1987); y iii) aunque no se observó una clara regionalización del núcleo prepositus hipoglossi, las

neuronas registradas con señal de "posición" que proyectaron sobre el núcleo del motor ocular externo se localizaron principalmente en su polo rostral. Estas objeciones apuntan más a que la integración se realiza en el propio núcleo prepositus hipoglossi. La integración puede producirse en un sistema lineal de neuronas retroalimentadas, donde sólo la última neurona ("posición") constituye la salida del sistema y cada neurona que forma la cadena ("velocidad-posición" y "posición-velocidad") se constituye en una especie de filtro para las señales de alta frecuencia, con una frecuencia de corte que disminuye conforme se acerca a la salida, de modo que las neuronas más alejadas de ésta presentan mayor sensibilidad a la velocidad ocular y las más cercanas a la posición ocular. En este sistema, todas las neuronas que lo componen, deben presentar una misma entrada, ya que todos los tipos neuronales se activan sinápticamente desde el tubérculo cuadrigémino superior contralateral (Delgado-García y col., 1989) y las aferencias, tanto reticulares como vestibulares, al núcleo prepositus hipoglossi se distribuyen de manera divergente (McCrea y Baker, 1985b). Por tanto, estos resultados están de acuerdo con los experimentos de lesión electrolítica (Cheron y col., 1986a,b) y química (Gheron y Godaux, 1987), en los que la lesión de la porción rostral del núcleo prepositus hipoglossi produce la pérdida de la señal de posición en el ojo. Estos autores proponen que en el núcleo prepositus se realiza la integración, pero que el núcleo vestibular forma parte de la integración o es el núcleo encargado de enviar la información procesada en el núcleo prepositus al

núcleo del motor ocular externo, descartando la posibilidad de que el núcleo prepositus hipoglossi es premotor sólo en base a que las neuronas vestibulares poseen señal de posición ocular. Sin embargo, como se ha demostrado, la señal de posición en el núcleo vestibular es demasiado baja en comparación con la de las motoneuronas e interneuronas internucleares y, durante estimulación vestibular, la señal que estas neuronas llevan es fundamentalmente de velocidad.

El núcleo prepositus hipoglossi envía y recibe señales de casi todos los centros nerviosos involucrados en la génesis de los movimientos oculares. Por ello, ha sido propuesto como centro generador de una "copia eferente" que envía como una descarga corolaria a todos los centros implicados (Delgado-García y col., 1989; López-Barneo y col., 1979; McCrea y Baker, 1985b;). Dado que este núcleo recibe las mismas entradas que el núcleo del motor ocular externo y genera la señal de posición ocular que a su vez envía sobre las motoneuronas e interneuronas, contiene la información suficiente y necesaria para predecir la posición final del ojo, antes de que el sistema oculomotor haya realizado el movimiento, con la ventaja de que cualquier discordancia entre las informaciones que le llegan puede ser subsanada sobre la marcha y la posición final del ojo, por tanto, corregida. Muchas de las áreas a las que el núcleo prepositus hipoglossi proyecta parecen recibir una copia eferente de la posición o velocidad ocular, como el flóculo, donde las velocidades del ojo y de la cabeza son aparentemente sustraídas para generar la velocidad de la mirada en las neuronas de Purkinje (Lisberger y Fuchs, 1978) y

la vermis posterior del cerebelo (Ritchie, 1976; Suzuki y col., 1981) el tubérculo cuadrigémino superior donde puede ser modificada la localización de la actividad relacionada con el sacádico (Delgado-García y col., 1989; Mays y Sparks, 1980; Robinson y Wurtz, 1976) y la formación reticular bulbar y pontina donde se localizan las neuronas de brote y puede ser sustraída la señal de posición real del ojo de una señal de posición deseada previa (van Gisbergen y col., 1981; Yoshida y col., 1981).

5.4 ORGANIZACION FUNCIONAL DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES

HORIZONTALES

El sistema que genera los movimientos oculares es, probablemente, uno de los más estudiados y mejor conocidos del sistema nervioso. A lo largo del presente trabajo de investigación se han presentado las características de comportamiento más relevantes de los movimientos oculares, la organización anatómica del sistema oculomotor y el funcionamiento de cada uno de los elementos que lo componen, tanto a nivel motor como premotor. En el presente apartado se intentará unir los resultados obtenidos con los conocimientos actuales, para tratar de comprender cómo cada uno de los elementos está interrelacionado con el resto en la génesis de los tres tipos de movimientos oculares en el plano horizontal: los que se producen durante el reflejo vestibulo-ocular, los sacádicos y las fijaciones oculares.

5.4.1 ORGANIZACION DEL REFLEJO VESTIBULO-OCULAR

El reflejo vestibulo-ocular es generado principalmente por la señal de aceleración detectada por las células ciliadas de los canales semicirculares debido al movimiento de la cabeza en el espacio. Como consecuencia de este reflejo los ojos realizan dos tipos de movimientos: las fases lentas compensatorias, en sentido contrario a la rotación de la cabeza, que permiten la fijación de la mirada sobre un blanco estático; y las fases rápidas en el mismo sentido de la rotación de la cabeza, que llevan el ojo hacia posiciones más centrales cuando éste está demasiado excéntrico en la órbita. Hay que tener en cuenta que este segundo efecto sólo se produce en la naturaleza en raras ocasiones y que, en general, el reflejo vestibulo-ocular ocurre como consecuencia del requerimiento de mantener ojos, cabeza y cuerpo orientados hacia un blanco elegido. Sin embargo, dado que ambos tipos de movimientos son producidos experimentalmente, deben existir circuitos neuronales que los produzcan.

Tres circuitos neuronales parecen superponerse e interrelacionar para llevar a las motoneuronas oculomotoras las señales de posición y velocidad necesarias para la producción de los dos tipos de movimientos oculares:

- 1.- Señal de velocidad de la cabeza durante las fases lentas. Esta señal es llevada por las neuronas vestibulares secundarias tipo I localizadas en la porción rostral del núcleo vestibular medial (Berthoz y col., 1990; McCrea y col., 1987). Estas neuronas son silenciadas durante las fases rápidas dirigidas homolateralmente (Hikosaka y col., 1977; Maeda y col.,



1972; McCrea y col., 1980). El circuito más generalmente aceptado para esta señal es el que ya propuso Lorente de Nó (1933b), que consiste en un arco de tres neuronas: neurona de primer orden vestibular, neurona de segundo orden vestibular y motoneurona. El circuito es doble; de modo que hay dos neuronas primarias vestibulares, la neurona vestibular excitadora, que proyecta contralateralmente, y la neurona inhibidora, cuya proyección es homolateral (Baker y col., 1969; McCrea y col., 1980, 1987) (Fig. 56).

2.- Señal de posición de la cabeza durante las fases lentas. Ya que el estímulo apropiado para los canales semicirculares es la aceleración angular de la cabeza, debe producirse una doble integración de esta señal para conseguir la señal de posición presente en las motoneuronas extraoculares. La primera integración tiene lugar mecánicamente en el sistema cúpula-endolinfa de los canales semicirculares, según el modelo del péndulo de torsión (Steinhausen, 1933). Así, las fibras primarias que inervan los núcleos vestibulares contienen una señal de velocidad de la cabeza (Fernández y Goldberg, 1971). La segunda integración debe tener lugar centralmente. Numerosos estudios han caracterizado a algunas estructuras como responsables de esta integración. El cerebelo es una de ellas. Animales espinales cerebelectomizados producen un reflejo vestibulo-ocular con un retraso de fase y una ganancia muy baja (Carpenter, 1972); sin embargo, en animales cerebelectomizados y alertas, el retraso de fase resulta demasiado bajo y, medido en presencia de estimulación visual, es prácticamente normal (Godaux

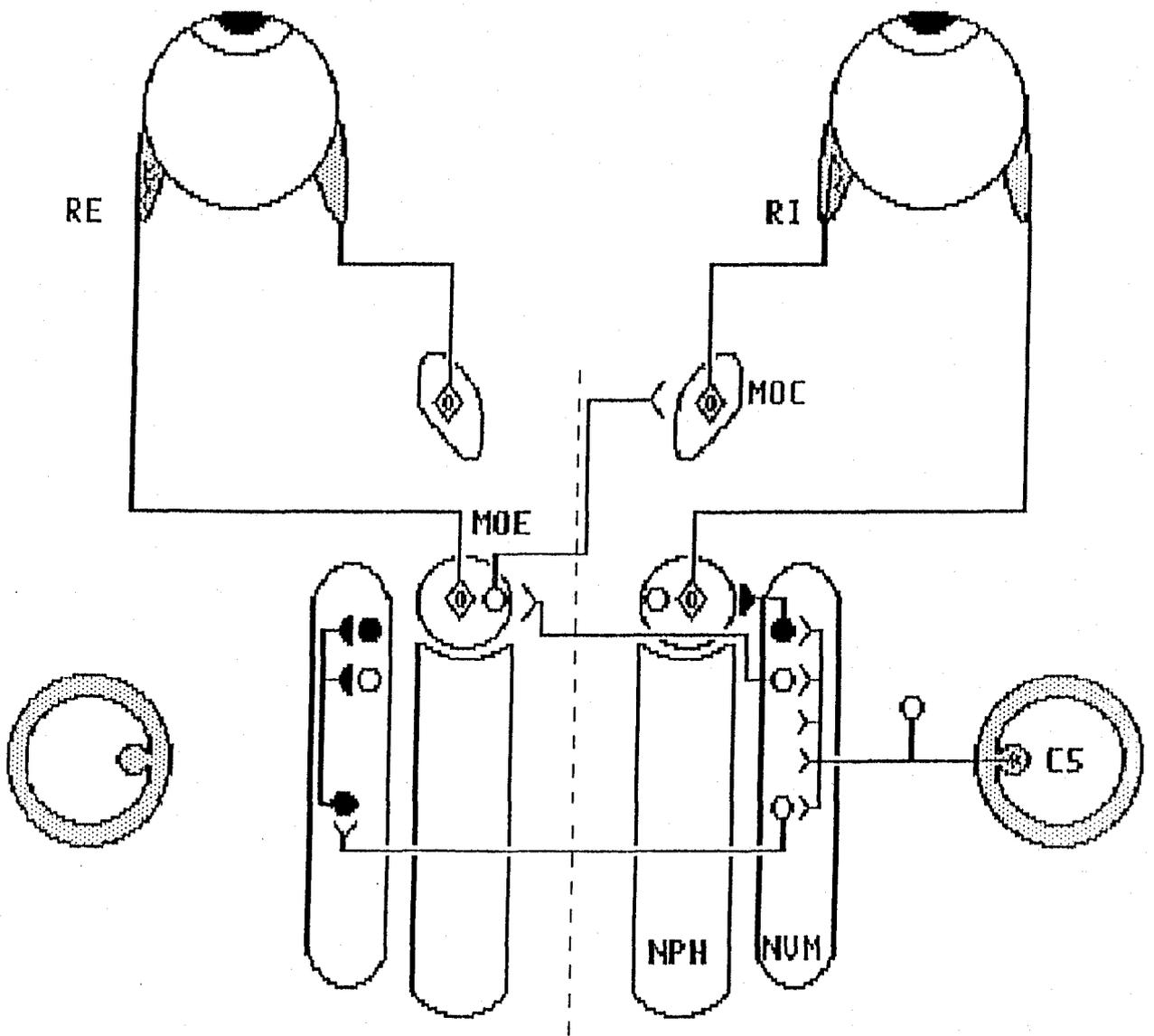


Figura 56. Generación de la señal de velocidad en los núcleos vestibulares durante estimulación sinusoidal. Abreviaturas: CS, canal semicircular; MOC, motor ocular común; MOE, motor ocular externo; NPH, núcleo prepositus hipoglossi; NVM, núcleo vestibular medial; RE, recto externo. RI; recto interno.

y Vanderkelen, 1984; Keller y Pretch, 1979). Otra posible estructura es el núcleo vestibular. En este núcleo existen distintos tipos neuronales que presentan distintos perfiles de frecuencia, que varían desde la señal pura de velocidad de la cabeza hasta la señal de posición (Fuchs y Kimm, 1975; Henn y col., 1974; Keller y Daniels, 1975; Miles, 1974; Resisine y col., 1981; Shinoda y Yoshida, 1973; Waespe y Henn, 1977). Sin embargo, ninguno de ellos parece enviar la señal de posición, al menos directamente, sobre las motoneuronas. Por último, el núcleo prepositus hipoglossi es la otra estructura relacionada con la integración de la señal de velocidad de la cabeza, ya que las neuronas vestibulares que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo contralateral envían colaterales simultáneas sobre el núcleo prepositus hipoglossi (McCrea y col., 1987). Las neuronas de este núcleo presentan, al igual que el núcleo vestibular, señales que varían desde velocidad hasta posición (Baker y col., 1976; Delgado-García y col., 1989; López-Barneo y col., 1982); pero, a diferencia de las neuronas vestibulares, las neuronas que presentaron esta señal de posición ocular sí proyectaron sobre el núcleo del motor ocular externo (Sección 4.2.1). Estos resultados coinciden con los experimentos de lesión y de inyección de ácido kainico en la porción rostral del núcleo (Cannon y Robinson, 1987; Cheron y Godaux, 1987; Cheron y col., 1986a). En la figura 57 se representa la ruta propuesta para la génesis de esta señal.

3.- Señal para la generación de las fases rápidas durante el reflejo vestibulo-ocular. Aunque muchas de las neuronas

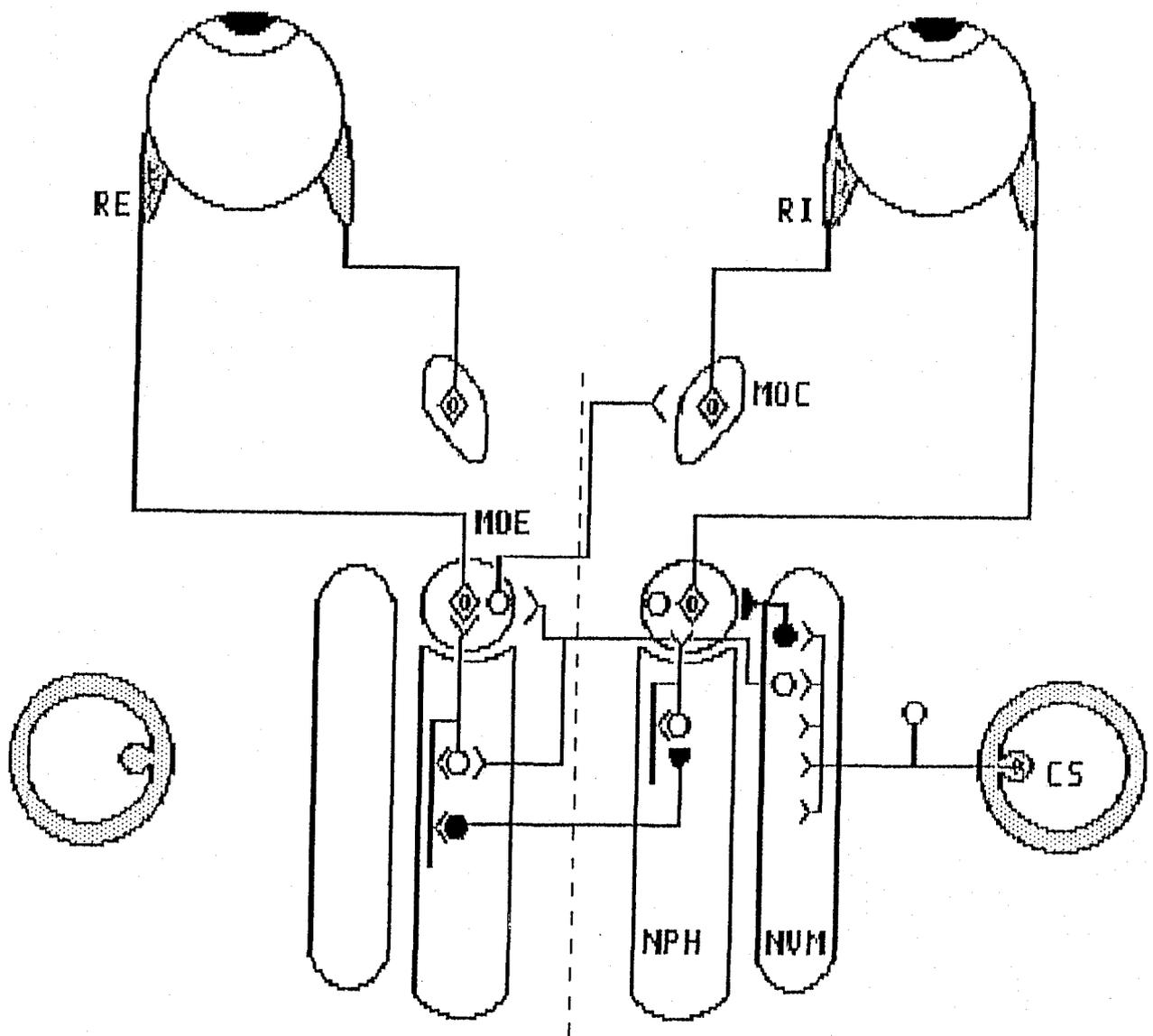


Figura 57. Generación de la señal de posición en el núcleo prepositus hipoglossi durante el reflejo vestibulo-ocular. Abreviaturas: CS, canal semicircular; MOC, motor ocular común; MOE, motor ocular externo; NPH, núcleo prepositus hipoglossi; NVM, núcleo vestibular medial; RE, recto externo; RI, recto interno.

registradas en los núcleos vestibulares presentan actividad correlacionada con estas fases rápidas, la inyección de ácido kaínico en la formación reticular del puente y del bulbo produce la pérdida de dicha actividad en las neuronas vestibulares (Jaeger y col., 1981). Este hecho está en consonancia con los resultados obtenidos por Hikosaka y col. (1980) y Sasaki y Shimazu (1981) en los que las neuronas de brote, excitadoras e inhibitoras, proyectan sobre neuronas secundarias tipo II en el núcleo vestibular homolateral y contralateral, respectivamente; las cuales, a su vez, inhiben a las neuronas vestibulares secundarias de tipo I (Nakao y col., 1982; Sasaki y Shimazu, 1981). Esta evidencia está a favor de que la génesis de las fases rápidas se produce en las neuronas relacionadas con los movimientos oculares sacádicos y que son éstas las que envían su señal a los núcleos vestibulares, como se demostró por Strassman y col. (1986a,b). Las neuronas de brote, excitadoras e inhibitoras, originaron descargas de potenciales de acción durante la producción de estos movimientos, coincidiendo con los resultados obtenidos previamente (Grantyn y col., 1980; Hikosaka y col., 1978; Igusa y col., 1980; Sasaki y Shimazu, 1981; Strassman y col., 1986a,b; Yoshida y col., 1982). McCrea y col. (1987) han demostrado, por inyección intracelular de peroxidasa de rábano, que las neuronas vestibulares que proyectan sobre el núcleo del motor ocular externo envían colaterales sobre las neuronas de brote excitador e inhibitor homolaterales. Esto puede implicar que las neuronas de brote, una vez sobrepasado su umbral por la entrada vestibular, generan la señal que mueve los ojos

rápidamente en la dirección de la cabeza. Aunque esto último es coherente con el hecho de que las neuronas de brote inhibitor se modularon por la entrada vestibular cuando decayó el estado de alerta del animal, probablemente debido a la pérdida de efectividad que se observa en las neuronas de pausa durante el sueño ligero (Henn y col., 1984). Este mecanismo no debe ser el principal responsable de las fases rápidas; ya que implica que en la oscuridad, el número y la amplitud de las fases rápidas debe ser siempre el mismo para una misma entrada, lo que no coincide exactamente con lo observado (Donaghi, 1980). Una ruta diferente se propuso recientemente para explicar la génesis de estas fases rápidas (Ohki y col., 1988). Neuronas con señal de posición y velocidad, Tipo II y localizadas en el núcleo prepositus hipoglossi o en la formación reticular subyacente a éste, son activadas disinápticamente desde el nervio vestibular contralateral y monosinápticamente desde las neuronas de brote excitador e inhibitor, también contralaterales (Fig. 58). Esta segunda ruta, aunque no descarta la anterior, parece más probable; ya que las neuronas vestibulares secundarias poseen muy poca información acerca de la posición de los ojos durante el reflejo vestibulo-ocular. Sin embargo, las neuronas de brote descargan durante el reflejo dependiendo de la posición del ojo en la órbita, señal que está contenida en el núcleo prepositus hipoglossi.

5.4.2 ORGANIZACION DE LOS MOVIMIENTOS OCULARES SACADICOS

Los movimientos sacádicos cambian rápidamente ambos ojos

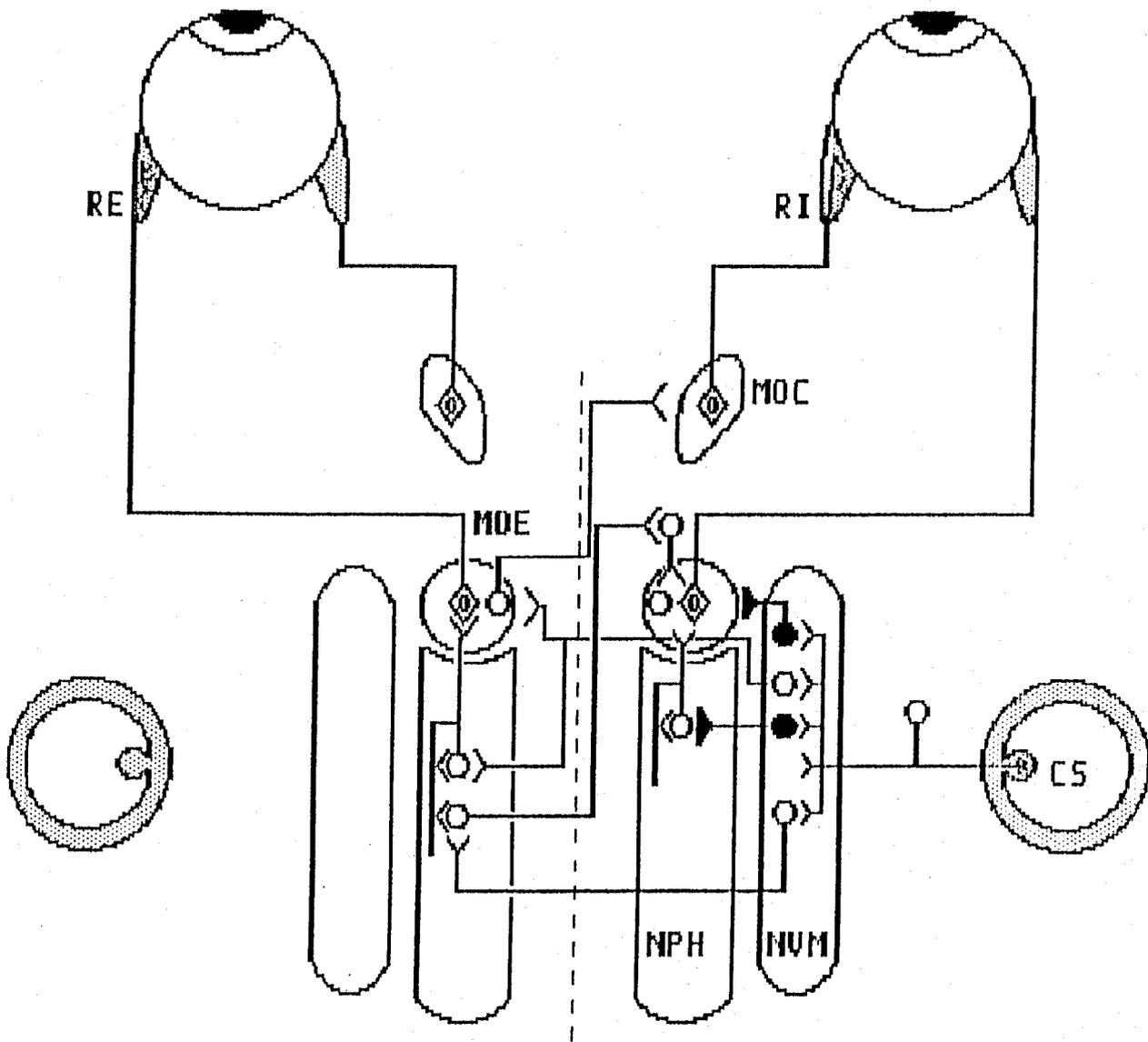


Figura 58. Generación de las fases rápidas del reflejo vestibulo-ocular. Las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi reciben aferencias activadoras desde el núcleo vestibular contralateral y proyectan activadoramente sobre las neuronas de brote excitador en la formación reticular del puente contralateral. Abreviaturas: CS, canal semicircular; MOC, motor ocular común; MOE, motor ocular externo; NPH, núcleo prepositus hipoglossi; NVM, núcleo vestibular medial; RE, recto externo; RI, recto interno.

desde su posición previa a una nueva en la órbita. Las señales sensoriales que producen este tipo de movimientos pueden tener distintos orígenes; pero se acepta, de modo general, que todas convergen sobre los tubérculos cuadrigéminos superiores, donde están representadas en coordenadas espaciales (Sparks y Nelson, 1987; Wurtz y Albano, 1980). Dado que las motoneuronas oculomotoras presentaron una señal sacádica codificada como un brote de potenciales de acción y que este brote fue proporcional a la amplitud y duración del movimiento, de acuerdo con trabajos previos (Delgado-García y col., 1986a,b; Fuchs y col., 1989); se debe producir una transformación espacio-temporal de la señal presente en los tubérculos cuadrigéminos superiores antes de que ésta alcance los núcleos oculomotores. Dos tipos neuronales están ampliamente asociados a la generación de los movimientos sacádicos: las neuronas de brote, excitador e inhibidor, y las neuronas de pausa. Las neuronas de brote han sido clasificadas en neuronas de latencia larga y de latencia corta (Luschei y Fuchs, 1972). Ambas poblaciones están localizadas en la formación reticular del puente y bulbar, rostral y caudal al núcleo del motor ocular externo principal, respectivamente, y producen un brote de potenciales de acción que comienza entre 8 y 120 ms antes de los movimientos oculares sacádicos. También se ha sugerido la existencia de una distribución continua en base a las latencias (Hepp y col., 1988; Kaneko y col., 1981; Scudder y col., 1988), la cual depende sobre todo de la dirección y amplitud del movimiento. Aunque todas estas neuronas presentan una alta correlación entre los picos de frecuencia y velocidad

máxima y el número de espigas en el brote y la amplitud del sacádico en el plano horizontal; las de larga latencia parecen mostrar un rango de frecuencias mayor para movimientos verticales que las de latencia corta (Scudder y col., 1988). Las neuronas de brote identificadas por proyectar sobre el núcleo del motor ocular externo se ajustaron fundamentalmente a las descritas como de corta latencia, aunque como ya se ha comentado, la latencia para una misma neurona cambió dependiendo de las características del movimiento. Las neuronas de brote localizadas en la formación reticular del puente produjeron una activación monosináptica de las motoneuronas e interneuronas internucleares homolaterales (Igusa y col., 1980; Sasaki y Shimazu, 1981; Strassman y col., 1986a) y, de acuerdo con esto, se denominan aquí neuronas de brote excitador. El otro grupo de neuronas de brote, localizadas en la formación reticular dorsomedial del bulbo, produjo una inhibición monosináptica del núcleo del motor ocular externo contralateral (Hikosaka y col., 1978; Kaneko y col., 1981; Scudder y col., 1988; Strassman y col., 1986b; Yoshida y col., 1982). Dado que las motoneuronas oculomotoras se activan disinápticamente desde el tubérculo cuadrigémino superior contralateral (Grantyn y Grantyn, 1976; Grantyn y Berthoz, 1987), es lógico pensar que las neuronas de brote excitador reciben una entrada directa desde esta estructura.

Las neuronas de pausa se localizan en la formación reticular dorsomedial del puente (Evinger y col., 1977, 1982; King y col., 1980; Strassman y col., 1987). Estas neuronas se caracterizan por presentar una frecuencia de descarga mantenida durante las

fijaciones oculares y los movimientos lentos, produciendo una pausa durante los movimientos oculares sacádicos (Evinger y col., 1982; Strassman y col., 1987). En general, dadas las características de la pausa respecto del movimiento, se admite que son una imagen especular de las neuronas de brote de latencia corta. Todas las neuronas de brote, excitador o inhibidor reciben inhibición monosináptica desde las neuronas de pausa (Furuya y Markham, 1982; Nakao y col., 1980b); por lo que se piensa que el silenciamiento de las neuronas de pausa durante los movimientos sacádicos desinhibe las neuronas de brote durante el sacádico, actuando como un mecanismo de gatillo para la producción de estos movimientos. Esto viene apoyado por el hecho de que la estimulación eléctrica de la zona de las neuronas de pausa produce una interrupción del movimiento sacádico (Keller, 1974). Sin embargo, si la estimulación eléctrica es de corta duración, una vez terminada ésta, el ojo continúa su trayectoria hacia el blanco (Becker y col., 1981; Keller, 1977; King y Fuchs, 1977). Esto puede sugerir que existe una codificación de la posición de los ojos en la órbita y que esta información es utilizada para llevar los ojos sobre el blanco. Así, una vez que el blanco se ha seleccionado, cuando se producen cambios de la posición de los ojos por microestimulación eléctrica del tubérculo cuadrigémino superior, los ojos compensan el error posicional, mientras que no corrigen una desviación producida por la estimulación de los axones de las motoneuronas (Sparks y col., 1987). Estos experimentos indican que la generación del movimiento sacádico depende de una representación posicional del ojo en la órbita y

que esta copia interna puede ser usada como señal motora para retroalimentar al sistema sacádico y conseguir la posición final deseada. Scudder (1988) ha propuesto un modelo para la generación de la señal sacádica que utiliza este sistema de retroalimentación sobre la neurona de brote de latencia larga. La mayor crítica que puede hacerse a este modelo es la supuesta retroinhibición de las neuronas de pausa por parte de las de brote inhibitor, ya que tal proyección no ha sido confirmada (Hikosaka y col., 1980; Nakao y col., 1980; Strassman y col., 1986b; Yoshida y col., 1982). Al mismo tiempo, el modelo supone la existencia de una neurona de brote homolateral que, recibiendo información de las neuronas de brote excitador homolateral e inhibitor contralateral, inhibe a las de latencia larga, cerrando así un bucle de control del sacádico cuya existencia deberá ser confirmada.

Otro posible modelo, más próximo a los datos experimentales, se basa en el papel integrador del núcleo prepositus hipoglossi. Este núcleo es el responsable principal de la integración de la señal sacádica con la que obtiene la señal de posición que mantiene el ojo sobre el blanco visual al final del movimiento. Recibe aferencias desde las neuronas de brote excitadoras homolaterales (Strassman y col., 1986a) e inhibitoras contralaterales (Strassman y col., 1986b); al mismo tiempo, envía eferencias sobre las neuronas de brote excitador contralaterales y sobre el tubérculo cuadrigémino superior, ambos contralaterales (Delgado-García y col., 1989; McCrea y Baker, 1985a). Por ello se puede suponer que la señal de posición que genera el núcleo

prepositus es la necesaria para corregir la trayectoria del sacádico cuando la posición inicial del ojo se ha modificado (Sparks y col., 1987). Esta señal de posición puede ser utilizada tanto a nivel de la formación reticular, una vez que el movimiento ha comenzado, como a nivel del tubérculo cuadrigémino superior durante la génesis del sacádico. Esto se demuestra por el hecho de que las neuronas de las capas intermedias de esta estructura codifican una señal de error motor que depende de la posición del ojo (Hikosaka y Wurtz, 1985, 1986; Waitzman y col., 1988). En la figura 59 se propone una posible ruta para la génesis del movimiento sacádico en la que interviene la señal de posición elaborada por el núcleo prepositus hipoglossi.

5.4.3 GENERACION DE LA SEÑAL DE POSICION EN EL NUCLEO PREPOSITUS HIPOGLOSSI

El núcleo prepositus hipoglossi presenta aferencias y eferencias con todos los núcleos relacionados con la génesis de los movimientos oculares (Belknap y McCrea, 1988; McCrea y Baker, 1985a), lo que sugiere que este núcleo puede distribuir una copia eferente de su actividad motora. Además, dado que: i) todas las neuronas que proyectan al núcleo del motor ocular externo también lo hacen al núcleo prepositus hipoglossi (McCrea y col., 1987; Strassman y col., 1986a,b); ii) que la mayoría de las neuronas que contiene poseen señales de posición y velocidad en distintos grados (Baker, 1977; Delgado-García y col., 1989; López-Barneo y col., 1982) y iii) su lesión produce la pérdida de la posición del ojo (Cannon y Robinson, 1987; Cheron y col., 1986a,b; Cheron y Godaux, 1987), es posible sugerir que este núcleo es el responsable de la integración necesaria de las diferentes señales

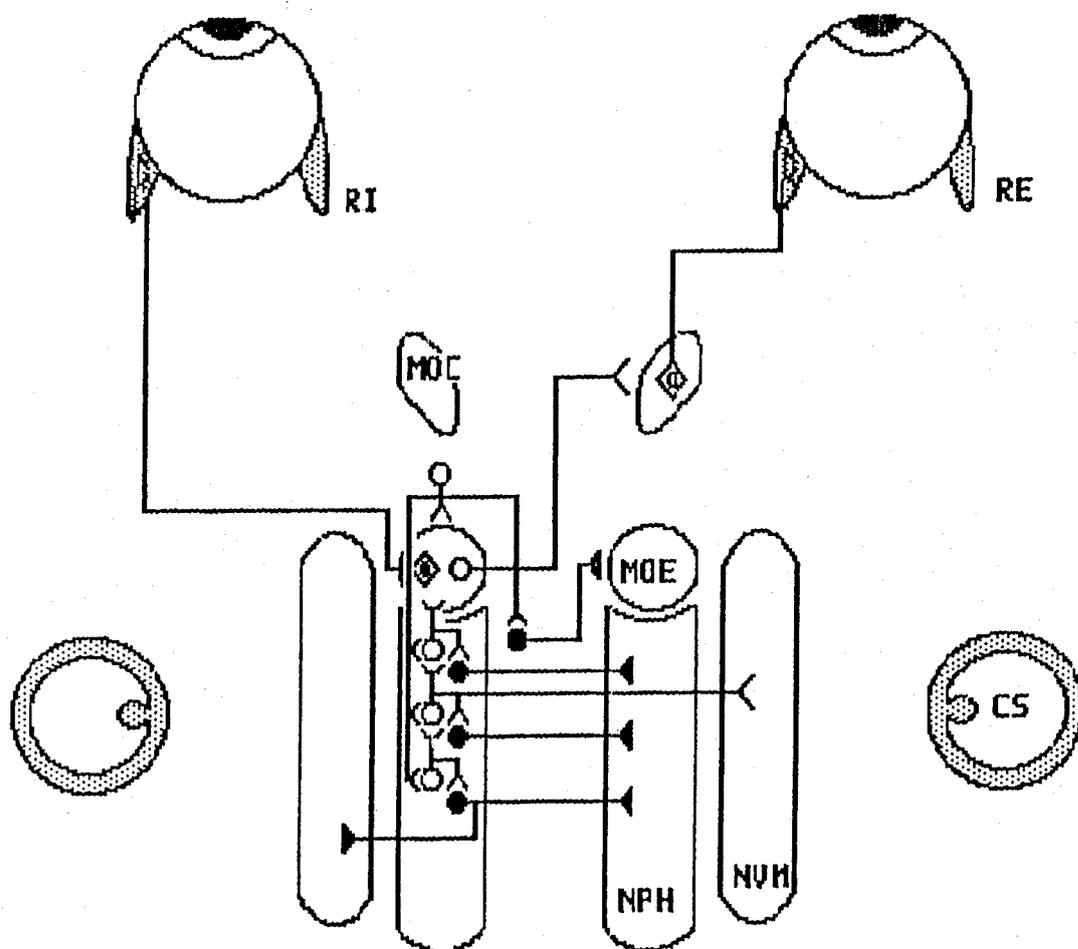


Figura 59. Generación de la señal de posición en el núcleo prepositus hipoglossi tras el movimiento sacádico. La señal de velocidad generada es enviada a este núcleo por la neurona de brote excitador donde se integra mediante colaterales axónicas. A su vez, esta señal de posición, es enviada, como señal corolaria, al resto de las estructuras premotoras para corregir la señal velocidad en función de la posición del ojo. Abreviaturas: CS, canal semicircular; MOC, motor ocular común; MOE, motor ocular externo; NPH, núcleo prepositus hipoglossi; NVM, núcleo vestibular medial; RE, recto externo; RI, recto interno.

de velocidad que le llegan para producir la señal de posición que necesitan las motoneuronas oculomotoras (Robinson, 1970).

Actualmente se conoce muy poco acerca de cómo se genera esta señal de posición a partir de circuitos neuronales.

Delgado-García y col. (1989) han propuesto un sistema en cascada para explicar la posible integración, de modo que las neuronas conteniendo distintos grados de posición y velocidad ocular proyectan sobre las motoneuronas; la suma espacial y temporal a nivel de éstas produce la señal de posición requerida. De los resultados obtenidos en el presente trabajo se desprende que las neuronas con sólo señal de posición fueron las únicas que produjeron una activación o inhibición sobre el núcleo del motor ocular externo, mientras que las neuronas con señal de posición y velocidad no originaron cambios apreciables en el potencial de campo extracelular. Sin embargo, dado que el electrodo de registro en el núcleo del motor ocular externo se colocó en la región de los somas (mayor negatividad del campo antidrómico obtenido por la estimulación del nervio del VI par craneal), existe la posibilidad de que una proyección sobre las dendritas distales no diera lugar a la modificación suficiente del potencial intracelular para ser detectado extracelularmente.



6. CONCLUSIONES

1. Se ha demostrado que el sistema motor, responsable directo de los movimientos oculares en el plano horizontal en el gato, está formado por tres poblaciones neuronales: las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal, las de la subdivisión del recto interno en el núcleo del motor ocular común y las interneuronas internucleares que, localizadas junto a las motoneuronas del motor ocular externo, proyectan sobre las del recto interno.

2. Se ha confirmado que las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal codifican en frecuencia de potenciales de acción las señales de posición y velocidad necesarias para producir la abducción del ojo durante los distintos tipos de movimientos oculares.

3. Así mismo, se ha confirmado que las interneuronas internucleares presentan una información cualitativamente similar y cuantitativamente superior a las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal y proyectan sobre las motoneuronas de la subdivisión del recto interno en el núcleo del motor ocular común; siendo, por tanto, las responsables del movimiento conjugado de ambos ojos.

4. Se ha demostrado que las motoneuronas de la subdivisión del recto interno del núcleo del motor ocular común, poseen características funcionales prácticamente idénticas a las del núcleo del motor ocular externo y son las responsables de los movimientos de adducción del ojo durante los distintos tipos de movimientos oculares.

5. Se ha establecido que las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo accesorio son sólo responsables de los movimientos de retracción ocular y no presentan ninguna actividad relacionada con movimientos oculares de rotación.

6. Se ha caracterizado una pequeña población de motoneuronas localizadas en el núcleo del motor ocular externo principal que presentan, además de su frecuencia característica durante los movimientos oculares de rotación, sensibilidad a la retracción ocular produciendo brotes de potenciales de acción durante la estimulación corneal por soplos de aire.

7. La simulación por ordenador de la salida del nervio del VI par craneal a partir de las propiedades funcionales de las motoneuronas del núcleo del motor ocular externo principal, ha sugerido que el temblor ocular puede ser explicado en base a las propiedades intrínsecas de la población de estas motoneuronas.

8. Se ha puesto a punto la técnica del promediado del potencial de campo extracelular producido por neuronas aisladas en el animal alerta; lo que ha permitido la determinación de las diferentes aferencias al núcleo del motor ocular externo principal, la eficacia sináptica de cada una de ellas y el carácter, activador o inhibidor, de la proyección.

9. El uso de esta técnica ha permitido concluir que el sistema premotor se organiza en un sistema triple de aferencias excitadoras e inhibitoras sobre el núcleo del motor ocular externo principal. Estas aferencias producen por separado las señales de velocidad, las cuales son independientes para cada sistema de movimientos oculares y las de posición que, por el contrario, son comunes para todos los sistemas.

10. Se ha demostrado que las señales de velocidad que llegan a las motoneuronas e interneuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo para producir los movimientos oculares sacádicos, se generan en las neuronas de brote excitador en la formación reticular del puente homolateral y en las de brote inhibitorio en la formación reticular bulbar contralateral.

11. Las neuronas de la formación reticular del puente proyectan de modo activador sobre el núcleo del motor ocular externo principal y producen un brote de potenciales de acción que codifica la amplitud y velocidad de los movimientos sacádicos homolaterales.

12. Las neuronas de la formación reticular bulbar inhiben al núcleo del motor ocular externo contralateral y producen un brote de potenciales de acción que codifica la duración, amplitud y velocidad de los movimientos sacádicos contralaterales.

13. Se ha demostrado que las señales de velocidad durante los movimientos oculares producidos por el reflejo vestibulo-ocular se generan en la porción rostral del núcleo vestibular medial.

14. Las neuronas vestibulares producen una activación del núcleo del motor ocular externo principal contralateral, produciendo una señal de velocidad durante la estimulación vestibular sinusoidal, una débil señal de posición durante los movimientos oculares espontáneos y una pausa durante los movimientos sacádicos homolaterales.

15. Las neuronas vestibulares homolaterales al núcleo del motor ocular externo principal producen una inhibición sobre éste y presentan características en su comportamiento similares a las activadoras.

16. Se ha puesto de manifiesto que las neuronas del núcleo prepositus hypoglossi con señal de posición producen la activación del núcleo del motor ocular externo principal homolateral y la inhibición del contralateral.

17. Se ha demostrado que el núcleo prepositus hypoglossi es el principal responsable de la integración temporal de la señal de velocidad que genera la señal de posición que necesitan las neuronas oculomotoras. Esto se basa en: i) neuronas contenidas en el núcleo prepositus hypoglossi proyectan monosinápticamente sobre las motoneuronas e interneuronas internucleares del núcleo del motor ocular externo; ii) estas neuronas poseen fundamentalmente una señal de posición similar a las presentadas por las motoneuronas e interneuronas internucleares; iii) estas neuronas poseen un lazo de retroalimentación positivo sobre ellas mismas y sobre otras neuronas dentro del mismo núcleo que hacen posible la integración.

7. BIBLIOGRAFIA

- Adrian, E.D., Discharges from vestibular receptors in the cat, *J. Physiol. (Londres)*, 101:389-407, 1943.
- Altman, J. y Carpenter, M.B., Fiber projections of the superior colliculus in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 116:157-177, 1961.
- Alvarado, J.A. y Van Horn, C., Muscle cell types of the cat inferior oblique, en *BRAIN MECHANISMS OF OCULAR MOTILITY AND THEIR CLINICAL IMPLICATIONS*, G. Lennerstrand y P. Bach-y Rita (Eds.), Pergamon Press, Oxford, pp. 15-45, 1975.
- Anastopoulos, D. y Mergner, T., Canal-neck interaction in vestibular nuclear neurons of the cat, *Exp. Brain Res.*, 46:269-280, 1982.
- Angaut, P. y Brodal, A., The projection of the "vestibulocerebellum" onto the vestibular nuclei in the cat, *Arch. ital. Biol.*, 105:441-479, 1967.
- Ariens Kappers, C.V., The migration of the motor cells of the bulbar trigeminus, abducens and facialis in the series of vertebrates, and the differences in the course of their root fibres, *Verh. Akad. Amsterdam*, 16:1-195, 1910.
- Bahill, A.T., Clark, M.R. y Stark, L., Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signal reversals, *Exp. Neurol.*, 48:107-122, 1975a.
- Bahill, A.T., Clark, M.R. y Stark, L., The main sequence, a tool for studying human eye movements, *Math. Biosci.*, 24:191-204, 1975b.
- Baker, R., The nucleus prepositus hypoglossi, en *EYE MOVEMENTS*, B.A. Brooks y F.J. Bajandas (Eds.), Plenum Press, Nueva York, pp. 145-178, 1977.
- Baker, R., Brainstem neurons are peculiar for oculomotor organization, en *PROGRESS IN BRAIN RESEARCH*, H.-J. Freund, U. Bütner, B. Cohen y J. Noth (Eds.), Vol. 64, Elsevier, Amsterdam, pp. 257-271, 1986.
- Baker, R. y Berthoz, A., Spontaneous nystagmus recorded in trochlear motoneurons following labyrinthine lesions, *Brain Res.*, 32:239-245, 1971.
- Baker, R. y Berthoz, A., Organization of vestibular nystagmus in the oblique oculomotor system, *J. Neurophysiol.*, 37:195-217, 1974.
- Baker, R. y Berthoz, A., Is the prepositus hypoglossi nucleus the source of another vestibulo-ocular pathway?, *Brain Res.*, 86:121-127, 1975.
- 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, J., Goldberg, J., Hermann, G. y Peterson B., Optimal response planes and canal convergence in secondary neurons in vestibular nuclei of alert cats, *Brain Res.*, 294:133-137, 1984.
- Baker, R., Gresty, M. y Berthoz, A., Neuronal activity in the prepositus hypoglossi nucleus correlated with vertical and horizontal eye movements in the cat, *Brain Res.*, 101:366-371, 1976.
- Baker, R. y Highstein, S.M., Physiological identification of interneurons and motoneurons in the abducens nucleus, *Brain Res.*, 91:292-298, 1975.
- Baker, R. y Highstein, S.M., Vestibular projections to medial rectus subdivision of oculomotor nucleus, *J. Neurophysiol.*, 41:1629-1646, 1978.
- Baker, R., Mano, N. y Shimazu, H., Postsynaptic potentials in abducens motoneurons induced by vestibular stimulation, *Brain Res.*, 15:577-580, 1969.
- Baker, R. y McCrea, R.A., The para-abducens nucleus, en *INTEGRATION OF THE NERVOUS SYSTEM*, H. Asanuma y V. Wilson (Eds.), Igakaku, Nueva York, pp. 97-122, 1979.
- Baker, R., McCrea, R.A. y Spencer, R.F., Synaptic organization of cat accessory abducens nucleus, *J. Neurophysiol.*, 43:771-791, 1980.
- Baker, R., Precht, W. y Berthoz, A., Synaptic connections to trochlear motoneurons determined by individual vestibular nerve branch stimulation in the cat, *Brain Res.*, 64:402-406, 1973.
- Baker, R., Precht, W. y Llinás, R., Cerebellar modulatory action on the vestibulo-trochlear pathway in the cat, *Exp. Brain Res.*, 15:364-385, 1972.
- Baker, R. y Spencer, R.F., Synthesis of the horizontal conjugate eye movement signals in the abducens nucleus, *Jpn. J. EEG. EMG.*, 31:39-49, 1981.
- Barmack, N.H., Saccadic discharges evoked by intracellular stimulation of extraocular motoneurons, *J. Neurophysiol.*, 37:395-412, 1974.
- Barmack, N.H., Recruitment and suprathreshold frequency modulation of single extraocular muscle fibers in the rabbit, *J. Neurophysiol.*, 40:779-790, 1977.
- Bartolami, R., Lucchi, M.L., Pettorosi, V.E., Collegari, E. y

- Manni, E., Location and somatotopy of sensory cells innervating the extraocular muscle of lamb, pig and cat. Histochemical and electrophysiological investigation, Arch. Ital. Biol., 125:1-15, 1987.
- Batini, C., Buisseret-Delmas, C. y Kado, R.T., On the fibers of the III, IV and VI cranial nerves of the cat, Arch. Ital. Biol., 117:111-122, 1979.
- Becker, W. y Fuchs, A.F., Further properties of the human saccadic system: eye movements and correction saccades with and without fixation points, Vision Res., 9:1247-1258, 1969
- Becker, W., King, W.M., Fuchs, A.F., Jürgens, R., Johanson, G. y Kornhuber, H.H., Accuracy of goal-directed saccades and mechanisms of error correction, en PROGRESS IN OCULOMOTOR RESEARCH, A.F. Fuchs y W. Becker (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 29-37, 1981.
- Belknap, D.B. y McCrea, R.A., Anatomical connections of the prepositus and abducens nuclei in the squirrel monkey, J. Comp. Neurol., 268:13-28, 1988.
- Bengi, H. y Thomas, J.G., Fixation tremor in relation to eyeball-muscle mechanics, Nature: 217:773-774, 1968.
- Berthoz, A. y Grantyn, A., Neuronal mechanisms underlying eye-head coordination, en PROGRESS IN BRAIN RESEARCH, H.-J. Freund, U. Büttner, B. Cohen y J. Noth (Eds.), Elsevier, Vol. 64, Amsterdam, pp. 325-343, 1986.
- Berthoz, A., Droulez, J., Vidal, P.P. y Yoshida, K., Neural correlates of horizontal VOR cancelation during rapid eye movements in the cat, J. Physiol. (Londres), (en prensa).
- Berthoz, A., Yoshida, K. y Vidal, P.P., Horizontal eye movement signals in second order vestibular nuclei neurons in the cat, Ann. N.Y. Acad. Sci., 374:144-156, 1981.
- Bizzi, E., Pompeiano, O. y Somogyi, J., Spontaneous activity of single vestibular neurons of unrestrained cats during sleep and wakefulness, Arch. ital. Biol., 102:308-330, 1964.
- Blanks, R., Curthoys, I. y Markham, C., Planar relationship of semicircular canals in the cat, Amer. J. Physiol., 223:55-62, 1977.
- Blanks, R.H.I., Volkind, R., Precht, W. y Baker, R., Responses of cat prepositus hypoglossi nucleus to horizontal angular acceleration, Neurosci., 2:391-403, 1977.
- Brandt, T., Dichgans, J. y Koenig, E., Differential effects of central versus peripheral vision on egocentric and exocentric motion perception, Exp. Brain Res., 16:476-491, 1973.

- Bratzlavsky, M. y Vander Eecken, H.A., A trigemino-abducens reflex in man, *Exp. Neurol.*, 49:336-338, 1975.
- Brodal, A., Experimental demonstration of cerebellar connections from the peri-hypoglossal nuclei (nucleus intercalatus, nucleus praepositus hypoglossi and nucleus the Roller) in the cat, *J. Anat. (Londres)*, 86:110-120, 1952.
- Brodal, A., Anatomy of the vestibulo reticular connections and possible 'ascending' vestibular pathways from the reticular formation, en *BASIC ASPECTS OF CENTRAL VESTIBULAR MECHANISMS. PROGRESS IN BRAIN RESEARCH*, A. Brodal y O. Pompeiano (Eds.), Vol. 37, Elsevier, Amsterdam, pp. 553-565, 1972.
- Brodal, A., Anatomy of the vestibular nuclei and their connections, en *HANDBOOK OF SENSORY PHYSIOLOGY*, H.H. Kornhuber (Ed.), Vol. 6, Springer, Berlin, pp. 239-352, 1974.
- Brodal, A. y Hoivik, B., Site and mode of termination of primary vestibulocerebellar fibres in the cat, *Arch. ital. Biol.*, 102:1-21, 1964.
- Brodal, A. y Pompeiano, O., The vestibular nuclei in the cat, *J. Anat.*, 91:438-454, 1957.
- Buchanan, A.R., The course of the secondary vestibular fibres in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 67:183-204, 1937.
- Buettner, U.W., Büttner, U. y Henn, V., Transfers characteristic of neuron in vestibular nuclei of the alert monkey, *J. Neurophysiol.*, 41:1614-1628, 1978.
- Bütner-Ennever, J.A. y Henn, V., An autoradiographic study of the pathways from the pontine reticular formation involved in horizontal eye movements, *Brain Res.*, 108:155-164, 1976.
- Cabrera, B., Pásaro, R. y Delgado-García, J.M., Citoarchitectonic organization of the abducens nucleus in the pigeon (Columbia Libia), *J. Anat. (Londres)*, 166:203-211, 1989.
- Cabrera, B., Portillo, F., Pásaro, R. y Delgado-García, J.M., Location of motoneurons and internuclear neurons within the rat abducens nucleus by means of horseradish peroxidase and fluorescent double labeling, *Neurosci. Letters*, 87:1-6, 1988.
- Campbell, F.W. y Wurtz, R.H., Saccadic omission: Why we do not see a grey out during a saccadic eye movements?, *Vision Res.*, 18:1297-1303, 1978.
- Cannon, S.C. y Robinson, D.A., The final common integrator is in the prepositus and vestibular nuclei, en *ADAPTATIVE PROCESSES IN VISUAL AND OCULOMOTOR SYSTEM*, E.L. Keller y D.S. Zee (Eds.), *Adv. Biosci.*, Pergamon, Oxford, Vol. 57, pp. 307-311, 1986.

- Cannon, S.C. y Robinson, D.A., Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey, *J. Neurophysiol.*, 57:1383-1409, 1987.
- Carleton, S.C. y Carpenter, M. B., Afferent and efferent connections of the medial, inferior and lateral vestibular nuclei in the cat and monkey, *Brain Res.*, 278:29-51, 1983.
- Carpenter, M.B., Fiber projections from the descending and lateral vestibular nuclei in the cat, *Amer. J. Anat.*, 107:1-22, 1960.
- Carpenter, M. B., Stein, B.M. y Peter, P., Primary vestibulocerebellar fibres in the monkey: distribution of fibres arising from distinct cell groups of the vestibular ganglia, *Amer. J. Anat.*, 135:221-250, 1972.
- Carpenter, R.H.S., Cerebellectomy and the transfer function of the vestibulo-ocular reflex in the decerebrate cat, *Proc. of the Royal Soc.*, B-181, 353, 1972.
- Cegavske, C.F., Thompson, R.F., Peterson, M.N. y Gormezano, I., Mechanisms of efferent neuronal control of the reflex nictitating membrane response in rabbit (*Oryctolagus cuniculus*), *J. Comp. Physiol.*, 90: 411-423, 1976.
- Cheron, G., Gillis, P. y Godaux, E., Lesion in the cat prepositus complex: effects on the vestibulo-ocular reflex and saccades, *J. Physiol. (Londres)*, 372:75-94, 1986a.
- Cheron, G., Gillis, P. y Godaux, E., Lesion in the cat prepositus complex: effect on the optokinetic system, *J. Physiol. (Londres)*, 372:95-111, 1986b.
- Cheron, G. y Godaux, E., Disabling of the oculomotor neural integrator by kainic acid injections in the prepositus-vestibular complex of the cat, *J. Physiol. (Londres)*, 394:267-290, 1987.
- Cohen, B., Komatsuzaki, A. y Bender, M.B., Electrooculography syndrome in monkeys after pontine reticular formation lesions, *Arch. Neurol.*, 18:78-92, 1968.
- Cohen, B., Matsuo, V. y Raphan, T., Quantitative analysis of the velocity characteristics of optokinetic nystagmus and optokinetic after-nystagmus, *J. Physiol.*, 270:321-344, 1977.
- Cohen, B. y Suzuki, J., Eye movement induced by ampullary nerve stimulation, *Am. J. Physiol.*, 204, 347-351, 1963.
- Cohen, B., Suzuki, J.I. y Bender, M., Eye movements from semicircular canals nerve stimulation in the cat, *Ann. Otol. Rhino. Lar.*, 73:153-165, 1964.

- Cohen, D., Chambers, W.W. y Sprague, J.M., Experimental study of the efferent projections from the cerebellar nuclei to the brain stem of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 109:233-259, 1958.
- Collewyn, H., Latency and gain of the rabbit's optokinetic reactions to small movements, *Brain Res.*, 36:59-70, 1972.
- Collewyn, H., Directe selective units in the rabbit's nucleus of the optic tract, *Brain Res.*, 100:498-508, 1975.
- Collewyn, H., Eye- and head movements in freely moving rabbits, *J. Physiol. (Londres)*, 266:471-498, 1977.
- Collins, C.C., O'Meara, D. y Scott, A.B., Muscle tension during unrestrained human eye movements, *J. Physiol. (Londres)*, 245:351-369, 1975.
- Corvaja, N. y Pompeiano, O., Identification of cerebellar corticovestibular neurons retrogradely labeled with horseradish peroxidase, *Neurosci.*, 4:507-515, 1979.
- Crandall, W.F., Goldberg, S.J., Wilson, J.S. y McClung, J.R., Muscle units divides among retractor bulbi muscle slips and between the lateral rectus and retractor bulbi muscles in cat, *Exp. Neurol.*, 71:251-260, 1981.
- Crommelink, M. y Rocoux, A., Characteristics of cat's eye saccades in different states of alertness, *Brain Res.*, 103:574-578, 1976.
- Curthoys, I.S., Markham, C.H. y Furuya, N., Direct projection of pause neurons to nystagmus-related excitatory burst neurons in the cat pontine reticular formation, *Exp. Neurol.*, 83:414-422, 1984.
- Curthoys, I.S., Nakao, S. y Markham, C.H., Cat medial pontine reticular formation related to vestibular nystagmus: firing pattern, location and projection, *Brain Res.*, 222:75-94, 1981.
- Delgado-García, 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*, vol.1, R. Baker y A. Berthoz (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 291-300, 1977.
- Delgado-García, J.M., del Pozo, F. y Baker, R., Behavior of neurons in the abducens nucleus of the alert cat. I. Motoneurons, *Neurosci.*, 17:929-952, 1986a.
- Delgado-García, J.M., del Pozo, F. y Baker, R., Behavior of neurons in the abducens nucleus of the alert cat. II. Internuclear neurons, *Neurosci.*, 17:953-973, 1986b.
- Delgado-García, J.M., Vidal, P.P., Gómez, C. y Berthoz, A.,

Vertical eye movement related signals in antidromically identified medullary reticular formation neurons in the alert cat, *Exp. Brain Res.*, 70:585-589, 1988.

Delgado-García, J.M., Vidal, P.P., Gómez, C. y Berthoz, A., A neurophysiological study of prepositus hypoglossi neurons projecting to oculomotor and preoculomotor nuclei in the alert cat, *Neurosci.*, 29:291-307, 1989.

Destombes, J. y Rouvière, A., Ultrastructural study of vestibular and reticular projections to the abducens nucleus, *Exp. Brain Res.*, 43:253-260, 1981.

Disterhoft, J.F., Quinn, K.J., Weiss, C. y Shipley, M.T., Accessory abducens nucleus and conditioned eye retraction/nictitating membrane extension in rabbit, *J. Neurosci.*, 5:941-950, 1985.

Ditchburn, R.W., *EYE-MOVEMENTS AND VISUAL PERCEPTION*, Clarendon, Oxford, 1973.

Donaghy, M., The cat's vestibulo-ocular reflex, *J. Physiol.* (Londres), 330:337-351, 1980.

Duensing, F. y Schaefer, K.P., Die Aktivität einzelner Neurone im Bereich der Vestibulariskerne bei Horizontalbeschleunigungen unter besonderer Berücksichtigung des vestibulären Nystagmus, *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 198:225-252, 1958.

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

Edwards, S.B. y Henkel, C.K., Superior colliculus connections with the extraocular motor nuclei in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 179:451-468, 1978.

Eizenman, M., Hallett, P. y Frecker, R.C., Power spectra for ocular drift and tremor, *Vision Res.*, 25:1635-1640, 1985.

Evinger, C., Extraocular motor nuclei: location, morphology, and afferents, en *NEUROANATOMY OF THE OCULOMOTOR SYSTEM*, J.A. Büttner-Ennever (Ed.), Elsevier, Amsterdam, Vol. 2, pp. 81-117, 1988.

Evinger, C. y Fuchs, A.F., Saccadic, smooth pursuit, and optokinetic eye movements of the trained cat, *J. Physiol.* (London), 285: 209-229, 1978.

Evinger, Kaneko, C.R.S. y Fuchs, A.F., 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., Johanson, 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.), Elsevier, Amsterdam, pp. 337-340, 1977.
- Evinger, C., Shaw, M.D., Peck, C.K., Manning, K.A. y Baker, R., Blinking and the associated eye movements in humans, guinea pigs, and rabbits, *J. Neurophysiol.*, 52:323-339, 1984.
- Ezure, K. y Graf, W., A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals. I. Orientation of semicircular canals and extraocular muscles, *Neurosci.*, 12:85-93, 1984a.
- Ezure, K. y Graf, W., A quantitative analysis of the spatial organization of the vestibulo-ocular reflexes in lateral- and frontal-eyed animals. II. Neuronal networks underlying vestibulo-oculomotor coordination, *Neurosci.*, 12:95-109, 1984b.
- Fernández, C. y Goldberg, J., 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.
- Fernández, C. y Goldberg, J., Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force, *J. Neurophysiol.*, 39:970-984, 1976.
- Fernández, C., Goldberg, J.M. y Abend, W.K., Response to static tilts of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey, *J. Neurophysiol.*, 35:978-997, 1972.
- Fluur, E., Influences of semicircular ducts on extraocular muscles, *Acta Oto-laryng.*, 149:1-46, 1959.
- Fuchs, A.F., Saccadic and smooth pursuit eye movements in the monkey, *J. Physiol. (Londres)*, 191:609-631, 1967.
- Fuchs, A.F., Kaneko, C.R.S. y Scudder, C.A., Brainstem control of saccadic eye movements, *Ann. Rev. Neurosci.*, 8:307-337, 1985.
- Fuchs, F. y Kimm, J., Unit activity in vestibular nuclei of the alert monkey during horizontal angular acceleration and eye movement, *J. Neurophysiol.*, 38:1140-1161, 1975.
- Fuchs, A.F. y Luschei, E.S., Firing patterns of abducens neurons of alert monkeys in relationship to horizontal eye movement, *J. Neurophysiol.*, 33:382-392, 1970.
- Fuchs, A.F., Scudder, C.A. y Kaneko, C.R.S., Discharge patterns and recruitment order of identified motoneurons and internuclear neurons in the monkey abducens nucleus, *J. Neurophysiol.*, 60:1874-1895, 1988.

- Fukuda, M., Studies on the nerve ending in the extrinsic eye muscles of the rabbit, *Jap. J. Ophthalmol.*, 2:93-102, 1958.
- Fukushima, Y., Igusa, Y. y Yoshida, K., Characteristics of responses of medial brain stem neurons to horizontal head angular acceleration and electrical stimulation of the labyrinth in the cat, *Brain Res.*, 120:564-570, 1977.
- Furuya, N. y Markham, C.H., Direct inhibitory synaptic linkage of pause neurons with burst inhibitory neurons. *Brain Res.*, 245:139-143, 1982.
- Gacek, R.R., The course of central termination of first order neurons supplying vestibular endorgans in the cat, *Acta Oto-laryng.*, 254:1-66, 1969.
- Gacek, R.R., Anatomical demonstration of the vestibuloocular projections in the cat, *Act. Otolaryn. Suppl.* 293:1-63, 1971.
- Gacek, R.R., Location of commissural neurons in the vestibular nuclei of the cat, *Exp. Neurol.*, 59:479-491, 1978.
- Gacek, R.R., Location of abducens afferent neurons in the cat, *Exp. Neurol.*, 64:342-253, 1979.
- Galiana, H.L. y Outerbridge, J.S., A bilateral model for central neural pathways in vestibulo-ocular reflex, *J. Neurophysiol.*, 51:210-241, 1984.
- Gauthier, G.M. y Hofferer, J. M., Eye tracking of self-moved targets in the absence of vision, *Exp. Brain Res.* 26:121-139, 1976.
- Gernandt, B.E., Response of mammalian vestibular neurons to horizontal rotation and caloric stimulation, *J. Neurophysiol.*, 12:173-184, 1949.
- Ghelarducci, B., Pompeiano, O. y Spyer, K.M., Macular input to precerebellar reticular neurons, *Pflüger. Arch. ges. Physiol.*, 346:223-231, 1974.
- Godaux, E. y Vanderkelen, B., Vestibulo-ocular reflex, optokinetic response and their interaction in the cerebellectomized cat, *J. Physiol. (Londres)*, 346:155-170, 1984.
- Goldberg, J.M. y Fernández, C., Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical location and influence on afferent activity, *J. Neurophysiol.*, 43:986-1025, 1980.
- Goldberg, S.J., Lennerstrand, G. y Hall, 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.

- Graf, W. y Baker, R., The vestibulo-ocular reflex of de adult flatfish. I. Oculomotor organization, *J. Neurophysiol.*, 54:887-899, 1985a.
- Graf, W. y Baker, R., The vestibulo-ocular reflex of de adult flatfish. II. Vestibulo-oculomotor connectivity, *J. Neurophysiol.*, 54:900-916, 1985b.
- Graf, W. y Brunken, W. J., Elasmobranch oculomotor organization anatomical and theoretical aspects of the phylogenetic development of vestibulooculomotor connectivity, *J. Comp. Neurol.*, 227:569-581, 1984.
- Graf, W. y Ezure, K., Morphology of vertical canal related second order vestibular neurons in the cat, *Exp. Brain Res.*, 63:35-48, 1986.
- Graf, W., McCrea, R.A. y Baker, R., Morphology of posterior canal related second order vestibular neurons in rabbit and cat, *Exp. Brain Res.*, 52:125-138, 1983.
- Graham, J., An autoradiographic study of the efferent connections of the superior colliculus in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 173:629-654, 1977.
- Grantyn, R., Baker, R. y Grantyn, A., Morphological and physiological identification of excitatory pontine reticular neurons projecting to the cat abducens nucleus and spinal cord, *Brain Res.*, 198:221-228, 1980.
- Grantyn, A. y Berthoz, A., Burst activity of identified tecto-reticulo-spinal neurons in the alert cat, *Exp. Brain Res.*, 57:417-421, 1985.
- Grantyn, A. y Berthoz, A., Reticulo-spinal neurons participating in the control of synergic eye and head movements during orienting in the cat. I. Behavioral properties, *Exp. Brain Res.*, 66:339-354, 1987.
- Grantyn, R., Berthoz, B. y Grantyn, A., Morphological and physiological identification of excitatory pontine reticular neurons projecting to the cat abducens nucleus and spinal cord, *Brain Res.*, 198:221-228, 1980a.
- Grantyn, A.A. y Grantyn, R., Synaptic actions of tectofugal pathways on abducens motoneurons in the cat, *Brain Res.*, 105:269-285, 1976.
- Grantyn, R. y Grantyn, A., Morphological and electrophysiological properties of cat abducens motoneurons, *Exp. Brain Res.*, 31:249-274, 1978.
- Grantyn, A. y Grantyn, R., Axonal patterns and sites of termination of cat superior colliculus neurons projecting in the

- tecto-bulbo-spinal tract, *Exp. Brain Res.*, 46:243-256, 1982.
- Grantyn, A., Grantyn, R., Gaunitz, U. y Robiné, K.P., Sources of direct excitatory inputs from the medial rhombencephalic tegmentum to lateral and medial rectus motoneurons in the cat, *Exp. Brain Res.*, 39:49-61, 1980b.
- Grantyn, A., Ong-Meang Jacques, V. y Berthoz, A., Reticulo-spinal neurons participating in the control of synergic eye and head movement during orienting in the cat. II. Morphological properties as revealed by intra-axonal injections of horseradish peroxidase, *Exp. Brain Res.*, 66:355-377, 1987.
- Graybiel, A.M., Direct and indirect premotor pathways of the brainstem: An autoradiographic study of the pontine reticular formation in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 174:37-78, 1977a.
- 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.), Elsevier / North Holland, New York, pp. 79-88, 1977.
- Graybiel, A.M. y Hartwieg, E.A., Some afferent connections of the oculomotor complex in the cat: an experimental study with tracer-techniques. *Brain Res.*, 81:543-551, 1974.
- Gresty, M. y Baker, R., Neurons with visual receptive field, eye movements and neck displacement sensitivity within and around the nucleus prepositus hypoglossi in the alert cat, *Exp. Brain Res.*, 24:429-433, 1976.
- Haddad, G.M., Demer, J.L. y Robinson, D.A., The effect of lesion of the dorsal cap of the inferior olive on the vestibuloocular and optokinetic systems of the cat, *Brain Res.*, 185:265-275, 1980.
- Haddad, G.M. y Steinman, R.M., The smallest voluntary saccade: implications for fixation, *Vision Res.*, 13:1075-1086, 1973.
- Harting, J.K., Descending pathways from the superior colliculus. An autoradiographic analysis in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*), *J. Comp. Neurol.*, 173:583-612, 1977.
- Hauglie-Hanssen, E., Intrinsic neuronal organization of the vestibular nuclear complex in the cat. A Golgi study, *Ergebn. Anat. Entwickl. -Gesch.*, 40:1-105, 1968.
- Henn, V., Baloh, R.W. y Hepp, K., The sleep-wake transition in the oculomotor system. *Exp. Brain Res.*, 54:166-176, 1984.
- Henn, V., Lang, W., Hepp, K. y Reisine, H., Experimental gaze palsies in monkeys and their relation to human pathology, *Brain*, 107:619-636, 1984.

- Henn, V., Young, L.R. y Finley, C., Vestibular units in alert monkeys are also influenced by moving visual fields, *Brain Res.*, 71: 144-149, 1974.
- Hepp, K. y Henn, V., Spatio-temporal recording of rapid eye movement signals in the monkey paramedian pontine reticular formation (PPRF), *Exp. Brain Res.*, 52:105-120, 1983.
- Hepp, K., Vilis, T. y Henn, V., On the generation of rapid eye movements in three dimension. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1988 (en prensa), 1988.
- Highstein, S.M., The organization of the vestibulo-ocular and trochlear reflex pathways in the rabbit, *Exp. Brain Res.*, 17:285-300, 1973.
- 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. e Ito, M., Differential localization within the vestibular nuclear complex of the inhibitory and excitatory cells innervating IIIrd nucleus oculomotor neurons in rabbit, *Brain Res.*, 29:358-362, 1971.
- Highstein, S.M., Ito, M. y Tsuchiya, T., Synaptic linkage in the vestibulo-ocular reflex pathway of rabbit, *Exp. Brain Res.*, 13:306-326, 1971.
- 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.
- Highstein, S.M., Maekawa, K., Steinaker, A. y Cohen, B., Synaptic input from the pontine reticular nuclei to the abducens motoneurons and internuclear neurons in the cat, *Brain Res.*, 112:162-167, 1976.
- Hikosaka, O., Igusa, Y. e Imai, H., Inhibitory connections of nystagmus-related reticular burst neurons with neurons in the abducens, prepositus hypoglossi and vestibular nuclei in the cat, *Exp. Brain Res.*, 39:301-311, 1980.
- Hikosaka, O., Igusa, Y., Nakao, S. y Shimazu, H., Direct inhibitory synaptic linkage of pontomedullary reticular burst neurons with abducens motoneurons in the cat, *Exp. Brain Res.*, 33:337-352, 1978.
- 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., Maeda, M., Nako, S., Shimazu, H. y Shinoda, Y., Presynaptic impulses in the abducens nucleus and their relation to postsynaptic potentials in motoneurons during vestibular nystagmus, *Exp. Brain Res.*, 27:377-396, 1977.
- Hikosaka, O. y Wurtz, R.H., Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus, *J. Neurophysiol.*, 53: 266-291, 1985.
- Hoddevik, G.H., Brodal, A. y Walberg, F., The reticulovestibular projection in the cat. An experimental study with silver impregnation methods, *Brain Res.*, 94:383-399, 1975.
- Igusa, Y., Sasaki, S. y Shimazu, H., Excitatory premotor burst neurons in the cat pontine reticular formation related to the quick phase of vestibular nystagmus, *Brain Res.*, 182:451-456, 1980.
- Ishizuka, N., Mannen, H., Sasaki, S. y Shimazu, H., Axonal branches and terminations in the cat abducens nucleus of secondary vestibular neurons in the horizontal canal system, *Neurosci. Lett.*, 16:143-148, 1980.
- Ito, M., Nisimaru, N. y Yakamoto, M., The neural pathways mediating reflex contraction of extraocular muscles during semicircular canal stimulation in rabbits, *Brain Res.*, 55:183-188, 1973a.
- Ito, M., Nisimaru, N. y Yakamoto, M., The neural pathways relaying reflex inhibition from semicircular canals to extraocular muscles of rabbits, *Brain Res.*, 55:189-193, 1973b.
- Ito, M., Nisimaru, N. y Yakamoto, M., Pathways for the vestibuloocular reflex excitation arising from semicircular canals of rabbits, *Exp. Brain Res.*, 24:257-271, 1976a.
- Ito, M., Nisimaru, N. y Yakamoto, M., Postsynaptic inhibition of oculomotor neurons involved in vestibulo-ocular reflexes arising from semicircular canals of rabbits, *Exp. Brain Res.*, 24:273-283, 1976b.
- Jaeger, J., Henn, V., Lang, W., Miles, T.S. y Waespe, W., Vestibular unit activity in monkeys with horizontal gaze palsy, en *PROGRESS IN OCULOMOTOR RESEARCH*, A. F. Fuchs y W. Becker (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 89-96, 1981.
- Kaneko, C.R.S. y Fuchs, A.F., Inhibitory burst neurons in alert trained cats: comparison with excitatory burst neurons and

functional implications, en PROGRESS IN OCULOMOTOR RESEARCH, A.F. Fuchs y Becker, W. (Eds.), Vol. 12, Elsevier, Amsterdam, pp. 63-70, 1981.

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.

Kasahara, M., Mano, M., Oshima, T., Ozawa, S. y Shimazu, H., Contralateral short latency inhibition of central vestibular neurones in the horizontal canal system, Brain Res., 8:376-378, 1968.

Kawamura, K., Brodal, A. y Hoddevik, G., The projection of the superior colliculus onto de reticular formation of the brain stem. An experimental anatomical study in the cat, Exp. Brain Res., 19:1-19, 1974.

Keller, E.L., Accomodative vergence in the alert monkey, Vision Res., 13:1565-1575, 1973.

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

Keller, E.L., Control of saccadic eye movements by midline brain stem neurons, en CONTROL OF GAZE BY BRAIN STEM NEURONS, R. Baker y A. Berthoz (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 327-336, 1977.

Keller, E.L., Gain of the vestibulo-ocular reflex in monkey at high rotational frequencies, Vision Res., 18:311-315, 1978.

Keller, E.L., Oculomotor unit behavior, en MODELS OF OCULOMOTOR BEHAVIOR AND CONTROL, B.L. Zuber (Ed.), CRC Press, Boca Raton, pp. 1-20, 1981.

Keller, E.L. y Crandall, W.F., Neural activity in the nucleus reticularis tegmenti pontis in the monkey related to eye movements and visual stimulation, New York Acad. Sci., 374:249-261, 1981.

Keller, E.L. y Daniels, P.D., Oculomotor related integration of vestibular and visual stimulation in vestibular nucleus cells in alert monkey, Exp. Neurol., 46:187-198, 1975.

Keller, E.L. y Kamath, B., Characteristic of head rotation and eye movement related neurons in alert monkey vestibular nucleus, Brain Res., 100:182-187, 1975.

Keller, E.L. y Precht, W., Adaptive modification of central vestibular neurons in response to visual stimulation through reversing prisms, J. Neurophysiol., 42:896-911, 1979.

Keller, E.L. y Robinson, D.A., Absence of stretch reflex in

- extraocular muscles of the monkey, *J. Neurophysiol.*, 34:908-919, 1971.
- King, W.M. y Fuchs, A.F., Neuronal activity in the mesencephalon related to vertical eye movements, en *CONTROL OF GAZE BY BRAIN STEM NEURONS*, R. Baker y A. Berthoz (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 319-326, 1977.
- King, W.M., Precht, W. y Dieringer, N., Afferent and efferent connections of cat omnipause neurons, *Exp. Brain Res.*, 38:395-403, 1980.
- Korte, G.E., The brain stem projections of the vestibular nerve in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 184:279-292, 1979.
- Korte, G.E. y Mugnaimi, E., The cerebellar projection on the vestibular nerve in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 184:265-278, 1979.
- Kotchabhakdi, N. y Walberg, F., Cerebellar afferent projections from the vestibular nuclei in the cat: an experimental study with the method of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase, *Exp. Brain Res.*, 31:591-604, 1978.
- Labandeira-García, J.L., Guerra-Seijas, M.J., Segade, L.A.G. y Suarez-Nuñez, J.M., Identification of abducens motoneurons, accessory abducens motoneurons, and abducens internuclear neurons in the chick by retrograde transport of horseradish peroxidase, *J. Comp. Neurol.* 259:140-149, 1987.
- Ladpli, R. y Brodal, A., Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat, *Brain Res.*, 8:65-96, 1968.
- Langer, T.P. y Kaneko, C.R.S., Brainstem afferents to the omnipause region in the cat: A horseradish peroxidase study, *J. Comp. Neurol.*, 230:444-458, 1984.
- Langer, T., Kaneko, C.R.S., Scudder, C.A. y Fuchs, A.F., Afferents to the abducens nucleus in the monkey and cat, *J. Comp. Neurol.*, 245:379-400, 1986.
- Lennerstrand, G., Electrical activity and isometric tension in motor units of the cat's inferior oblique muscle, *Acta Physiol. Scand.*, 91:458-474, 1974.
- Lisberger, S.G. y Fuchs, A.F., Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of the vestibulo-ocular reflex. I. Purkinje cell activity during visually guided horizontal smooth-pursuit eye movements and passive head rotation, *J. Neurophysiol.*, 41:733-763, 1978.
- López-Barneo, J., Darlot, C. y Berthoz, A., Functional role of the prepositus hypoglossi in the control of gaze, en *REFLEX CONTROL OF POSTURE AND MOVEMENTS*, R. Granit y O. Pompeiano

- (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 667-679, 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.*, 47:329-352, 1982.
- López-Barneo, J., Ribas, J. y Delgado-García, J.M., Identification of prepositus projecting to the oculomotor nucleus in the alert cat, *Brain Res.*, 214:174-179, 1981.
- Lorente de Nó, R., Anatomy of the eight nerve. The central projection of the nerve endings of the internal ear, *Laryngoscope*, 43:1-38, 1933a.
- Lorente de Nó, R., Vestibulo-ocular reflex arc, *Arch. Neurol. Psychiat.*, 30:245-291, 1933b.
- Lorente de Nó, R., The interaction of the corneal reflex and vestibular nystagmus, *Am. J. Physiol.*, 103:704-711, 1933c.
- Lorente de Nó, R., Analysis of the activity of the chains of internuncial neurons, *J. Neurophysiol.*, 1:207-244, 1938.
- Lorente de Nó, R., A study of nerve physiology. Studies from Rockefeller Institute, 32:92-179, 1947.
- Lorente de Nó, R., Conduction of impulses in the neurons of the oculomotor nucleus, en *THE SPINAL CORD*, Wolsthenholme y Freeman (Eds.), Little Brown, Londres, pp. 132-173, 1953.
- Lowenstein, O. y Sand, A., The individual and integrated activity of the semicircular canals of the elasmobranch labyrinth, *J. Physiol.*, 99:89-101, 1940a.
- Lowenstein, O. y Sand, A., The mechanism of the semicircular canals. A study of the responses of single-fibre preparations to angular accelerations and rotation at constant speed, *Proc. roy. Soc. Biol.*, 129:256-275, 1940b.
- Luschei, E.S. y Fuchs, A.F., Activity of brain stem neurons during eye movements of the alert monkeys, *J. Neurophysiol.*, 35:445-461, 1972.
- Maciewicz, R.J., Eagen, K., Kaneko, C.R.S. y Highstein, S.M., Vestibular and medullary brain stem afferents to the abducens nucleus in the cat, *Brain Res.*, 123:229-240, 1977.
- Maciewicz, R.J., Kaneko, C.R.S., Highstein, S.M. y Baker, R., Morphophysiological identification of interneurons in the oculomotor nucleus that project to the abducens nucleus in the cat, *Brain Res.*, 96:60-65, 1975.
- Maeda, M., Shimazu, H. y Shinoda, Y., Nature of synaptic events in cat abducens motoneurons at slow phase of vestibular

- nystagmus, J. Neurophysiol., 35:279-296, 1972.
- Maier, A., de Santis, M. y Eldred, E., The occurrence of muscle spindles in the extraocular muscles of various vertebrates, J. Morphol., 143:397-408, 1974.
- Mays, L.E. y Sparks, D.L., Dissociation of visual and saccade-related responses in superior colliculus neurons, J. Neurophysiol., 43:207-232, 1980.
- McCough, G.P. y Adler, F.H., Extraocular reflexes, Am. J. Physiol., 100:58-88, 1932.
- McCrea, R.A. y Baker, R., Cytology and intrinsic organization of the peripheral nuclei in the cat, J. Comp. Neurol., 237:360-376, 1985a
- McCrea, R.A. y Baker, R., Anatomical connections of the nucleus prepositus of the cat, J. Comp. Neurol., 237:377-407, 1985b.
- McCrea, R.A., Baker, R. y Delgado-García, J.M., Afferent and efferent organization of the prepositus hypoglossi nucleus, en REFLEX CONTROL OF POSTURE AND MOVEMENT, R. Granit y O. Pompeiano (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 653-665, 1979.
- 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, J. Comp. Neurol., 243:291-303, 1986.
- McCrea, R.A., Strassman, A, May, E. y Highstein, S.M., Anatomical and physiological characteristics of vestibular neurons mediating the horizontal vestibulo-ocular reflex in the squirrel monkeys, Brain Res., 71:215-224, 1987.
- McCrea, R.A., Yoshida, K, Berthoz, A. y Baker, R., Eye movement related activity and morphology of second order vestibular neurons terminating in the cat abducens nucleus, Exp. Brain Res., 40:468-473, 1980.
- McCrea, R.A., Yoshida, K., Evinger, C. y Berthoz, A., The location, axonal arborization and termination sites of eye-movement-related secondary vestibular neurons demonstrated by intra-axonal HRP injection in the alert cat, en PROGRESS IN OCULOMOTOR RESEACH, A.F. Fuchs y W. Becker (Eds.), Elsevier, Amsterdam, pp. 379-386, 1981.
- Meredith, M.A., McClung, J.R. y Goldberg, S.J., Retractor bulbi muscle responses to oculomotor nerve and nucleus stimulation in the cat, Brain Res., 211:427-432, 1981.
- Miles, F.A., Sigle unit firing patterns in the vestibular nuclei related to voluntary eye movements and passive rotation in conscious monkeys, Brain Res., 71:215-224, 1974.

- Miller, J.E., Cellular organization of rhesus extraocular muscle, *Invest. Ophthalmol.*, 6:18-39, 1967
- Miyazaki, S., Bilateral innervation of the superior oblique muscle by the trochlear nucleus, *Brain Res.*, 348:52-56, 1985.
- Money, K.E. y Scott, J.W., Functions of separate sensory receptors of non-auditory labyrinth of the cat, *Amer. J. Physiol.*, 202:1211-1220, 1962.
- 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.
- Nakao, S. y Sasaki, S., Excitatory input from interneurons in the abducens nucleus to medial rectus motoneurons mediating conjugate horizontal nystagmus in the cat, *Exp. Brain Res.*, 39:23-32, 1980.
- Nakao, S., Sasaki, S., Schor, R.H. y Shimazu, H., Functional organization of premotor neurons in the cat medial vestibular nucleus related to slow and fast phases of nystagmus, *Exp. Brain Res.*, 45:371-385, 1982.
- Ohki, Y., Shimazu, H. y Suzuki, I., Excitatory input to burst neurons from the labyrinth and its mediating pathway in the cat: location and functional characteristics of burster-driving neurons, *Exp. Brain Res.*, 72:457-472, 1988.
- Pola, J. y Robinson, D.A., Oculomotor signals in medial longitudinal fasciculus of the monkey, *J. Neurophysiol. (Londres)*, 41:245-259, 1978.
- Pompeiano, O. y Walberg, F., Descending connections to the vestibular nuclei. An experimental study in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 108:465-503, 1957.
- Pompeiano, O., Mergner, T. y Corvaja, N., Commissural perihypoglossal and reticular afferent projections to the vestibular nuclei in the cat, *Arch. ital. Biol.*, 116:130-172, 1978.
- Prablanc, C. y Jeannerod, M., Corrective saccades: dependence on retinal reafferent signals, *Vision Res.*, 15:465-469, 1975.
- Precht, W. y Baker, R., Synaptic organization of the vestibulotrochlear pathway, *Exp. Brain Res.*, 14:158-184, 1972.
- Precht, W., Baker, R. y Okada, Y., Evidence for GABA as the synaptic transmitter of the inhibitory vestibulo-ocular pathway, *Exp. Brain Res.*, 18:415-428, 1973b.
- Precht, W. y Llinás, R., Functional organization of the vestibular

- afferents to the cerebellar cortex of frog and cat, *Exp. Brain Res.*, 9:30-52, 1969.
- Precht, W. y Shimazu, H., Functional connections of tonic and kinetic vestibular neurones with primary vestibular afferents, *J. Neurophysiol.*, 28:1014-1028, 1965.
- Precht, W., Schwindt, P.C. y Baker, R., Removal of vestibular commissural inhibition by antagonists of GABA and glycine, *Brain Res.*, 62:222-226, 1973a.
- Rashbass, C., The relationship between saccadic and smooth tracking eye movements, *J. Physiol. (Londres)*, 159:326-338, 1961.
- Rashbass, C. y Westheimer, G., Disjunctive eye movements, *J. Physiol. (Londres)*, 159:339-360, 1961.
- Raybourn, M.S. y Keller, E.L., Colliculoreticular organization in primate oculomotor system, *J. Neurophysiol.*, 40:861-878, 1977.
- Reisine, H., Strassman, A. y Highstein, S. M., Eye position and head velocity signals are conveyed to medial rectus motoneurons in the alert cat by the ascending tract of Deiters, *Brain Res.*, 211: 153-157, 1981.
- Richter, A. y Precht, W., Inhibition of abducens by vestibular nerve and stimulation, *Brain Res.*, 11:701-705, 1968.
- Ritchie, L., Effects of cerebellar lesions on saccadic eye movements, *J. Neurophysiol.*, 39:1246-1256, 1976.
- Robinson, D.A., The mechanics of human saccadic eye movements, *J. Physiol. (Londres)*, 174:245-264, 1964.
- Robinson, D.A., The mechanics of human smooth pursuit eye movements. *J. Physiol. (Londres)*, 180:569-591, 1965.
- Robinson, D.A., Oculomotor unit behavior in the monkey, *J. Neurophysiol.*, 33:393-404, 1970.
- Robinson, D.A., Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey, *Vision Res.*, 12:1795-1808, 1972.
- Robinson, D.A., Oculomotor control signals, en *BASIC MECHANISMS OF OCULAR MOTILITY AND THEIR CLINICAL IMPLICATIONS*, G. Lennerstrand y P. Bach-y-Rita (Eds.), Pergamon Press, Londres, pp. 337-374, 1975.
- Robinson, D.L. y Wurtz, R.H., Use of an extraretinal signal by monkey superior colliculus neurons to distinguish real from self-induced stimulus movement, *J. Neurophysiol.*, 39:852-870, 1976.
- Rupert, A., Moushegian, G. y Galambos, R., Microelectrode studies

- of primary vestibular neurons in cat, *Exp. Neurol.*, 5:100-109, 1962.
- Ruskell, G.L., Fibre analysis of the nerve to the inferior oblique muscle in monkeys, *J. Anat.*, 137:445-455, 1977.
- Sasaki, S. y Shimazu, H., Reticulovestibular organization participating in generation of horizontal fast eye movement, en *VESTIBULAR AND OCULOMOTOR PHYSIOLOGY*, B. Cohen (Ed.), Annals of the New York Academic of Sciences, Nueva York, pp. 130-143, 1981.
- Sansbury, R.V., Skavensky, A.A., Haddad, G.M. y Steinman R.M., Normal fixation of eccentric targets, *J. Opt. Soc. Am.*, 63:612-614, 1973.
- Schiller, P.H. y Stryker, M., Single-units recording and stimulation in superior colliculus of the alert rhesus monkey, *J. Neurophysiol.*, 35:915-924, 1972.
- Schnyder, H., The innervation of the monkey accessory lateral rectus muscle, *Brain Res.*, 296:139-144, 1984.
- Schwindt, P.C., Richter, A. y Precht, W., Short latency utricular and canal input to ipsilateral abducens motoneurons, *Brain Res.*, 60:259-262, 1973.
- Scudder, C.A., A new local feedback model of the saccadic burst generator, *J. Neurophysiol.*, 59:1455-1475, 1988.
- Shaw, M.D. y Baker, R., The location of stapedius and tensor tympani motoneurons in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 216:10-19, 1983.
- Shimazu, H. y Precht, W., Tonic and kinetic responses of cat's vestibular neurons to horizontal angular acceleration, *J. Neurophysio.*, 28:991-1013, 1965.
- Shimazu, H. y Precht, W., Inhibition of central vestibular neurones 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, 1973.
- Shinoda, Y. y Yoshida, K., Neural pathways from the vestibular labyrinths to the flocculus in the cat, *Exp. Brain res.*, 22:97-111, 1975.
- Simpson, J.I. y Graf, W., Eye-muscle geometry and compensatory eye movements in lateral-eyed and frontal-eyed animals, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 374:20-30, 1981.
- Sindermann, F., Geiselman, B. y Fischler, M., Single motor unit

- activity in extraocular muscles in man during fixation and saccades, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 45:64-73, 1978.
- Skavenski, A.A., Hansem, R.M., Steinman, R.M. y Winterson, B.J., Quality of retinal image stabilization during small natural and artificial body rotations in man, *Vision Res.*, 19:675-683, 1979.
- Skavenski, A.A. y Robinson, D.A., The role of the abducens nucleus in the vestibulo-ocular reflex, *J. Neurophysiol.*, 36:724-738, 1973.
- Sparks, D.L. y Nelson, J.S., Sensory and motor maps in the mammalian superior colliculus, *TINS*, 10:312-317, 1987.
- Sparks, D.L., Mays, L.E. y Porter, J.D., Eye movements induced by pontine stimulation: interactions with visually triggered saccades, *J. Neurophysiol.*, 58:300-319, 1987.
- Sparks, D.L. y Pollack, J.G., The neural control of saccadic eye movements: the role of the superior colliculus, en *EYE MOVEMENTS*, B.A. Books y F.J. Bajandas (Eds.), Plenum Press, Nueva York, pp. 179-219, 1977.
- Spencer, R.F., Baker, R. y McCrea, R.A., Location and morphology of cat retractor bulbi motoneurons, *J. Neurophysiol.*, 43:754-770, 1980.
- Spencer, R.F. y Porter, J.D., Innervation and structure of extraocular muscle in the monkey in comparison to those of the cat, *J. Comp. Neurol.*, 198: 649-655.
- Spencer, R.F. y Sterling, P., An electron microscope study of motoneurons and interneurons in the cat abducens nucleus identified by retrograde intraaxonal transport of horseradish peroxidase, *J. Comp. Neurol.*, 176:65-86, 1977.
- Stahl, J.S. y Simpson, J.L., Responses of abducens nucleus neurons to vestibular stimulation in awake rabbit, *Abstr. Soc. Neurosci.*, 14:955, 1988.
- Stanton, G.B. y Greene, R.W., Brain stem afferents to the periauducens reticular formation (PARF) in the cat. An HRP study, *Exp. Brain Res.*, 44:419-426, 1981.
- Steinacker, A. y Bach-y-Rita, P., The fiber spectrum of the cat VI nerve to the lateral rectus and retractor bulbi muscles, *Experientia*, 24:1254-1255, 1968.
- Steinhausen, W., Über den Nachweis der Bewegung der Cupula in der intakten Bogengangsampulle des Labyrinthes bei der natürlichen rotatorischen und calorischen Reizung, *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 228:322-328, 1931.

- Steinhausen, W., Über die Beobachtung der Cupula in den Bogengansampullen des Labyrinths des Lebenden Hechts, Pflügers Arch. ges. Physiol., 232:500-512, 1933.
- Steinman, R.M., Haddad, G.M., Skavensky, A.A. y Wyman, D., Miniature eye movement, Science, 181:810-819, 1973.
- Strassman, D.A., Evinger, C., McCrea, R.A., Baker, R.G., y Highstein, S.M., Anatomy and physiology of intracellularly labelled omnipause neurons in the cat and squirrel monkey, Exp. Brain Res., 67:436-440, 1987.
- Strassman, Highstein, S.M. y McCrea, R.A., Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. I. Excitatory burst neurons, J. Comp. Neurol., 249:337-357, 1986a.
- Strassman, Highstein, S.M. y McCrea, R.A., Anatomy and physiology of saccadic burst neurons in the alert squirrel monkey. II. Inhibitory burst neurons, J. Comp. Neurol., 249:358-380, 1986b.
- Suzuki, D.A., Noda, H. y Kose, M., Visual and pursuit eye movement-related activity in posterior vermis of monkey cerebellum, J. Neurophysiol., 46:1120-1139, 1981.
- Szentágothai, J., Die zentrale Innervation der Augenbewegungen, Arch. Psychiat., 116:721-760, 1943.
- Szentágothai, J., The elementary in vestibulo-ocular reflex arc, J. Neurophysiol., 13:395-407, 1950.
- Terni, T., Recherche sul nervo abducente e in special modo intorno al significato del suo nucleo accesorio d'origine, Folia Neurobiol., 12:277-327, 1922a.
- Terni, T., Il sostrato anatomico del riflesso di chiusura della membrana nittitante nei Sauropsidi, Arch. Fisiol., 20:305-311, 1922b.
- Terzuolo, C.A. y Araki, T., An analysis of intra- versus extracellular potential changes associated with activity of single spinal motoneurons, Ann. N.Y. Acad. 94:547-558, 1961.
- Toyoshima, K., Kawana, E. y Sakai, H., On the neuronal origin of the afferents to the ciliary ganglion in cats, Brain Res., 185:67-76, 1980.
- 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.
- Waespe, W. y Henn, V., Neuronal activity in the vestibular nuclei of the alert monkey during vestibular and optokinetic stimulation, Exp. Brain Res., 27:523-538, 1977.



Waespe, W. y Henn, V., The velocity response of vestibular nucleus neurons during vestibular, visual and combined angular acceleration, *Exp. Brain Res.*, 47:337-347, 1979.

Waitzman, D.M., Ma, T.P., Optican, L.M. y Wurtz, R.H., Superior colliculus neurons provide the saccadic motor error signal, *Exp. Brain Res.*, 72:649-652, 1988.

Winterson, B.J. y Robinson, D.A., Fixation by the alert but solitary cat, *Vision Res.*, 15:1349-1352, 1975.

Wurtz, R.H. y Albano, J.E., Visual-motor function of the primate superior colliculus, *Ann. Rev. Neurosci.*, 3:189-226, 1980.

Yamagata, Y., Matsuo, K. Taoka, N. y Shimo-Oku, M., Common interneurons mediating cortical and tectal excitation of abducens motoneurons in the cat, *Exp. Brain Res.*, 71: 279-290, 1988.

Yoshida, K., Baker, R., Berthoz, A. y Vidal, P.P., Morphological and physiological characteristics of inhibitory burst neurons controlling horizontal rapid eye movements in the alert cat, *J. Neurophysiol.*, 48:761-784, 1982.

Yoshida, K., Berthoz, A. y McCrea, R., Eye movement related activity of second identified second order vestibular neurons in the cat, en *PROGRESS IN OCULOMOTOR RESEARCH*, A. Fuchs y W. Becker (Ed.), Elsevier, Amsterdam, Vol. 12, pp. 371-378, 1981.

Zuber, B.L., Control of vergence eye movements, en *CONTROL OF EYE MOVEMENTS*, P. Bach-y-Rita, C.C. Collins (Eds.), Academic Press, Nueva York, pp. 447-471, 1971.

Miguel Escudero González
Organización funcional del sistema motor
y protector ocular en el gato.

APTO CUM LAUDE

POR UNANIMIDAD

6 Septiembre 1990

90

Bloskin

F. Luna

~~Dr. Roberto Pita~~

C. Ari

~~Dr. Puentes~~
2010

Dr. Pita
M. Doctorado