



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**GENERACIÓN DE ACTIVIDAD ELÉCTRICA
CEREBELOSA PREDICTIVA A ESPIGAS
PENICILÍNICAS CORTICALES: PAPEL DE LA
ORGANIZACIÓN INTERMODULAR Y DE
PROCESOS PLÁSTICOS DEL CIRCUITO
CORTICO-CEREBELOSO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
PRESENTA:
NAYELI BEATRIZ SEVILLA PALOMARES**

DIRECTOR DE TESIS: M. EN C. ALFONSO R. SALGADO BENITEZ
REVISOR (A) DE TESIS: DR. CÉSAR CASASOLA CASTRO

SINODALES: MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERÓN
MTRA. MAURA JAZMÍN RAMÍREZ FLORES
DRA. MA. DOLORES RODRÍGUEZ ORTÍZ



MEXICO D. F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

Resumen.	4
Introducción.	5
Capítulo 1. Mapas modulares de la corteza somatosensorial.	7
Capítulo 2. Organización anatómico-funcional del sistema cerebeloso.	11
2.1. Organización anatómica y funcional.	
2.1.1. Organización macroscópica.	
2.1.2. Organización microscópica.	
2.1.3. Proyecciones aferentes y eferentes del sistema cerebeloso.	
2.1.3.1. Núcleos precerebelosos.	
2.1.3.2. Núcleos profundos cerebelosos.	
2.1.4. Arreglo topográfico de aferencias y eferencias entre la corteza cerebral y el cerebelo.	
2.1.5. Funciones del sistema cerebeloso.	
2.1.5.1. Funciones motoras.	
2.1.5.2. Funciones sensoriales.	
2.1.5.3. Funciones cognoscitivas.	
2.2. Organización modular en el sistema cerebeloso.	
2.2.1. Antecedentes de la organización modular.	
2.2.2. Funciones de la organización modular.	
2.2.3. Resumen sobre las posibles funciones de la organización modular.	
Capítulo 3. Mecanismos de plasticidad en el sistema nervioso y en el sistema cerebeloso.	36
3.1. Plasticidad en el sistema nervioso.	
3.1.1. Antecedentes históricos del concepto de plasticidad.	
3.1.2. Características neurofisiológicas de la plasticidad.	
3.2. Plasticidad en el sistema cerebeloso.	
Capítulo 4. Epilepsia experimental.	44
4.1. Definición de epilepsia.	
4.2. Modelos experimentales de epilepsia.	
4.3. Foco epileptógeno.	
4.4. Inducción del proceso epiléptico por aplicación tópica de penicilina.	
4.5. Epilepsia y plasticidad.	
4.6. Epilepsia y cerebelo.	

Capítulo 5. Procesos de temporización cerebelosa.	52
5.1. Temporización cerebelosa y control motor.	
5.2. Temporización cerebelosa y percepción sensorial.	
5.3. Temporización cerebelosa y aprendizaje sensoriomotor.	
5.4. Conceptualización del sistema de temporización cerebelosa.	
5.5. Técnicas de neuroimagen y temporización cerebelosa.	
Capítulo 6. Actividad predictiva cerebelosa.	60
Justificación.	64
Método.	66
Resultados.	77
Discusión.	93
Conclusiones.	101
Referencias.	104
Anexo 1.	115
Anexo 2.	116

RESUMEN

Martínez y Salgado (1992a) describieron que las células de Purkinje cerebelosas de un módulo de proyección somatosensorial de labio inferior, pueden exhibir activaciones anticipatorias a espigas penicilínicas corticales de un módulo de proyección somatosensorial de labio inferior. Sin embargo el registro de la actividad unitaria durante los cuadros epilépticos es inestable, generalmente dura poco tiempo y no permite estudiar algunos comportamientos dinámicos de la evolución de la respuesta del sistema cerebeloso a actividades de alta frecuencia de la corteza cerebral. El presente trabajo tiene como finalidad estudiar esta actividad anticipatoria cerebelosa desde el punto de vista de mecanismos de plasticidad en el sistema cortico-cerebeloso, utilizando el registro de potenciales de campo que permiten un registro más estable, realizándolo en un módulo de proyección somatosensorial diferente al utilizado anteriormente. Se esperaba que en la actividad de campo de un módulo de proyección somatosensorial de vibras, la actividad cerebelosa comience a adelantarse en relación a la generación de espigas penicilínicas corticales espontáneas de un módulo de proyección somatosensorial de vibras, en comparación con la actividad de campo de un módulo de proyección somatosensorial de miembro posterior, que siempre presentaría una activación posterior a la espiga penicilínica cortical.

Para llevar a cabo esta investigación se utilizaron 15 ratas macho de la cepa Wistar en preparación aguda. Se expuso la corteza somatosensorial derecha y el hemisferio cerebeloso izquierdo. En seguida se colocaron microelectrodos para el registro de los potenciales de campo con filtrado de frecuencias de 30-100 Hz. Se colocó un electrodo en la corteza cerebral, en la zona correspondiente a la proyección somatosensorial de vibras (**Cor V**) y dos en el cerebelo: uno en el lóbulo pirámide, en un módulo correspondiente a la proyección somatosensorial de miembro posterior (**Cer MP**) y otro en el lóbulo paramediano, en un módulo correspondiente a la proyección somatosensorial de vibras (**Cer V**). A continuación se provocó un foco epileptiforme con la aplicación tópica de una microdosis de penicilina g-sódica en la región **Cor V**. Simultáneamente se capturó la actividad electrográfica durante el desarrollo y estabilización de la actividad epileptiforme durante 30 min. El registro de potenciales de campo permitió la identificación de componentes muy estables de la actividad cerebelosa relacionada temporalmente a las espigas penicilínicas corticales. Posteriormente, fuera de línea, se llevó a cabo el análisis computacional de las variaciones temporales de las latencias de los principales componentes de los potenciales de campo, tomando como referencia temporal el pico de máximo voltaje positivo de la espiga penicilínica cortical (componente "b").

Los componentes de los potenciales de campo analizados fueron los correspondientes a la latencia de inicio ("a"), la del pico máximo ("b") y la del pico máximo de la segunda deflexión negativa ("c") de la actividad de las espigas penicilínicas de los módulos de **Cor V**, **Cer MP** y **Cer V**.

Se observó que tanto las latencias del componente "a" como las del componente "b" del potencial de campo epileptiforme en **Cer V** al min. 1 se generan con un retraso de aproximadamente 1 ms., pero a partir del tercer minuto comienzan a mostrar un adelantamiento progresivo en relación a las latencias de la espiga penicilínica cortical, llegando a un máximo adelantamiento de aproximadamente 9.5 ms. en el minuto 24 de evolución del cuadro epiléptico, encontrándose diferencias significativas (comp. "a": $t = 2.83$, $p = 0.01$; comp. "b": $t = 2.98$, $p = 0.01$) al comparar las medias de las latencias de estos componentes recabadas al principio y al final del experimento. Esta actividad "predictiva" cerebelosa de los módulos de **Cer V** no fue observada en las latencias de los componentes de los potenciales de campo de los módulos de **Cer MP**, que durante todo el cuadro se mantuvieron posteriores a las de la espiga penicilínica cortical.

Los resultados anteriores se podrían interpretar en términos de que el cerebelo muestra procesos de plasticidad relacionados a procesos predictivos dependientes de acciones corticales. Estos eventos probablemente son inducidos por actividades corticales de alta frecuencia semejantes a las administradas en el paradigma de potenciación a largo plazo y que tienen efecto únicamente en los módulos de la misma proyección somatosensorial en corteza y cerebelo.

Así mismo se discute la relevancia de la propuesta metodológica de este estudio para comprender los procesos plásticos cerebelosos en relación a conductas predictivas rápidas que pudieran explicar parte de la participación cerebelosa en procesos de temporización de acciones.

INTRODUCCIÓN

La Psicología Fisiológica estudia los procesos conductuales que es posible observar en los animales y pretende comprender el papel del Sistema Nervioso y su interacción con el resto del cuerpo en el control de la conducta. A su vez, por medio del concepto de plasticidad, se ha tratado de estudiar como se modifica su funcionamiento, organización y complejidad en diversas circunstancias: desarrollo, educación o entrenamiento, procesos compensatorios, etc.

Una de las estructuras del Sistema Nervioso que ha sido ampliamente estudiada es el cerebelo. Anteriormente se pensaba que el cerebelo sólo cumplía una función de coordinador secundario de los movimientos, ya que si se lesiona, no incapacita la ejecución básica, pero en los últimos años se ha relacionado con otras funciones no motoras como las sensoriales, cognitivas (lenguaje, pensamiento, aprendizaje y memoria, etc.), predictivas y temporizadoras de diversas acciones, además de que se ha implicado con procesos de plasticidad, aunque es necesario ampliar los conocimientos de la existencia de estos procesos plásticos.

En 1997, Mountcastle describió un tipo de organización del Sistema Nervioso que es la del arreglo modular, en donde cada módulo representa una unidad de procesamiento de información (grupos de células nerviosas con propiedades funcionales y conexiones anatómicas similares) que a su vez distribuye información a módulos vecinos y a otras estructuras corticales y subcorticales.

En el sistema cortical somatosensorial cerebeloso, esta organización modular tiene una representación somatotópica fraccionada, en mosaico, múltiple y varía de tamaño y forma de individuo a individuo (Shambes y cols., 1978).

El arreglo topográfico de estos módulos pueden tener múltiples combinaciones, lo cual podría tener como resultado diferentes acciones de control conductual, cada una empleando diferentes combinaciones de las partes corporales (Welker y Shambes, 1985; Welker y cols., 1988). Así mismo, esta variabilidad de la organización modular podría estar determinada por diversos mecanismos plásticos.

Como se mencionó anteriormente, es necesario ampliar los conocimientos sobre los mecanismos plásticos cerebelosos, debido a que el concepto de plasticidad se maneja esencialmente en términos de aumento o disminución de la magnitud de las respuestas ante una estimulación dada y no se menciona que la plasticidad podría expresarse en términos de cambios en la temporización de las respuestas manifestándose como conductas predictivas. De acuerdo con esta idea, el objetivo de esta investigación es el de observar procesos plásticos dependientes de la organización somatosensorial modular utilizando el modelo de epilepsia focal experimental, desde el punto de vista de mecanismos de temporización de acciones predictivas rápidas del sistema cerebeloso.

Lo anterior tendría relevancia para el campo de la Psicología debido a que por medio de investigaciones básicas, como esta, se trata de lograr un mejor entendimiento de cómo el cerebelo podría estar implicado en conductas simples (sensitivas, motoras, etc.), complejas (cognitivas, predictivas, temporizadoras, etc.) y en la generación de diversos mecanismos plásticos. Este conocimiento nos permitirá, por un lado llevar a cabo terapias de rehabilitación más adecuadas puesto que estarán centradas en problemas específicos de pacientes con daño cerebeloso o con enfermedades neurodegenerativas y por el otro se podrían estructurar intervenciones de estimulación temprana en personas normales, enfocadas al mejoramiento de habilidades sensoriales, motoras y cognitivas en especial en el ámbito de procesos predictivos rápidos.

CAPÍTULO 1. MAPAS MODULARES DE LA CORTEZA SOMATOSENSORIAL

El sistema nervioso exhibe diferentes niveles y tipos de organización por ejemplo, desde el punto de vista anatómico se describen regiones, lóbulos, tractos, núcleos, etc.; desde el punto de vista neuroquímico se describen sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos, noradrenérgicos, etc. En este trabajo en particular, se utilizará la visión de la organización modular del sistema nervioso y especialmente la organización intermodular somatosensorial del sistema cortico-cerebeloso. En este capítulo se narrarán algunas características de la organización modular somatosensorial de la corteza cerebral y en el siguiente de la organización modular somatosensorial de la corteza cerebelosa.

La primera región de la corteza en la cual se hicieron mapas modulares topográficos fue en el área implicada en el control de los músculos del cuerpo. En 1860, Jackson observó que en ciertos pacientes epilépticos, un ataque avanzaba de una parte a otra del cuerpo, ataque que se denominó convulsión jacksoniana, que también es conocida como ataque parcial complejo porque está limitado a una parte concreta del cuerpo. Jackson llegó a la conclusión de que los músculos estaban “representados” en el cerebro en una ubicación determinada, que supuso que estaría en algún lugar de la corteza cerebral o en el cuerpo estriado (Ver Allman, 2003).

Las observaciones de Jackson tienen que ver con tres propiedades fundamentales de la corteza. La primera es que ésta contiene mapas topográficos, la segunda consiste en que las partes más utilizadas de esos mapas tienen las representaciones mayores y la tercera en que la corteza tiene un papel en la génesis de la epilepsia.

En 1870, estas observaciones fueron confirmadas por Fritsch y Hitzig, quienes descubrieron que al estimular con corrientes eléctricas la superficie de la corteza motora de perros, se presentaban movimientos discretos del cuerpo. Ferrier (1876) llevó a cabo experimentos más amplios con monos y manifestó que en la corteza motora existe un mapa de los músculos corporales organizado topográficamente. Posteriormente, Sherrington y cols.

(citado por Allman, 2003) revelaron que el mapa en corteza motora de los músculos de la mano y el rostro en monos, simios y seres humanos se encontraban ampliamente representados.

Nudo y cols. (citado por Allman, 2003) descubrieron que el tamaño de la representación motora de los dedos depende de la experiencia. Ellos trazaron mapas de la corteza motora con microelectrodos en un grupo de monos ardilla y analizaron la influencia del uso de los dedos en dichos mapas motores.

Adrian y cols. (citados por Allman, 2003) encontraron que la región adyacente a la corteza motora era activada eléctricamente por estimulación mecánica de la superficie corporal y la denominaron corteza somatosensorial. Cuando tomaron registros en un lugar concreto de esa corteza somatosensorial, fueron capaces de trazar el mapa de un campo receptor en la superficie corporal que activaba ese lugar, al mover sistemáticamente el electrodo de registro de un punto a otro de la superficie cortical se pudo determinar la representación de la superficie corporal en la corteza somatosensorial.

En 1970 Merzenich y cols., mediante registros con microelectrodos, establecieron que en la corteza somatosensorial de los monos hay al menos cuatro mapas de la superficie corporal y que al igual que los mapas de la corteza motora, los mapas de la corteza somatosensorial de los primates muestran una mayor representación de la mano y el rostro, lo que indica que las muy sensibles superficies de la mano, los labios y la lengua, están conectadas a áreas mucho mayores de la corteza que las partes menos sensibles del cuerpo. Además de que los mapas corticales somatosensoriales son plásticos y la representación cortical se agranda para las partes del cuerpo más utilizadas, a su vez ésta distinción entre corteza somatosensorial y corteza motora no es absoluta dado que la corteza motora tiene algunas funciones sensoriales y viceversa (en Allman, 2003).

En todas las especies cada una de estas áreas de la corteza somatosensorial reciben proyecciones de diferentes partes del cuerpo y dichas áreas representan una región específica del cuerpo. Esta representación topográfica o mapa corporal se encuentra organizada de forma somatotópica, es decir que las regiones corporales topográficamente cercanas se encontrarán

representadas de manera similar en la corteza cerebral. Este tipo de arreglo se denomina anamúnculo somatosensorial, en el caso de los seres humanos, se le llamó “homúnculo” y en la rata “ratúnculo” (ver figura 1.1), sin embargo la representación interna del cuerpo dentro del homúnculo no duplica exactamente la topografía espacial de la piel. Más bien, la “imagen” del cuerpo en el cerebro exagera ciertas regiones corporales en particular, la mano, el pie y la boca, y comprime otras partes más proximales del cuerpo. Cada parte del cuerpo está representada en el cerebro en proporción a su importancia adaptativa para la especie. El mapa representa la densidad de inervación de la piel más que el área de su superficie total (en Kandel y cols., 2001).

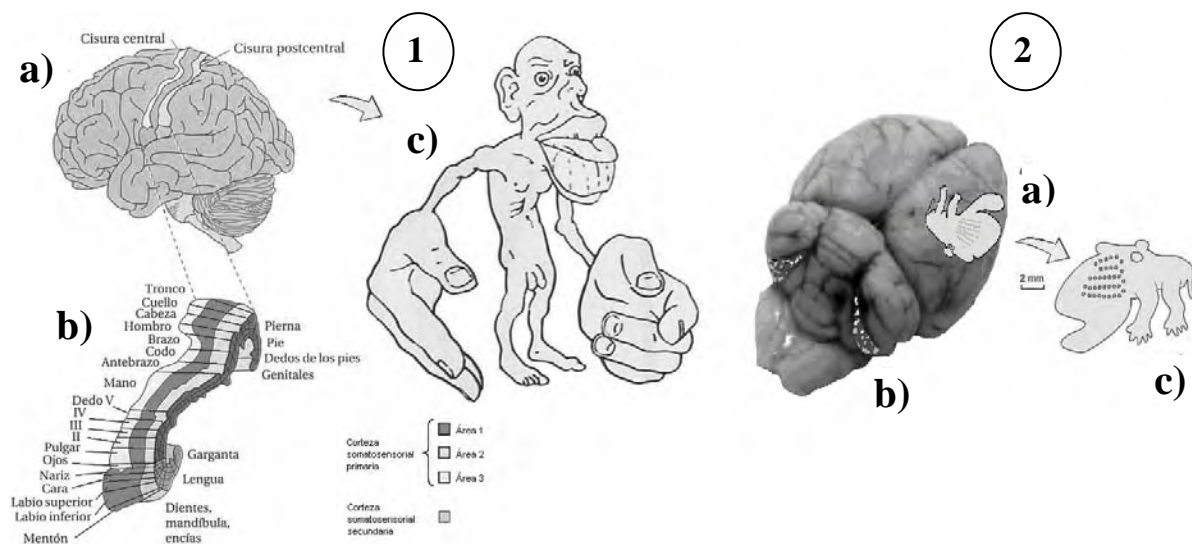


Figura 1.1: En 1 se puede observar: a) la representación de la superficie corporal en la corteza somatosensorial, b) el tamaño y representación de distintas áreas somatosensoriales corticales y c) el homúnculo de acuerdo a la proporción de la representación en la corteza somatosensorial del ser humano. En 2 se muestra: a) la representación de la superficie corporal en la corteza somatosensorial, b) la representación somatosensorial en el cerebelo no es somatotópica sino en mosaico y c) el ratúnculo cortical de la corteza somatosensorial de la rata. (Tomado de Rosenzweig y cols., 2001 y modificado por Ramírez y cols., 2006).

Las diferencias en el sistema somatosensorial están dadas por la diversidad de especies y por su manera de explorar el medio ambiente, por ejemplo los seres humanos utilizan más los dedos y la boca mientras que la piel de la parte media de la espalda muy poco, de esta forma los receptores táctiles están concentrados en los dedos, labio, lengua y hay muy pocos en la espalda y por lo tanto hay mayor representación en la corteza somatosensorial de los dedos, labio, lengua, etc. (Kaas, 2001). Las ratas exploran su entorno utilizando sus bigotes llamados vibrisas,

debido a que son animales nocturnos. Las vibrisas se mueven hacia atrás y hacia delante al contacto con los objetos y la mayor parte del sistema somatosensorial esta dedicado a ellas (en Rosenzweig y cols., 2001).

El sistema somatosensorial no es un sistema aislado sino que se encuentra interactuando con otros sistemas y como consecuencia se puede generar una conducta. Un sistema de gran importancia íntimamente ligado al sistema somatosensorial, es el sistema motor el cual integra las órdenes motoras con la información sensorial a través de la retroalimentación.

El cerebro construye representaciones internas del mundo integrando la información de diferentes sistemas sensitivos, las representaciones sensitivas son el marco en el que los sistemas motores planifican, coordinan y ejecutan los programas motores responsables del movimiento voluntario. A diferencia del sistema somatosensorial, que transforma la energía física en señales nerviosas, el sistema motor produce movimiento traduciendo señales nerviosas en fuerza contráctil de los músculos (Kandel y cols., 2001).

CAPÍTULO 2. ORGANIZACIÓN ANATOMO-FUNCIONAL DEL SISTEMA CEREBELOSO

2.1. Organización anatómica y funcional.

Si observamos el comportamiento motor de los vertebrados podemos concluir que las diversas especies alcanzan un alto grado de perfección en la elaboración de sus actos motores, con un orden creciente de coordinación y armonía a lo largo de la escala evolutiva. El cerebelo es una porción del sistema nervioso central de los vertebrados a la que se le supone una participación importante en la ejecución de actos motores eficaces y ajustados (Delgado-García, 2001).

El término latino cerebellum significa “cerebro pequeño”, y debido a esto, los anatomistas clásicos lo consideraron como un añadido, de menor tamaño, al cerebro principal. Desde el punto de vista de la organización del sistema nervioso central, el cerebelo se sitúa en una posición marginal con respecto a los grandes centros y vías sensoriales y motoras (Kandel y cols., 2001). Por esta razón, al cerebelo siempre se le ha supuesto una función coordinadora o reguladora de los actos motores en realización o preparación, pero no la de un elemento neuronal iniciador del movimiento. Por lo tanto, el papel del cerebelo sería el de dar continuidad, suavidad y armonía al comportamiento motor. Su lesión total o parcial perturba esta función de coordinación motora y produce, por lo tanto, alteraciones en la postura y el movimiento. Sin embargo, a partir de estudios posteriores se ha extendido esta función reguladora a los procesos de carácter perceptivo y cognitivo. De este modo, el cerebelo se contempla hoy como una estructura especializada en la regulación de funciones perceptivas, cognitivas y motoras generadas en otras porciones del sistema nervioso (Thach y cols., 1992). Inclusive se le ha dado el papel de temporizador de acciones, pero de esta función será necesario profundizar más adelante.

El cerebelo es un centro nervioso impar que se sitúa sobre el tronco encefálico, apoyado en tres pedúnculos cerebelosos (superior, medio e inferior) por medio de los cuales se conecta con el resto del cerebro. En los mamíferos, el cerebelo está formado por una sucesión de folios o láminas, que se repiten de adelante hacia atrás y se encuentra emplazado transversalmente al eje

longitudinal del tronco encefálico. Las dimensiones relativas del cerebelo crecen con el proceso evolutivo. Por ejemplo, la superficie extendida del cerebelo de la rana representa unos 10 mm², mientras que en el hombre alcanza unos 50,000 mm². Si se desplegara la superficie foliar del cerebelo humano en el eje anteroposterior sería como una lámina de un metro de longitud y unos 50 mm de ancho (Llinás y Walton, 1990).

Aunque el cerebelo representa tan sólo un 10 % del peso del encéfalo, contiene la mitad del total de las neuronas de éste. Por otra parte, podría afirmarse que la organización celular de la corteza cerebelosa es casi cristalina, pues mantiene una disposición y conectividad que se repite sin apenas variación desde los vertebrados más primitivos. Así, cada zona discreta del cerebelo presenta la misma disposición celular; lo que varía es la procedencia de las vías aferentes y el destino de las eferentes. Esta regularidad estructural sugiere que el cerebelo es un órgano especializado en el análisis de la información eléctrica neuronal, independientemente del uso o función de ésta (Ghez y Thach, en Kandel y cols., 2001).

El cerebelo recibe información procedente de receptores de la piel, articulaciones, músculos, aparato vestibular y ojos en relación con el movimiento realizado, así como de la corteza cerebral motora en relación con los planes motores. A su vez, el cerebelo proyecta a centros motores del tronco encefálico (núcleo rojo, formación reticular, núcleos vestibulares, etc.) y a la corteza motora. En los primates, la porción más moderna del cerebelo (hemisferios cerebelosos, cerebelo lateral o neocerebelo) está interconectada con áreas corticales relacionadas con funciones perceptivas, cognitivas y emotivas (Kandel y cols., 2001; Llinás y Walton, 1990; Armengol, 1998; Gruart y Delgado-García, 1992).

Desde el punto de vista funcional, se supone que el cerebelo es la estructura nerviosa encargada de la coordinación y ordenación de los actos motores. Existen diversas propuestas acerca del modo en que el cerebro regula las funciones motoras, las cuales se pueden resumir en dos teorías: Una supone que el cerebelo es un centro que “organiza” el movimiento, por lo que su lesión lo desorganiza, de ahí el término de ataxia (sin orden) que caracteriza al síndrome cerebeloso. Según otra teoría, el cerebelo es un centro que se encarga de “reforzar” el movimiento, en este caso, su lesión produce errores en la interacción secuencial de músculos

agonistas y antagonistas, cuyo resultado será la discontinuidad y desarmonía en el acto motor (Thach y cols., 1992).

2.1.1. Organización macroscópica.

En los peces el cerebelo es tan sólo una lámina transversal en la porción dorsal del cerebro, en los anfibios y reptiles forma una placa que se proyecta dorsalmente sobre el techo óptico, en las aves y sobre todo en los mamíferos, el cerebelo está más desarrollado, se encuentra formado por folios sucesivos que se disponen uno tras otro en el eje anteroposterior. En los primates, el cerebelo se expande particularmente en sus porciones laterales (hemisferios) y alcanza su máximo desarrollo en el hombre (Delgado-García, 2001).

El cerebelo se localiza en la fosa craneal posterior, tras la membrana tectoria y sobre el tronco encefálico, formando el techo del IV ventrículo. Se compone de una capa externa de sustancia gris (la corteza cerebelosa), una sustancia blanca interna y tres pares de núcleos profundos: el núcleo fastigi, el interpositus (compuesto a su vez de los núcleos globoso y emboliforme) y el dentado. Se conecta a la cara dorsal del tronco encefálico y con el resto del cerebro a través de los pedúnculos cerebelosos superior o braquium conjunctivum, medio o pontino e inferior o “cuerpo restiforme” (Kandel y cols., 2001).

En una dirección mediolateral, la región de la línea media es el vermis y las dos extensiones laterales son los hemisferios cerebelosos. Los folios o láminas que forman el cerebelo tienen una disposición transversal y cruzan la línea media sin discontinuidad, hecho que caracteriza al cerebelo frente al resto de estructuras del sistema nervioso central. Dos fisuras profundas transversales dividen al cerebelo en tres lóbulos principales: la fisura primaria ubicada en la parte superior, divide al cerebelo en los lóbulos anterior y posterior y la fisura posterolateral, ubicada en la región inferior, separa al lóbulo posterior del lóbulo floclonodular (Morin, 1979).

El lóbulo anterior está compuesto por tres lobulillos: el lingula, el centralis y el culmen. El lóbulo posterior está dividido en tres partes: a) El lóbulo simple, situado por detrás de la fisura primaria. b) El lóbulo ensiforme (cruz I, cruz II), el lóbulo paramediano, el declive y el túber en

el vermis. c) Una parte posterior formada por la pyramis y la úvula en el vermis, y el paraflóculo, ubicado lateralmente (Morin, 1979) (ver figura 2.1).

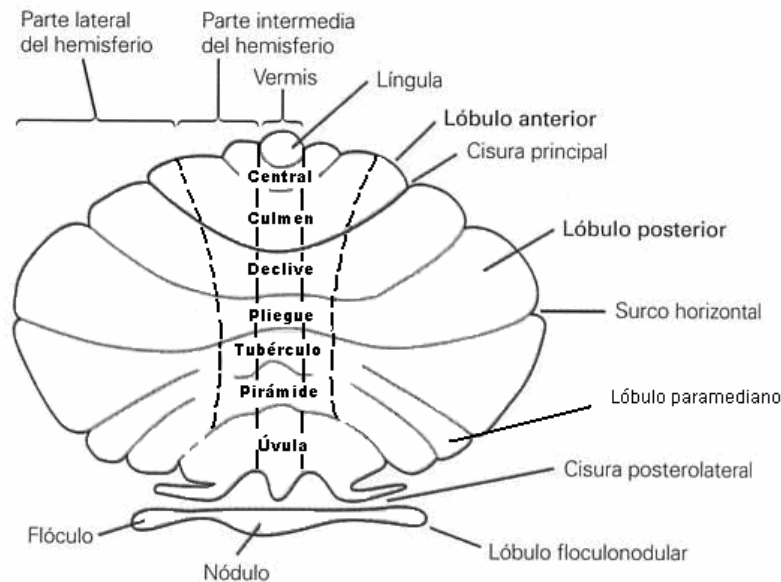


Figura 2.1. Se muestran esquemáticamente las tres regiones principales del cerebelo en mamíferos: el vermis central y las zonas lateral e intermedia de cada hemisferio. Está dividido por la cisura principal en los lóbulos anterior y posterior, la cisura posterolateral separa el lóbulo floclonodular y finalmente las cisuras menos profundas dividen los lóbulos anterior y posterior en nueve lóbulos (tomado de Kandel y cols., 2001).

El crecimiento en tamaño del cerebelo en las aves y los mamíferos provoca que los numerosos folios se agrupen en lóbulos, de los que se ha diferenciado hasta un total de 10, numerados del I al X en dirección rostrocaudal según Larsell (1951, ver figura 2.2). Estos lóbulos tienen un origen filogenético diferente. El más primitivo es el denominado arquicerebelo o vestibulocerebelo, que corresponde al lóbulo X o floclonodular. El arquicerebelo equivale en los mamíferos al único folio presente en los vertebrados primitivos y su función se relaciona con la del aparato vestibular, es decir, con el mantenimiento de una postura corporal adecuada tanto en reposo como durante el movimiento. El paleocerebelo o espinocerebelo está formado por los lóbulos I-V, VIII y IX. Las aferencias de paleocerebelo son principalmente de origen espinal y trigeminal, por lo tanto, su función se adscribe al control y regulación de la musculatura axial. Por último, el neocerebelo o cerebrocerebelo, que alcanza su máximo desarrollo en los primates, está formado por los lóbulos VI y VII, los cuales adquieren un enorme desarrollo en sus

porciones laterales y forman gran parte de los denominados hemisferios cerebelosos, como se observa en el primate adulto. El desarrollo del neocerebelo ocurre en paralelo al de la corteza cerebral en los mamíferos. De acuerdo con lo indicado, las aferencias principales que llegan al neocerebelo proceden de la corteza cerebral, a través del haz cortico-ponto-cerebeloso. Esta proyección del cerebro al cerebelo debe tener una importante función ya que dicho haz está formado en el hombre por unos 20 millones de axones (Llinás y Walton, 1990). Además de la información procedente de la corteza cerebral, el neocerebelo recibe aferencias de origen espinal, visual y acústico. Dada su conectividad, se supone que el neocerebelo se ocupa de la coordinación de los distintos grupos musculares para la realización de movimientos finos y precisos, con un alto grado de complejidad y/o en la comparación entre las órdenes motoras procedentes de la corteza cerebral con su resultado motor (ver figura 2.2).

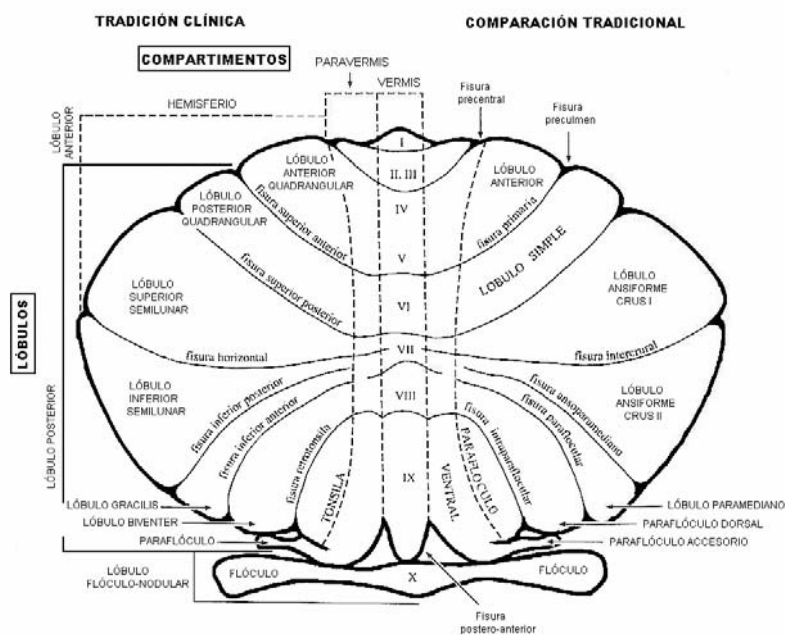


Figura 2.2. Se muestran con detalle las divisiones del cerebelo con sus nombres respectivos (tomado de Altman y Bayer, 1997 y modificado por Ramírez, 2006). En este esquema se incluye la nomenclatura en números romanos utilizada por Larsell (1951).

A la sistematización macroscópica del cerebelo en lóbulos transversales descrita hasta aquí, se puede contraponer una disposición o diferenciación longitudinal en zonas o bandas sagitales,

es decir que se extienden en paralelo a la línea media. Esta diferenciación longitudinal no es observable macroscópicamente, pero si mediante técnicas inmunohistoquímicas o con el estudio de proteínas específicas. Dicha diferenciación longitudinal es interesante al considerar tanto la disposición de las proyecciones de la corteza cerebelosa a los núcleos situados en la profundidad del cerebelo, como la organización de las proyecciones a la corteza procedentes de la oliva inferior.

De todos los tipos neuronales que componen la corteza del cerebelo, solo los axones de las células de Purkinje salen de la misma. Los axones de cada zona de la corteza cerebelosa proyectan sobre un núcleo cerebeloso distinto. A su vez, de los núcleos del cerebelo parten vías nerviosas hacia distintas estructuras del tronco del encéfalo y del tálamo. El arquicerebelo proyecta sobre los núcleos vestibulares, que pueden considerarse como núcleos cerebelosos localizados fuera del cerebelo. La porción más medial del paleocerebelo y del neocerebelo (vermis cerebeloso) proyecta al núcleo fastigi, el cual ocupa una posición medial en el centro del cerebelo. La banda del cerebelo contigua al vermis (región paravermiana o paravermis) proyecta fundamentalmente al núcleo interpósitus, que se divide en globoso (anterior) y emboliforme (posterior) en el hombre. Por último, los hemisferios cerebelosos proyectan al núcleo dentado, u oliva cerebelosa, que es el que ocupa una posición más lateral en el centro del cerebelo. Así pues, las proyecciones de la corteza cerebelosa siguen una distribución longitudinal a lo largo de los folios, mientras que éstos presentan una disposición macroscópica transversal en el eje rostrocaudal (Kandel y cols., 2001; Armengol, 1998; Oscarsson, 1980; Voogd y Bigaré, 1980).

2.1.2. Organización microscópica.

La organización de la corteza cerebelosa es bastante compleja, pero lo esencial permanece en todos los mamíferos. La corteza cerebelosa difiere de la corteza cerebral por poseer la misma citoarquitectura en toda su extensión. Esta característica sugiere que todas las áreas del cerebelo funcionan de manera similar, sin embargo su participación funcional varía como resultado de sus diferentes conexiones aferentes, eferentes y locales.

La corteza cerebelosa tiene un grosor de 1 mm. en promedio y se divide en tres capas que se describen a continuación (Morin, 1979; Chez, 1991; Kandel y cols., 2001 y Delgado García, 2001, ver figura 2.3):

Capa superficial o molecular: con un grosor de 430 a 550 μm , contiene los cuerpos celulares de dos tipos de interneuronas inhibitorias, las células estrelladas y en cesto, dispersas entre los axones de las células granulosas y las dendritas de las células de Purkinje inhibitorias, cuyos cuerpos celulares se encuentran en capas más profundas. Los axones de las células granulosas de esta capa discurren paralelos al eje mayor de las láminas, y por ello reciben el nombre de fibras paralelas. Las dendritas de las neuronas de Purkinje están orientadas de forma perpendicular a estos axones. En esta capa se disponen también las dendritas de las células de Golgi. Aunque sus somas se localizan en la capa granulosa.

Capa media o de células de Purkinje: con un grosor de 50 a 70 μm , solamente contiene los cuerpos de las células de Purkinje. Estas neuronas tienen unos cuerpos grandes y arborizaciones dendríticas que se extienden hacia arriba, a la capa molecular. Sus axones se dirigen a la sustancia blanca subyacente hasta los núcleos profundos cerebelosos (fastigi, interpositus y dentado) y proporcionan las eferencias de la corteza cerebelosa. Estas señales son inhibitorias en su totalidad y están mediadas por un neurotransmisor, el GABA. Las células de Purkinje establecen sinapsis con las fibras trepadoras, las cuales se enrollan alrededor del cuerpo de las dendritas de las células de Purkinje. Estas fibras comprenden una de las principales aferencias cerebelosas.

Capa profunda o granulosa: con un grosor de 400 a 500 μm . En esta capa predominan las células granulosas (alrededor de 10^{11}), las cuales presentan de 3 a 5 dendritas cortas, que hacen sinapsis con ramas terminales de las fibras musgosas. Cada célula granulosa recibe entradas de numerosas fibras musgosas, estas fibras constituyen las principales aferencias a la corteza cerebelosa (proviene principalmente de los núcleos pontinos, del núcleo reticular lateral y de la médula espinal). Las terminales bulbosas de las fibras musgosas entran en contacto con las células granulosas y las neuronas de Golgi en los complejos sinápticos conocidos como glomérulos cerebelosos. También se encuentran las células de Golgi (interneuronas), estas

envían sus dendritas a la capa molecular, mientras que sus axones hacen contacto sináptico en la capa de las células granulosas. Existen además otros dos tipos celulares poco conocidos: las células de Lugaro y las células en cepillo. A las primeras se les supone una función similar a las células de Golgi. Por su parte, las células en cepillo reciben aferencias de las fibras musgosas y proyectan a su vez en forma de fibras musgosas sobre las dendritas de las células granulosas. Las células en cepillo sólo se encuentran en los lóbulos I, IX y X de los mamíferos.

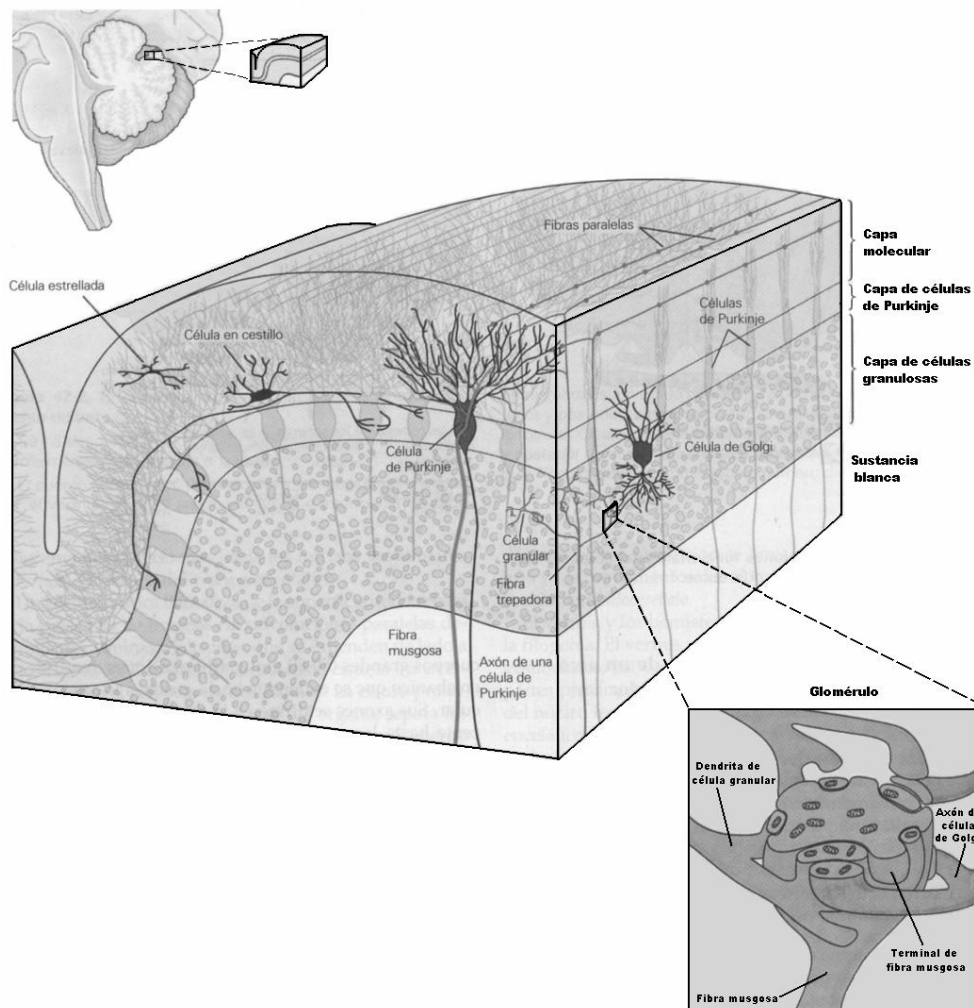


Figura 2.3. Por medio de un corte vertical de una sola lámina cerebelosa, mostrada en el plano longitudinal y el transversal, se ilustra la organización general de la corteza cerebelosa que está constituida por tres capas y contiene cinco tipos de neuronas. También se muestra con detalle el glomérulo de la capa granulosa (tomado de Kandel y cols., 2001).

2.1.3. Proyecciones aferentes y eferentes del Sistema Cerebeloso.

2.1.3.1. Núcleos Precerebelosos

El término de núcleos precerebelosos se refiere al conjunto de centros que proporcionan proyecciones al cerebelo y de estos se originan los dos grupos principales de fibras aferentes: las fibras musgosas y las fibras trepadoras (Flumerfelt y Hrycyszyn, 1985).

Las cuatro principales fuentes de aferencias cerebelosas son los núcleos pontinos, olivario inferior, reticular lateral y la médula espinal.

Núcleos pontinos: Están situados en el puente basilar, son importantes relevos de la vía cortico-cerebelosa y reciben aferencias de un gran número de fuentes, entre las cuales incluyen: regiones de la corteza cerebral, el colículo inferior, el cuerpo geniculado lateral, los núcleos cerebelosos profundos, el núcleo mamilar medial y lateral, el hipotálamo anterior y el núcleo lateral del tracto óptico. Otras aferencias que reciben se originan de la médula espinal y del núcleo de la columna dorsal. El sistema aferente más importante es el cortico-pontino y las fibras corticopontinas provienen principalmente de la corteza somatosensorial y motora.

En el sistema cortico-cerebeloso las proyecciones (predominantemente ipsilaterales) hacia el puente se originan de la corteza premotora, somatosensorial suplementaria, suplementaria motora y áreas asociativas como la parietal y la temporal. También se originan de áreas paralímbicas como el giro hipocámpico y la corteza cingulada (Schmahmann y Pandya, 1997).

Los núcleos pontinos son la principal fuente de fibras musgosas a la corteza cerebelosa y a los núcleos profundos. Las neuronas de los núcleos pontinos proyectan al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso medio y terminan en el lado contralateral. Proporcionan la principal proyección hacia los hemisferios cerebelosos (crus I, crus II, lóbulo paramediano y lóbulo simple) y de manera restringida sobre el vermis (declive, túber, pirámide y úvula). También proyectan sobre el paraflóculo.

Núcleo olivar inferior: Es el único que proporciona fibras trepadoras al cerebelo, al igual que los núcleos pontinos, son relevos de la vía cortico-cerebelosa. Se encuentra en el bulbo ventromedial, dorsolateralmente al pirámide.

Las aferencias olivares se originan de varias áreas del sistema nervioso central, desde la médula espinal hasta la corteza cerebral. Las proyecciones espinales hacia la oliva inferior son predominantemente contralaterales y se originan de los segmentos lumbares, torácicos y cervicales. También recibe aferencias de otros centros medulares como el núcleo reticular lateral, la formación reticular, el núcleo trigeminal espinal, el complejo vestibular y los núcleos oscuros. A su vez, recibe proyecciones que se originan en la capa V de la corteza parietal y frontal. Esta proyección es predominantemente ipsilateral.

La vía olivocerebelosa es principalmente contralateral con un pequeño componente ipsilateral. Las eferencias olivocerebelosas conformadas por las fibras trepadoras, las cuales tienen una acción excitadora sobre las células de Purkinje, se dirigen hacia el vermis, el flóculo, el paraflóculo, el lóbulo simple, crus I, crus II y el lóbulo paramediano, mientras que sus ramificaciones colaterales proyectan a los núcleos profundos.

Núcleo reticular lateral. El núcleo reticular lateral envía una gran cantidad de fibras musgosas al cerebelo, se encuentra debajo de la oliva y se extiende al nivel medio de la oliva (en el bulbo y en el puente). Recibe proyecciones de la médula espinal (región cervical y lumbar), núcleo rojo, núcleos profundos cerebelosos y corteza cerebral.

Los axones reticulocerebelosos pasan ipsilateralmente a través del pedúnculo cerebeloso inferior. La mayoría de sus axones proyectan ipsilateralmente a la capa de las células granulosas y algunos axones llegan ipsilateralmente al núcleo interpositus. Otras fibras terminan contralateralmente en el núcleo interpositus y en la corteza cerebelosa (capa de las células granulosas). La proyección más abundante del núcleo reticular lateral termina en el vermis anterior y en el lóbulo pirámide. También recibe proyecciones de los hemisferios cerebelosos (lóbulo paramediano, lóbulo simple, crus I y crus II), pero en menor cantidad.

Por otro lado, la médula espinal también proporciona fibras musgosas al cerebelo a través del tracto dorsal y del espinocerebeloso ventral (citado por Schmahmann y Pandya, 1997).

2.1.3.2. Núcleos profundos cerebelosos.

Hay tres núcleos profundos, los cuales se encuentran en la sustancia blanca cerebelosa y son: el fastigi, el interpositus y el dentado (Voogd, et-al, 1985).

Núcleo fastigi: Las neuronas del núcleo fastigi se agrupan dentro de la materia blanca del vermis posterior. Recibe proyecciones de la región vermiana y envía fibras bilateralmente al vermis con un predominio ipsilateral (Umetani, 1990). A través del pedúnculo cerebeloso inferior envía proyecciones a la parte medial del núcleo ventromedial del tálamo y a la parte dorsomedial del núcleo ventrolateral del tálamo (Haroian, et-al., 1981), al núcleo vestibular lateral, al núcleo reticular lateral, a los núcleos pontinos, a la oliva inferior, a la médula espinal, a la formación reticular, al diencéfalo y a los colículos superiores.

Núcleo interpositus: Se divide en dos porciones: el núcleo interpositus posterior y el anterior. Reciben proyecciones de la región paravermiana o intermedia cerebelosa. A su vez, estos núcleos envían fibras al lóbulo posterior y anterior de la zona intermedia, al paraflóculo y al flóculo (Umetani, 1990).

Núcleo interpositus posterior: Las conexiones eferentes de este núcleo pasan a través del pedúnculo cerebeloso superior y terminan en el núcleo intralaminar del tálamo; ventral y lateralmente, en los dos tercios del núcleo ventromedial del tálamo, en el núcleo ventrolateral del tálamo y en la oliva inferior.

Núcleo interpositus anterior. Las conexiones de este núcleo pasan a través del pedúnculo superior cerebeloso. Sus fibras proyectan a la parte lateral y central del núcleo ventrolateral del tálamo, al núcleo rojo, a la formación reticular bulbar, incluyendo la oliva inferior y a los colículos superiores.

Núcleo dentado: Las células de este núcleo reciben proyecciones de regiones laterales cerebelosas. A su vez, las fibras de este núcleo proyectan a regiones laterales del lóbulo posterior y anterior del cerebelo, al paraflóculo y al flóculo (Umetani, 1990). Por otro lado, las fibras que pasan a través del pedúnculo cerebeloso superior terminan en el componente parvocelular del núcleo rojo, la parte lateral del núcleo ventromedial del tálamo, la mitad medial del núcleo ventrolateral del tálamo, el núcleo lateral e intralaminar del tálamo, los núcleos pontinos, el núcleo reticular tegmental, la oliva inferior y en la médula espinal.

El paraflóculo y el flóculo, reciben proyecciones del núcleo interpositus y del núcleo dentado. Estos lóbulos proyectan directamente sobre los núcleos vestibulares (Umetani, 1990)

2.1.4. Arreglo Topográfico de aferencias y eferencias entre la Corteza Cerebral y el Cerebelo.

Los primeros estudios cartográficos del sistema espinocerebeloso realizados en los años cuarenta por Edgar Adrian (1943) y Ray Snider (1944), revelaron la presencia de los mapas somatotópicos invertidos. En estos mapas, la cabeza está representada en la parte posterior del vermis y las representaciones del cuello y el tronco se extienden a ambos lados a lo largo de sus partes dorsal y ventral. Los brazos y las piernas están representados junto al vermis, sobre la corteza intermedia de los hemisferios. La información visual se distribuye tanto por la porción vérmica como paravérmica del lóbulo posterior.

Otros estudios anatómicos con primates muestran que los núcleos cerebelosos profundos están también organizados somatotópicamente y reciben proyecciones de los mapas situados en la superficie dorsal y ventral de las zonas intermedia y lateral de la corteza cerebelosa y envían sus proyecciones al núcleo rojo magnocelular y a la corteza primaria a través del tálamo (Botterell, 1938).

En estudios realizados en gatos, Sasaki y cols. (1975) encontraron la corteza motora envía fibras musgosas principalmente hacia el lóbulo anterior del cerebelo mientras que la corteza parietal de asociación inerva predominantemente el lóbulo posterior. Por otro lado, Oka y cols. (1975) encontraron que tales proyecciones diferenciales de las fibras musgosas eran mediadas

por diferentes neuronas del núcleo pontino. En el caso de las fibras trepadoras, la corteza motora influye directamente sobre la oliva inferior, la cual manda fibras trepadoras hacia el cerebelo, mientras que el área de asociación parietal influye indirectamente sobre la oliva inferior. Esto demuestra que el cerebelo está interconectado recíprocamente con la corteza motora y con la corteza de asociación (En Sasaki, 1979).

En estudios llevados a cabo en monos por Sasaki y cols. en 1976 y 1977, encontraron algunos resultados similares. La diferencia principal radicó en que entre inervaciones diferenciales recíprocas entre las diferentes partes de la corteza motora y las diferentes partes del cerebelo, la interrelación más marcada es entre el área motora primaria y la parte lateral del cerebelo (neocerebelo). El enorme desarrollo del neocerebelo y del área motora primaria de los primates sugiere que la revolucionaria destreza de los movimientos manuales junto con la precisión del tono muscular fue integrada por las íntimas interacciones entre ellos (Sasaki, 1979).

A partir de los estudios mencionados anteriormente, Bower y cols. (1981) estudiaron el patrón espacial de organización de proyecciones desde la corteza somatosensorial primaria (SI) hacia la corteza cerebelosa (Lóbulos Crus I y II y Lóbulo Paramediano) en ratas y utilizando las técnicas de micromapeo y microestimulación (se estimulaba eléctricamente las capas V y VI de la corteza SI mientras un electrodo permanecía fijo en la corteza cerebelosa, ambas regiones previamente mapeadas) encontraron un patrón altamente específico de conexiones entre la corteza SI (organizada somatotópicamente) y la corteza cerebelosa (somatotópicamente fraccionada). Esto significó que un agrupamiento celular de la corteza SI proyecta hacia una porción muy específica del parche (o módulo) cerebeloso provocando una respuesta de corta latencia, aproximadamente de 4-5 ms. (la organización modular cerebelosa será descrita más adelante). Por ejemplo, una zona o campo receptivo de labio inferior en la corteza SI proyectaba específicamente hacia el cerebelo sólo al campo receptivo de labio inferior. Estos datos revelan que este circuito cortico-cerebeloso exhibe un patrón modular altamente preciso y una relación puntiforme o de uno a uno entre los módulos. Además demostraron que las proyecciones de regiones faciales del mapa organizado topográficamente en la corteza somatosensorial y en el colículo superior proyectan hacia el cerebelo con el mismo patrón fracturado que el núcleo trigémino (Bower y cols., 1981).

2.1.5. Funciones del Sistema Cerebeloso.

Tradicionalmente, el cerebelo se ha considerado como un sistema neuronal encargado de regular el movimiento con acciones bien definidas sobre la coordinación, postura, tono y control de los movimientos oculares y movimientos finos. Sin embargo, los estudios publicados a partir de la década de los ochenta sugieren que el cerebelo tiene funciones más amplias que las puramente motoras.

2.1.5.1. Funciones Motoras.

El cerebelo participa de forma indirecta, en la regulación del movimiento y la postura, ajustando las salidas de los sistemas motores descendentes encefálicos. Por ejemplo, se ha descrito, que el lóbulo floclunodular controla los movimientos oculares y el equilibrio durante la postura y el caminar; el vermis y la región intermedia o paravermiana, controlan los movimientos de las extremidades y la parte lateral de los hemisferios cerebelosos participa en la planeación e iniciación del movimiento (Chez, 1991 y Eccles, 1979).

En su conjunto, el cerebelo funciona como un “comparador” de las diferencias existentes entre las órdenes motoras y sus resultados prácticos, tratando de disminuir los desajustes que se producen durante el movimiento. Esta función de comparador es más evidente en el neocerebelo, que actuaría como “coordinador” del movimiento, permitiendo que los actos motores que componen la secuencia de un comportamiento complejo se sucedan en armonía y sin sobresaltos. Por otra parte, el cerebelo actúa como un “reforzador” del movimiento, facilitando las señales motoras generadas inicialmente en los centros motores corticales y troncoencefálicos, lo que ayuda a mantener el adecuado tono muscular de extensores y flexores durante los cambios de posición de las distintas articulaciones. Esta función es característica de la actividad reguladora del paleocerebelo sobre los mecanismos espinales del control motor (Llinás y Walton, 1990; Llinás y Welsh, 1993; Gruart y cols., 2000).

Por otro lado, se ha descrito que el cerebelo lateral y los ganglios basales procesan la información de la corteza cerebral asociativa parieto-temporo-occipital, la cual participa en la integración sensorial de las acciones intencionales. Este tipo de procesamiento es importante en el caso de los sistemas motores para la planificación y preparación del movimiento. De esta

forma, dicha región cortical asociativa es capaz de controlar, sobre las áreas corticales motoras, premotoras y estructuras subcorticales, las órdenes motrices que provienen del cerebelo y de los ganglios basales. Estas áreas controlan el movimiento y al mismo tiempo, informan al cerebelo las órdenes en curso. A su vez el cerebelo se encarga de monitorear las salidas y corregir los errores que ocurren o compensar los errores de las órdenes enviadas.

Diversos estudios han confirmado la idea de que los circuitos cerebelosos se modifican con la experiencia y que estos cambios son importantes en el aprendizaje motor. Los trabajos realizados al respecto se han centrado en el reflejo vestibuloocular, el cual consiste en mantener la orientación de los ojos sobre un objetivo cuando la cabeza está rotada. En dicho reflejo, el movimiento de la cabeza hacia una dirección es procesada por el laberinto vestibular, el cual dará inicio al movimiento de los ojos en dirección opuesta, manteniéndose así la imagen sobre la retina. Cuando se les colocan a humanos y a gatos lentes prismáticos que invierten el campo visual izquierdo y derecho, no tienen una adaptación adecuada del reflejo. Sin embargo con el tiempo el reflejo llega a invertirse gradualmente y entonces los sujetos son capaces de adaptarse exitosamente a dicha experiencia. Este tipo de aprendizaje no ocurre si existen lesiones en el lóbulo flocculonodular (citado por Kandel y cols., 2001).

David Marr (1969) y posteriormente James Albus (1971) sugirieron que el cerebelo es necesario para el aprendizaje de habilidades motoras. Propusieron que las fibras trepadoras modifican, por un periodo prolongado, tanto la respuesta de las células de Purkinje, como la de las fibras musgosas (citados por Chez, 1991).

Marr sugirió que las fibras trepadoras actúan sobre las células de Purkinje para aumentar la efectividad de las sinapsis de las fibras musgosas sobre alguna neurona de Purkinje. Más tarde, Albus propuso que las fibras trepadoras disminuyen la efectividad de las fibras musgosas y por lo tanto corrigen las diferencias entre los movimientos intencionales y los movimientos en curso o actuales. También Gilbert (1977) y Thach (1978) demostraron que la actividad de las fibras trepadoras se modifica durante el aprendizaje motor y sugirieron que esta modificación mediante inhibición heterosináptica, podría reducir la fuerza de las entradas de las fibras musgosas sobre las neuronas de Purkinje (citados por Chez, 1991).

2.1.5.2. Funciones Sensoriales

A partir de los trabajos realizados por Sherrington en 1906, se conoce que el cerebelo recibe aferencias del sistema propioceptivo. En 1939, Dow demostró que la estimulación del nervio ciático y safeno del gato producía potenciales sensoriales cerebelosos, y en la rata se observó (Dow y Anderson, 1942) que la estimulación cutánea y propioceptiva provocaba también potenciales de acción cerebelosos. Posteriormente, Snider y Stowell en los años 40 y 50 demostraron que en el gato y en el mono, las áreas táctiles sensibles a la entrada propioceptiva y a la estimulación cutánea están organizadas topográficamente. También demostraron que había proyecciones auditivas y visuales hacia el vermis cerebeloso y que las proyecciones visuales convergen en la vía del tectum (ver revisión de Schmahmann, 1997).

Los estudios anatómicos (Sunderland, 1940; Brodal y Jansen, 1946) del sistema cortico-cerebeloso y los experimentos electrofisiológicos, influyeron en las conclusiones de Snider, en donde afirmaba que existían proyecciones duales hacia el cerebelo: unas desde los órganos terminales y las otras desde las áreas sensoriales y motoras de los hemisferios cerebrales (ver revisión de Schmahmann, 1997).

Sin embargo, a pesar de la evidencia de que el cerebelo recibía información táctil, se hizo poco énfasis al respecto. Fue a partir de los trabajos realizados por Shambes y cols. (1978) que describieron detalladamente el arreglo de proyecciones somatosensoriales hacia el cerebelo. Estos estudios serán retomados más adelante en el capítulo sobre organización modular cerebelosa.

También se ha propuesto que el cerebelo, en lugar de sólo coordinar los movimientos, participa en el análisis y adquisición de los datos sensoriales (Bower, 1997). Esta propuesta surgió a raíz de un estudio realizado por Gao y cols. (1996) en el cual, utilizando técnicas de resonancia magnética funcional, demostraron que la actividad del cerebelo se incrementa (en regiones laterales, específicamente en el núcleo dentado) cuando el sujeto realiza tareas que requieren discriminación sensorial, que cuando sólo lleva a cabo tareas motoras sin discriminación sensorial.

2.1.5.3. Funciones Cognoscitivas.

Recientemente se ha descrito que el cerebelo también participa en procesos complejos, tales como la cognición.

Leiner y cols. (1993) proponen que el cerebelo puede estar implicado en funciones cognoscitivas, tales como el lenguaje. Este planteamiento se basa en primer lugar, en el hecho de que en el curso de la evolución, el lóbulo frontal creció ampliamente (tanto en el área motora como en el área prefrontal asociativa), junto con la expansión cerebelosa, en especial del núcleo dentado (neodentado) y las regiones más laterales (hemisferios cerebelosos). En segundo lugar, en la existencia de proyecciones del núcleo dentado hacia el lóbulo frontal. Y por último, en los datos de las vías neuroanatómicas en las cuales, el cerebelo envía proyecciones al área de Brocca (área 44 y 45 en la corteza prefrontal inferior, y área 8 en la corteza prefrontal superior).

Ito (1993) comenta que el cerebelo estaría implicado en funciones cognoscitivas desde el punto de vista de sistemas de control. Es decir, el cerebelo, a través de sus módulos funcionales básicos, actúa sobre el control del objeto, ya sea bajo un modelo dinámico o un modelo dinámico inverso, en donde el control del movimiento después de una ejecución repetitiva se vuelve automático, rápido y preciso. Por ejemplo, la corteza cerebelosa es asistida por dos modelos cerebelosos: Un modelo dinámico construido en la división paravermiana-interpósitus cerebelosa, que permite a la corteza motora dirigir el movimiento de un miembro sin retroalimentación periférica. Por otro lado, un modelo dinámico inverso construido en la división hemisferios-dentado del cerebelo que reemplaza la tarea controladora de la corteza motora, dejando el control más automático y menos consciente. Estos dos modelos, corresponden con la idea de que la división paravermiana-interpósitus actualiza los movimientos programados a través de la ejecución en curso, mientras que la división hemisferio-dentado está implicada en la programación de los parámetros del movimiento antes de que se inicie éste. Ito propone que aunque todo lo anterior se aplica al control del movimiento, podría aplicarse al control neuronal de funciones cognoscitivas.

Diversos estudios muestran que el cerebelo se activa más en las primeras fases del aprendizaje de alguna tarea que en las últimas fases, en contraste con otras estructuras corticales,

tales como el estriado y la corteza prefrontal, que se activan más en las últimas fases del aprendizaje. Considerando estos datos, Doyon (1997) propone que el cerebelo puede estar implicado en las fases tempranas de la adquisición del aprendizaje, pero que la representación neuronal o almacenaje de la conducta aprendida no reside en el cerebelo, sino en otras estructuras cerebrales (p. e. estriado y corteza prefrontal).

Molinari y cols. (1997) llegaron a la conclusión de que las lesiones en el cerebelo pueden producir un déficit en la memoria espacial procedural, mientras que las lesiones en el hipocampo provocan un déficit en la memoria espacial declarativa. Partiendo de estos datos, los autores asumen que la capacidad cerebelosa para controlar el aspecto procedural, indica que el cerebelo puede actuar como accionador de la sucesión de pasos, que conducen a abstracciones más elaboradas. Además suponen que el procesamiento espacial necesita de la capacidad cerebelosa para el control de secuencias y temporización.

Schmahmann y Sherman (1998) evaluaron a 20 pacientes con daño cerebeloso a través de exámenes neurológicos, pruebas del estado mental, estudios neuropsicológicos y neuroimagen anatómica. Los resultados obtenidos mostraron que los pacientes con daño en el lóbulo posterior del cerebelo y en el vermis, presentaban cambios conductuales muy notorios. Los cambios fueron los siguientes: daño en las funciones de ejecución (planeación, fluidez verbal, razonamiento abstracto y memoria de trabajo); frecuentemente perseveración, distractibilidad o inatención; alteraciones en la cognición espacial, incluyendo desorganización visoespacial y daño en la memoria visoespacial; cambios de personalidad caracterizados por aplanamiento o embotamiento, desinhibición o conducta inapropiada; alteraciones del lenguaje, incluyendo disprosodia, agramatismo y anomia media. A todo este cuadro de alteraciones, los autores lo denominaron el “Síndrome Cognoscitivo Afectivo Cerebeloso”. Ellos proponen, que este síndrome se produce por una interrupción de los circuitos neuronales que conectan al cerebelo con la corteza prefrontal, parietal posterior, temporal superior y corteza límbica. Por otro lado, si este circuito estuviera intacto se asume que el cerebelo sería capaz de integrar múltiples representaciones internas con estímulos externos y respuestas autogeneradas. Por lo tanto, la modulación de estos diferentes circuitos, permitiría la producción de una conducta armoniosa.

La pérdida o alteración de estos circuitos provocaría una disimetría del pensamiento que es lo que ocurriría en este síndrome.

Por otro lado, se ha propuesto que el cerebelo funciona como un sistema de temporización rápido interno, en el cual la información temporal se encuentra explícitamente representada (Ivry, 1997). Y tras diversos estudios realizados en el cerebelo sobre su participación en funciones cognitivas y no cognitivas, se ha observado una anticipación cerebelosa que ayuda a optimizar la acción, adquisición y el análisis de la información sensorial relevante (Allen y cols., 1997). Estas dos funciones del cerebelo, tanto la temporización como la anticipación serán detalladas más adelante debido a su relevancia dentro de esta investigación.

2.2. Organización Modular en el Sistema Cerebeloso.

2.2.1. Antecedentes de la Organización Modular.

Shambes y cols. (1978) describieron los primeros estudios sobre el arreglo modular en el cerebelo. Estos autores exploraron el patrón de organización de las proyecciones táctiles hacia el cerebelo empleando la técnica de micromapeo que consiste en introducir un microelectrodo en la capa de las células granulosas del cerebelo, con el fin de registrar los cambios de actividad multiunitaria que se generaban tras la estimulación táctil de diferentes zonas corporales de la rata (miembro anterior y regiones periorales: vibrisas, labio inferior y superior, incisivos inferiores y superiores, etc.) y encontraron que el lóbulo paramediano recibe información táctil ipsilateral de miembro anterior y de regiones periorales. En crus I y crus II se encontró un arreglo similar pero solamente reciben información de regiones periorales. En estos tres lóbulos también se encontraron proyecciones contralaterales y bilaterales pero en menor proporción, en las regiones más mediales de los lóbulos se encontraron predominantemente proyecciones bilaterales y contralaterales y en las zonas más laterales se encontraron proyecciones contralaterales en menor proporción.

El hallazgo más notorio de este estudio fue haber descubierto un patrón topográfico diferente al encontrado en áreas de la corteza somatosensorial. En lugar de que las proyecciones táctiles hacia los hemisferios cerebelosos (Lóbulo Paramediano, Crus I y Crus II) estuvieran organizadas somatotópicamente, presentaban una **somatotopía fraccionada, no anamuncular**

y en **mosaico** (la proyección sensorial de una región táctil es interrumpida por la proyección de otras regiones táctiles no necesariamente vecinas), **múltiple** (cada área sensorial puede estar representada más de una vez), **variable de individuo a individuo** (tanto en su extensión y morfología, como en su distribución topográfica) dentro de un mismo lóbulo (ver figura 2.4).

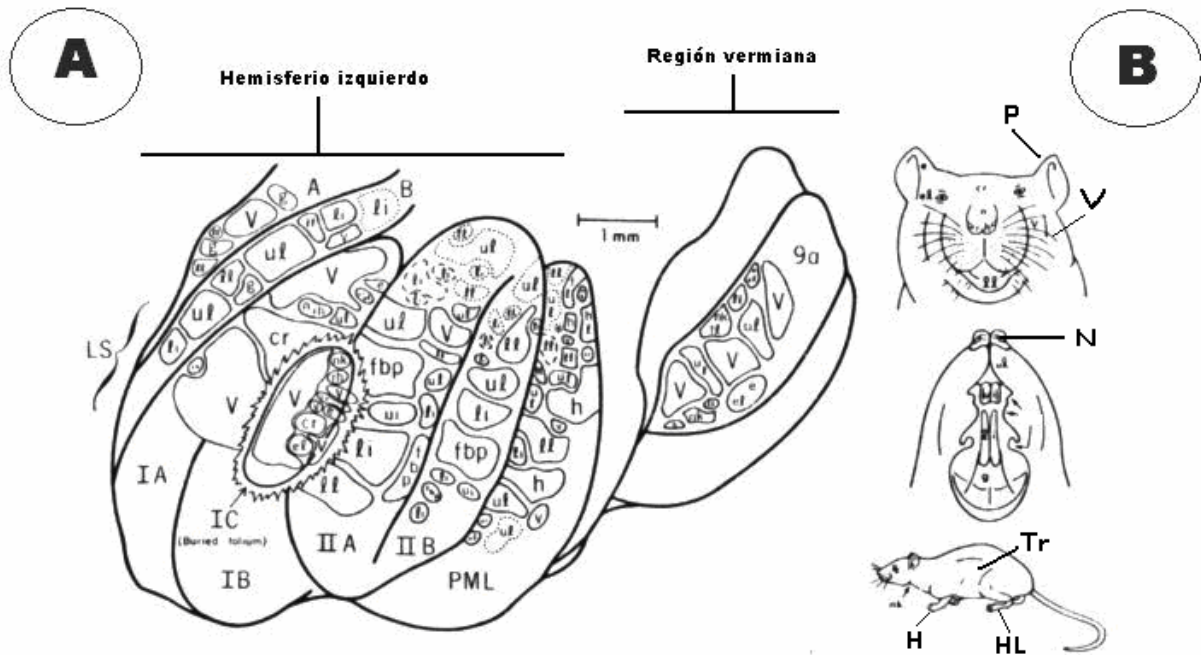


Figura 2. 4. En esta figura se muestra la organización de proyecciones somatosensoriales hacia el cerebelo de la rata. En el esquema de la izquierda se pueden observar los parches o módulos característicos de la corteza cerebelosa. En los esquemas de la derecha se muestran algunos ejemplos de las zonas corporales (representadas con letras de los nombres en inglés, por ejemplo: V: vibrisas, HL: miembro posterior, H: miembro anterior, N: nariz, P: oreja, Tr: Tronco, etc.) de la rata que proyecta a cada módulo.

(tomado y modificado de Bower, et-al., 1981).

Massopust y cols. (1985), estudiando las proyecciones que se originan en los núcleos cuneatus y gracilis (núcleos de la columna dorsal) y utilizando técnicas de autoradiografía anterógrada y peroxidasa de rábano retrógrada, encontraron que las proyecciones que surgen del núcleo cuneatus terminan en forma de parches, y de forma muy notoria, en los hemisferios cerebelosos (Crus II y Lóbulo Paramediano) y en los Lóbulos Vermianos (III, IV, VIII y IX).

Por otro lado, Bower y Woolston (1983) empleando técnicas de micromapeo para registrar la actividad unitaria de la capa de las células de Purkinje y la actividad multiunitaria de la capa de las células granulosas, encontraron que la activación de las células granulosas (provocada por

la estimulación periférica) fue seguida por un incremento en la actividad de las células de Purkinje. Además, que los campos receptivos estaban limitados a pequeñas áreas de una región corporal y que cada célula de Purkinje tenía un campo receptivo similar o idéntico a los campos receptivos de las neuronas granulosas inmediatamente subyacentes. Estos datos indican que hay una organización predominantemente vertical en el procesamiento táctil (una organización columnar), la cual está compuesta tanto por sus vías de entrada como de salida que son las fibras musgosas y las células de Purkinje de la corteza cerebelosa.

Por otro lado, se ha descrito otro tipo de organización modular en forma de bandas longitudinales anteroposteriores. Este tipo de organización se ha mostrado en las fibras trepadoras cerebelosas y en los núcleos profundos cerebelosos. Voogd y Ruigrok (1997) usando técnicas electrofisiológicas y anatómicas, han descrito que el lóbulo anterior del cerebelo del gato está dividido en una serie de bandas longitudinales anteroposteriores. Las bandas longitudinales estarían formadas por la salida de la corteza cerebelosa o los axones de las células de Purkinje que proyectan hacia núcleos específicos (vestibulares o cerebelosos). Y los módulos no sólo se distinguirían por esto, también las zonas que comparten las fibras trepadoras que provienen del mismo sitio de origen, generalmente proyectan al mismo núcleo blanco.

En una serie de estudios realizados en la zona intermedia del lóbulo anterior del cerebelo del gato en los cuales Ekerot y cols. (1997) usando técnicas electrofisiológicas, analizaron las fibras trepadoras aferentes musculares y cutáneas del miembro anterior, las conexiones corticonucleares de estas fibras y el control del movimiento del miembro anterior ejercido por el núcleo interpositus anterior del cerebelo, descubriendo que las fibras trepadoras terminaban dentro de bandas corticales estrechas, orientadas sagitalmente formando de esta manera microzonas. Además revelaron que muchos sitios del núcleo interpositus tenían campos receptivos similares a aquellos de las fibras trepadoras y que había un alto grado de convergencia en la proyección corticonuclear entre microzonas con similares campos receptivos. También encontraron que cuando se estimulaba eléctricamente una zona de convergencia en el núcleo interpositus se provocaba un movimiento específico del miembro anterior. Debido a esto, los autores indicaron que había una relación específica entre el movimiento provocado y el campo receptivo de la microzona y que el control cerebeloso de los movimientos del miembro anterior

vía el tracto rubroespinal tiene una organización modular. Cada módulo está conformado por una o varias microzonas, definido por su fibra trepadora y un grupo de neuronas en el núcleo interpostus anterior, sobre el cual las microzonas convergen.

2.2.2. Funciones de la Organización Modular.

De acuerdo a Shambes y cols. (1978), los parches o módulos que procesan información somatosensorial de alguna región o grupo de estructuras corporales actúan como una unidad en las secuencias conductuales discriminativas y/o instintivas. El conjunto de entradas táctiles hacia el cerebelo desde tales estructuras, capacita a los circuitos cerebelosos para usar la información como unidad e influir en la salida cerebelosa en forma coherente y contextualmente relevante. Así mismo, una característica notoria de las proyecciones cerebelosas táctiles es su organización no somatotópica o somatotópica fraccionada. Los parches adyacentes, los cuales reciben entradas de dos estructuras periféricas distintas, proporcionan el substrato para las subsecuentes operaciones del circuito intracortical facilitatorio o inhibitorio, necesarias para realizar acciones integradas o coarticuladas de 2 o más estructuras corporales separadas durante el tacto activo de objetos o superficies en una situación específica, por ejemplo la manipulación del alimento con los dientes y labios, labios y manos, vibrisas y mano, etc. La proximidad de varios módulos junto con las fibras paralelas que abarcan grandes trayectorias puede facilitar la interacción de actividades de múltiples fuentes entre los circuitos locales cerebelosos (los módulos representan a su vez unidades estructurales de distribución de la información). Esto daría como resultado varias conductas, cada una empleando diferentes combinaciones de interacción modular provenientes de regiones corporales (Welker y Shambes, 1985).

Resaltando algunos aspectos de la circuitería cerebelosa, Bower (1983 y 1997) propone que las células de Purkinje reciben dos diferentes tipos de influencia desde los axones de las células granulosas: uno desde la rama ascendente y otro desde el sistema de fibras paralelas. Las ramas ascendentes serían responsables de las respuestas de las células de Purkinje, que se activan cuando las fibras aferentes musgosas han registrado algún estímulo. En cambio, las fibras paralelas serían más bien modulatorias. A través de la influencia modulatoria de las fibras paralelas, se espera que el estado de las células de Purkinje refleje la información sensorial que se origina de un gran número de diferentes superficies táctiles, distribuidas sobre una

considerable extensión de la corteza cerebelosa modulando las respuestas de cada una de las células de Purkinje mediadas por las ramas ascendentes de las células granulosas, las cuales reciben información de una región específica corporal. En general, sugiere que todas estas regiones de la corteza cerebelosa pueden colocar la información que se origina de una fuente táctil en un contexto sensorial más global, proporcionado por otras fuentes sensoriales. Del mismo modo, Arends (1997) plantea que la representación de múltiples parches en la corteza del cerebelo puede ser un medio por el cual un sistema sensorial aferente accede a diferentes módulos cerebelosos o a partes específicas de ellos. Con la información sensorial reunida se podría distinguir entre diferentes aspectos de la misma conducta o entre aspectos particulares de varias conductas.

El cerebelo de la rata recibe información somatosensorial más rápidamente (alrededor de 3-5 ms.) que la corteza somatosensorial (aprox. 10 ms.) y puede seguir estímulos repetidos a una frecuencia por arriba de los 30 Hz (Shambes, 1978). Lo anterior puede indicar que el cerebelo tiene un acceso rápido a varios detalles táctiles alrededor de patrones espaciotemporales de tiempo real en el medio ambiente externo (Welker y Shambes, 1985). Ello también implicaría el control del uso de las zonas periorales durante la adquisición sensorial de los datos, esto se realizaría monitoreando la información proveniente de las estructuras sensoriales y durante la exploración sensorial activa, por lo que el cerebelo usaría al sistema motor para adaptar y reubicar la superficie sensorial de acuerdo a los circuitos cerebelosos que pueden ayudar a mejorar enormemente la calidad de la información que está obteniéndose (Bower, 1997).

Autores como Leiner y Leiner (1997) han formulado una serie de ideas más generales sobre las propiedades funcionales que podrían presentar los módulos cerebelosos. La circuitería cerebelosa es muy versátil y muestra gran riqueza de conexiones y acciones, y permite al módulo realizar un gran repertorio de operaciones computacionales. Desde esta organización, el módulo puede seleccionar una secuencia de respuestas simbólicas que son apropiadas para una situación específica. Tal selección depende tanto de la información que el módulo recibe desde fuentes externas como del estado interno de la actividad ya existente dentro del módulo. La función de cada módulo está determinada no solo por la circuitería dentro del módulo, el cual puede ser versátil, sino por las conexiones externas e internas que evolucionaron entre los módulos y otras

partes del cerebro, aunado al hecho de que los lóbulos frontales se expandieron al mismo tiempo que lo hizo el núcleo dentado y las regiones laterales o hemisferios cerebelosos.

2.2.3. Resumen sobre las posibles funciones de la Organización Modular.

Las propiedades generales de la organización modular cerebelosa que habría que resaltar están basadas en las observaciones de López (2000) y se describen a continuación:

El cerebelo está arreglado en módulos, los cuales se reflejan en forma de parches y microzonas. Los parches se describen como columnas orientadas verticalmente, compuestas por sus fibras aferentes musgosas, células granulosas y células de Purkinje. Las microzonas describen bandas longitudinales, conformadas por fibras trepadoras y un grupo de neuronas de los núcleos profundos y estos módulos cerebelosos procesan información somatosensorial y motora, pero ello no significa que no procesen otro tipo de información.

La organización modular es un diseño básico, por lo menos en mamíferos como las ratas, zarigüeyas y primates.

El diámetro de los módulos o parches es de entre 50 y 200 μm , puesto que en un mismo lóbulo se encuentran módulos de diversos tamaños, esto indicaría que los módulos no son uniformes en cuanto a tamaño y forma.

Aunque Houk (1997) describe que los ganglios basales son detectores de contexto, la idea primaria es que los módulos cerebelosos por sí mismos permiten detectar el contexto. Un sistema determinado puede detectar en algún momento el contexto es decir, en que momento y bajo que condiciones se debe transmitir la información. Esto implicaría el estado del organismo, lo conveniente de una acción, el futuro cercano o la planeación, por lo que sugiere que el cerebelo es capaz de analizar también el contexto.

Los módulos cerebelosos deben tener una gran relevancia funcional desde el punto de vista evolutivo, ya que los lóbulos frontales se expandieron junto con las regiones laterales y el núcleo

dentado del cerebelo. Por lo que es seguro que esté participando en procesos conductuales complejos tales como el lenguaje, la planeación, la anticipación, etc. Una propuesta de cómo estaría participando el cerebelo en tales procesos es que respondería o participaría en intervalos de tiempo principalmente cortos para la ejecución de ciertas acciones. Por ejemplo, el cerebelo participaría de forma notoria en la fluidez verbal, en el ritmo, etc. (Ivry, 1997) Por otro lado, desde el punto de vista fisiológico se propone que en parte dicha temporización dependería del tiempo de retardo de conducción de señales nerviosas en las fibras paralelas (López, 2000).

CAPÍTULO 3. MECANISMOS DE PLASTICIDAD EN EL SISTEMA NERVIOSO Y EN EL SISTEMA CEREBELOSO

3.1. Plasticidad en el Sistema Nervioso.

Los mecanismos de la plasticidad neuronal son universales. En la escala filogenética de las especies animales, mecanismos basados en patrones de activación y eventos moleculares similares o idénticos participan tanto en la construcción del sistema nervioso durante el desarrollo embrionario, como en su reconstrucción durante la vida postnatal.

Esta reconstrucción puede darse por medio de sutiles modificaciones funcionales, por ejemplo, en el aprendizaje, o mediante procesos de crecimiento axonal, dendrítico y la formación de nuevas sinapsis en respuesta a lesiones.

En los adultos la plasticidad cerebral es menor comparada con la de los niños, sin embargo, los cambios plásticos ocurren a cualquier edad y las ganancias funcionales continúan por años después de una lesión.

El conocimiento de las bases neurológicas funcionales y disfuncionales facilita la comprensión del daño neuronal, lo cual ha hecho posible desarrollar nuevas tecnologías y procedimientos efectivos de rehabilitación (en Aguilar, 2003).

3. 1. 1. Antecedentes históricos del concepto de Plasticidad.

El concepto de plasticidad sináptica se ha desarrollado principalmente en estudios relacionados con la memoria y el aprendizaje. Los cambios de duración variable en la función sináptica y con origen en estímulos externos que condicionan el aprendizaje son denominados plasticidad neuronal. En este proceso se presentan una serie de etapas: 1. Desencadenamiento del crecimiento axónico y diferenciación de nuevos botones presinápticos. 2. Establecimiento de nuevos contactos. 3. Maduración de estas sinapsis.

A través de la historia se han formulado varias hipótesis para explicar este fenómeno, las mejor fundamentadas son aquellas que involucran cambios plásticos y cambios dinámicos. Por

ejemplo, Lorente de No (1938) sostuvo la idea de que los circuitos reverberantes mantienen actividad neuronal sostenida por impulsos en una cadena cerrada (citado por Aguilar, 2003), idea seguida por Hebb (1949), quien agregó que esta actividad reverberante podría dar lugar a los cambios neuronales que llevan la memoria a largo plazo y sugirió las condiciones que podrían ser necesarias para producir en las sinapsis cambios que explicaran el desarrollo del sistema nervioso y el aprendizaje. Propuso que si una sinapsis está activa aproximadamente al mismo tiempo que se halla también activa la neurona postsináptica, esta sinapsis quedará reforzada.

Más adelante, Segovia y Guillamón (2002) mencionaron que la plasticidad neural es la propiedad de las células nerviosas de reorganizar sus conexiones sinápticas y modificar los mecanismos bioquímicos y fisiológicos implicados en su comunicación con otras células como respuesta a factores ontogenéticos, de acción del medio ambiente, por mecanismos compensatorios postraumáticos y factores dependientes de la filogenia y la evolución del Sistema Nervioso.

En los últimos años, dentro de los procesos plásticos y los fenómenos de aprendizaje a nivel sináptico se han incluido la facilitación, la potenciación, la depresión sináptica, habituación, deshabituación, sensibilización y las formas asociativas complejas como el condicionamiento clásico y el condicionamiento instrumental.

La Organización Mundial de la Salud (1982) define el término neuroplasticidad como la capacidad de las células del sistema nervioso para regenerarse anatómica y funcionalmente, después de estar sujetas a influencias patológicas ambientales o del desarrollo, incluyendo traumatismos y enfermedades (en Aguilar, 2003).

3. 1. 2. Características neurofisiológicas de la Plasticidad.

Plasticidad sináptica. Las sinapsis son especializaciones anatómicas y funcionales mediante las cuales la información es transferida de una neurona a otra. Las características funcionales de estas estructuras y los mecanismos de suma espacial y temporal que realizan las neuronas postsinápticas son la base de propiedades integradoras del sistema nervioso.

La importancia de las sinapsis en los procesos de almacenamiento de información se ha postulado desde la época de Ramón y Cajal y más recientemente en los trabajos de Hebb y Matthies (Hebb, 1949; Matthies, 1988). Estos modelos “conectivistas” de la memoria predicen cambios en la eficacia de la transmisión sináptica, en los circuitos implicados en la adquisición de nuevos contenidos de memoria. Atribuyen, por lo tanto, propiedades plásticas a las sinapsis y rompen con los conceptos primitivos que consideraban a las sinapsis inmutables en sus propiedades funcionales, como puntos de soldadura entre los componentes de un circuito eléctrico.

La LTP como mecanismo de plasticidad. Las capacidades plásticas de las conexiones sinápticas pueden expresarse de formas diversas por su duración y por los mecanismos implicados. Existen mecanismos que conducen a cambios transitorios, del orden de milisegundos a minutos, de la eficacia sináptica. La facilitación o inhibición de pulsos pareados y la llamada potenciación postetánica son ejemplos de estas formas de plasticidad que parecen depender de la acumulación de Ca^{2+} residual en la terminal presináptica (Kamiya y Zucker, 1994).

Sin embargo, existen formas mucho más duraderas de plasticidad sináptica. En 1973, se publicaron dos artículos simultáneamente en el *Journal of Physiology* (Londres), en los que se describía un fenómeno de modificación a largo plazo de la eficacia de la transmisión sináptica (Bliss y Gardner-Medwin, 1973; Bliss y Lomo, 1973). Este fenómeno se ha llamado potenciación a largo plazo (LTP, del inglés Long-Term Potentiation) y se considera como el mejor modelo de cambio funcional en la conectividad sináptica dependiente de la actividad. Desde su descubrimiento se le vinculó a los procesos de memoria, aunque en la actualidad se propone también como un mecanismo importante en la maduración funcional de las sinapsis y en los procesos de remodelación que conducen a la recuperación de funciones perdidas como consecuencia de lesiones o trastornos degenerativos.

Las primeras investigaciones sobre LTP fueron llevadas a cabo en el hipocampo, en el procedimiento típico, se coloca un electrodo de estimulación en los axones que proyectan a la circunvolución dentada y un electrodo de registro en la circunvolución dentada, cerca de las neuronas granulosas. Primero se administra un único pulso de estimulación eléctrica a la vía

perforante y se registra la población de potenciales excitatorios postsinápticos (PEPs) de la circunvolución dentada. La amplitud de la primera población de PEPs indica la fuerza de las conexiones sinápticas antes de la inducción de la potenciación a largo plazo. La potenciación a largo plazo puede inducirse estimulando los axones de la vía perforante con una secuencia de unos cien pulsos de estimulación eléctrica. Las pruebas de que ha tenido lugar la potenciación a largo plazo se obtienen administrando de manera periódica pulsos individuales a la vía perforante y registrando la respuesta de la circunvolución dentada. Si la respuesta es mayor que antes de la administración de estimulación de alta frecuencia, es que se ha producido potenciación a largo plazo (Lomo, 1966 en Kandel y cols., 2001).

La potenciación a largo plazo requiere de un tipo de efecto aditivo, es decir, la administración de una alta frecuencia de pulsos en una sola salva producirá LTP, mientras que la administración del mismo número de pulsos a baja frecuencia no. Varios experimentos han demostrado que hay un fortalecimiento sináptico cuando las moléculas del neurotransmisor se unen a los receptores postsinápticos de una espina dendrítica que ya está despolarizada. La LTP depende de la activación de las sinapsis y de la despolarización de la neurona postsináptica. La explicación de este fenómeno radica en las características de un tipo especial de receptor. Como sabemos, el neurotransmisor excitatorio más importante del cerebro es el ácido glutámico o glutamato, y sus efectos postsinápticos están mediados por varios tipos diferentes de receptores. Uno de ellos, el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato), desempeña un papel crítico en la LTP. El receptor NMDA se halla en la formación hipocámpal, especialmente en el campo CA1, controla un canal iónico de calcio, sin embargo, este canal normalmente está bloqueado por el ion magnesio, el cual impide que los iones de calcio entren en la neurona, incluso aunque el receptor sea estimulado por el glutamato. Pero si la membrana postsináptica está despolarizada, el Mg^{++} deja de bloquear el canal y este queda libre para dejar pasar iones de calcio. Así, estos iones entran a la célula a través de los canales controlados por los receptores NMDA sólo cuando el glutamato está presente y cuando la membrana postsináptica ya está despolarizada. Aunque la activación de los receptores NMDA es necesaria para la LTP, la transmisión en las sinapsis potenciadas involucra receptores no-MDA (principalmente receptores AMPA) (Michaelis, 1998; Ozawa y cols., 1998)

La plasticidad sináptica a largo plazo puede también expresarse en una disminución de la eficacia de la transmisión. Si el cambio se produce en una población previamente potenciada, suele llamársele depresión a largo plazo (LTD, del inglés Long-Term Depresión). La LTP y la LTD pueden ocurrir en las mismas sinapsis dependiendo de la frecuencia de estimulación utilizada. Frecuencias bajas, entre 1 y 5 Hz conducen a LTD, mientras que frecuencias mayores de 25 Hz producen LTP (Coussens y Teyler, 1996). En ambos casos se ha probado la participación de receptores de tipo NMDA (Malenka y Nicoll, 1993) y corrientes de Ca^{2+} a la terminal postsináptica (Bear y Malenka, 1994).

Cambios morfológicos y LTP. Existen evidencias de que especialmente en fases tardías (>8 horas), pueden aparecer cambios detectables en la morfología de las sinapsis que podrían estar implicadas en la LTP, observándose un proceso de proliferación sináptica local. El incremento de espinas dendríticas cortas y gruesas después de la potenciación podría ser expresión de este fenómeno (Rusakov y cols., 1997).

Puede lograrse una mayor eficacia sináptica mediante:

1. El aumento de la cantidad de neurotransmisor liberado por la terminal presináptica.
2. El aumento de la afinidad de los receptores postsinápticos por el neurotransmisor.
3. El aumento de la densidad de los receptores postsinápticos.

3.2. Plasticidad del Sistema Cerebeloso.

A principios de los años 70 David Marr y James Albus señalaron de forma independiente que el cerebelo participa en tareas de aprendizaje motor. Propusieron que la información transmitida por la fibra trepadora a las neuronas de Purkinje modifica la respuesta de éstas a la información transmitida por las fibras musgosas durante un periodo prolongado. La fibra trepadora debilita la sinapsis entre la fibra paralela y la célula de Purkinje en un proceso de LTD.

La modificación de la intensidad de ciertas sinapsis entre fibras paralelas y células de Purkinje seleccionaría células específicas para programar o corregir movimientos del ojo o de los miembros. Durante un movimiento, las fibras trepadoras proporcionarían una señal de error que

deprimiría las fibras paralelas que estuvieron activas al mismo tiempo y permitiría la formación de movimientos “correctos”. Con movimientos sucesivos, los efectos de la información de la fibra paralela asociados a una orden central defectuosa serían suprimidos progresivamente y con el tiempo surgiría un patrón de actividad más apropiado (en Kandel y cols., 2001).

Para ejemplificar la participación del cerebelo en el aprendizaje Masao Ito y cols. utilizaron el reflejo vestibuloocular, que es una respuesta coordinada que mantiene a los ojos sobre un objetivo fijo cuando se gira la cabeza. En este reflejo de corta latencia, el movimiento de la cabeza en una dirección es detectado por el laberinto vestibular, que inicia movimientos del ojo en la dirección opuesta al giro de la cabeza, con el fin de mantener la imagen en la misma posición en la retina. El experimento consiste en colocar lentes prismáticos (en animales o humanos) los cuales invierten los campos visuales izquierdo y derecho, el reflejo vestibuloocular se adapta mal al principio porque acentúa el movimiento del campo visual sobre la retina en vez de estabilizarlo, sin embargo una vez que se han llevado los lentes de forma continua, la dirección del reflejo se reduce progresivamente y acaba por invertir su dirección. Esta adaptación puede ser interrumpida mediante la lesión del vestibulocerebelo en animales de experimentación.

El control de los movimientos de las extremidades también se adapta cuando una persona lleva prismas durante un periodo prolongado. Un ejemplo de lo anterior es el llamado ajuste de la coordinación entre ojo y mano en el lanzamiento de dardos, cuando se llevan prismas que cambian la dirección de la luz hacia un lado, el primer dardo enviado en la dirección de la mirada falla, y se va exigiendo a las personas a desviar su mirada hacia el lado opuesto si quiere apuntar a la diana y dar en el blanco, de forma gradual los sujetos aciertan en el blanco al desviar la mirada. Los pacientes con lesiones de la corteza cerebelosa o de la oliva inferior tienen grandes dificultades para adaptarse o son incapaces de realizar la tarea (Kandel y cols., 2001).

Boyden, Katoh, y Raymond (2004) propusieron que el aprendizaje motor no está mediado solo por un mecanismo de plasticidad en el cerebelo, como es el caso de la depresión a largo plazo de las fibras paralelas sobre las células de Purkinje, sino que para comportamientos simples tales como el reflejo vestibulo-ocular, hay múltiples mecanismos de plasticidad que contribuyen con el aprendizaje dependiente del sistema cerebeloso. Además de que estos

mecanismos de plasticidad pueden proporcionar la flexibilidad requerida para almacenar memorias en diferentes escalas de tiempo, para regular la dinámica del movimiento y para permitir cambios en la amplitud del movimiento.

Tomando en cuenta la organización topográfica compleja (que fue descrita anteriormente) entre la corteza sensoriomotora y los hemisferios cerebelosos, Kaas y cols. (1983) encontraron que la organización de los mapas sensoriales puede ser modificada durante el desarrollo e inclusive en adultos tras diversas manipulaciones. Estos trabajos involucran los mapas sensoriales corticales y cerebelosos topográficamente organizados. En los mapas topográficos sensoriales, la reorganización generalmente conserva al menos la topografía básica del mapa original a través de una expansión aparente de la representación de las partes del cuerpo que son central y periféricamente adyacentes a la estructura denervada.

En 1993, Gonzalez y cols. trataron de determinar si los mapas somatosensoriales fracturados encontrados en la capa de células granulosas de los hemisferios laterales de la corteza cerebelosa de la rata son capaces de reorganizarse después de lesiones periféricas. Lesionaron la rama infraorbital del nervio trigémino de la rata, el cual inerva el labio superior que está representado dentro de Crus II, las lesiones se realizaron en varias etapas del desarrollo postnatal entre los días 1 y 30. La organización fue examinada hasta los 2 o 3 meses después de la denervación y se observó una reorganización de las proyecciones táctiles, es decir que el labio superior denervado fue reemplazado por la representación de los incisivos superiores, algunas zonas de proyección incrementaron y se preservó la somatotopía fracturada dentro de las regiones denervadas.

Estudios realizados por Bower y cols. (1981) han mostrado que la microestimulación en módulos específicos de corteza sensoriomotora producen respuestas excitatorias de corta latencia (4-6 ms.) en módulos de proyección somatosensorial homóloga en corteza cerebelosa de la rata (ver capítulo 2.1.4). Considerando esta relación funcional puntiforme cortico-cerebelosa, Salgado y Ramírez (2004) mostraron que existe plasticidad intermodular en el sistema cortico-cerebeloso utilizando el modelo de potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés), encontrando un aumento del 40% en la amplitud de la respuesta somatosensorial en los módulos homólogos del lóbulo paramediano y de la corteza cerebral dada la estimulación de alta

frecuencia administrada previamente en la corteza cerebral. A su vez, en un proyecto piloto realizado por Ramírez y cols. (2006) se observó que la exposición a diversos ambientes (empobrecido, neutro y enriquecido) afecta la organización de las proyecciones somatosensoriales hacia lóbulo paramediano y se encontró que las ratas que crecieron en un medio ambiente enriquecido presentaron mayor riqueza y variedad de proyecciones somatosensoriales hacia los hemisferios cerebelosos que las que crecieron en el medio ambiente empobrecido. Lo anterior pudiera tener relación con mecanismos de plasticidad neural incrementada y de mayor versatilidad conductual para los individuos que se desarrollan en un medio enriquecido. Esta mayor riqueza de proyecciones podría facilitar procesamientos asociativos somatosensoriales en la esfera de temporizaciones de acciones rápidas.

También ha sido descrita la plasticidad modular córtico-cerebelosa durante el desarrollo de un foco penicilínico cortical (Ver justificación).

Es necesario mencionar que en estos trabajos tanto originales como de revisión, el concepto de plasticidad se maneja esencialmente en términos de aumento o disminución de la magnitud de las repuestas, sin embargo, no se hace énfasis en que la plasticidad podría ser expresada en términos de cambios en la temporización de las respuestas, inclusive en actividades predictivas.

CAPÍTULO 4. EPILEPSIA EXPERIMENTAL

4.1. Definición de Epilepsia.

Jasper y cols. (1969) mencionaron que la actividad epiléptica o epileptoide se presenta cuando un grupo de neuronas en el sistema nervioso central descargan potenciales de acción anormales, secundarios a una despolarización repetitiva y de alta frecuencia que interfiere con el patrón temporo-espacial finamente organizado característico de la actividad integrativa normal del cerebro.

A su vez, Rubio-Donadieu (1989) menciona que la epilepsia es un síndrome que puede presentarse en un gran número de padecimientos del Sistema Nervioso, y se define como alteraciones paroxísticas de la función cerebral, recurrentes y autosostenidas, caracterizadas por la descarga excesiva de las neuronas del sistema nervioso central. Una de las características clínicas más importante de la epilepsia es la variabilidad de sus manifestaciones según el sitio de descarga, así como lo impredecible de su presentación y reaparición con periodos asintomáticos que pueden durar minutos, días, meses o años. Una crisis epiléptica, causada por una descarga anormal puede producirse por varios factores como: tumores, golpes, algunas infecciones, estados tóxicos por fármacos, predisposiciones genéticas, etc.

4.2. Modelos experimentales de Epilepsia.

La limitación natural que existe al intentar estudiar la epilepsia en humanos mediante técnicas invasivas o ensayos farmacológicos ha creado la necesidad de buscar modelos experimentales que se asemejen a la epilepsia humana.

Un modelo experimental se puede clasificar como modelo de epilepsia, cuando el fenómeno epiléptico se presenta en forma paroxística, de manera espontánea y recurrente (Jasper, Ward y Pope, 1969).

En la actualidad, los modelos de epilepsia más estudiados son: el provocado por la estimulación eléctrica repetitiva y subumbral (kindling) y los inducidos por la aplicación tópica de crema de alumina polvo de cobalto o penicilina en la corteza cerebral. Sin embargo existe

una gran variedad de modelos experimentales en los que es posible inducir, en forma aguda, un número variable de crisis convulsivas apreciables conductual y/o electrofisiológicamente. Dado que estos modelos no son espontáneamente recurrentes, y por tanto no son crónicos, sería más apropiado denominarlos modelos experimentales de crisis epileptiformes (En Solis y Arauz, 1989).

Los modelos experimentales de epilepsia, además de la obvia aplicación clínica y farmacológica, se han utilizado en el estudio de la organización funcional y mecanismos de plasticidad del Sistema Nervioso. Por ejemplo, estos modelos han permitido el estudio de la relación entre la pérdida o muerte neuronal y las crisis epilépticas (Fisher, 1989), así el criterio multidisciplinario para la investigación de los mecanismos básicos de la descarga epiléptica, se puede abordar desde el punto de vista genético, neurofisiológico, neuroquímico, etc., lo que ha permitido la implementación de nuevos modelos de crisis convulsivas.

4.3. Foco epileptógeno.

La característica definitoria de las crisis parciales (y secundariamente generalizadas) es que la actividad eléctrica anormal se origina en un foco epileptógeno. El foco epileptógeno es un pequeño conjunto de neuronas que desencadenan una excitabilidad potenciada (epileptiforme). La excitabilidad facilitada puede ser consecuencia de diferentes factores como alteraciones de las propiedades celulares o de las conexiones sinápticas.

En el seno de un foco epileptógeno, cada neurona posee una respuesta eléctrica estereotipada y sincronizada denominada desviación depolarizante paroxística (DP). La DP consiste en una despolarización repentina, grande (20-40 mV) y de larga duración (50-200 ms.) que desencadena una salva de potenciales de acción de alta frecuencia en la cúspide de la DP. El DP va seguido de una post-hiperpolarización. El DP y la post-hiperpolarización están configurados por las propiedades intrínsecas de membrana de la neurona (p. e. canales de Na⁺, K⁺ y Ca²⁺ sensibles al voltaje) y las aferencias sinápticas procedentes de neuronas excitatorias (glutamatérgicas) e inhibitorias (GABAérgicas). La fase de despolarización se debe fundamentalmente a la activación de canales excitatorios mediados por glutamato como los

canales-receptores AMPA y NMDA, así como canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje (Ver Kandel y cols., 2001).

Una de las principales características electrofisiológicas del proceso epiléptico es la aparición esporádica de grandes potenciales de campo que se registran en la superficie cortical en forma de espigas u ondas agudas. Como resultado del análisis del registro intracelular, en el sitio donde se aplicó el agente irritante, se han llegado a proponer varias hipótesis explicativas de la epileptogénesis. Una hipótesis plantea que el foco epiléptico está compuesto por células normales que disparan o generan potenciales de acción en forma normal, pero que, debido a un proceso sináptico anormal, se convierten en actividad anormal para otras neuronas, de ahí que se mantenga una actividad convulsiva autosostenida. En otras células del foco epiléptico, aparecen cambios despolarizantes paroxísticos (DPs) que determinan que la célula descargue o genere trenes de potenciales de acción, lo cual hace suponer que dichas células son intrínsecamente anormales, es decir, son células epilépticas (Matsumoto y Ajmone-Marsan, 1964a y b).

Otra característica que muestra la célula del foco epiléptico, es la aparición de una hiperpolarización después de la DP. Esta hiperpolarización puede durar hasta 2 segundos. En 1968, Prince mostró que dicha hiperpolarización representa un potencial postsináptico inhibitorio (PPSI) atribuido a una inhibición recurrente. En la periferia del foco epiléptico, estas hiperpolarizaciones son más acentuadas y muchas de las neuronas generan PPSIs no precedidos por una DP. Esta inhibición alrededor del foco limita la propagación de la descarga.

Se ha postulado que el origen de la DP es una sincronización de la actividad sináptica excitatoria, es decir, pareciera que la DP fuera un potencial postsináptico excitatorio (PPSE) “gigante”.

La secuencia alterna entre un cambio despolarizante paroxístico (DP) y un cambio hiperpolarizante paroxístico (HP) dan como consecuencia:

1. La generación de espigas electroencefalográficas locales en un foco epiléptico.

2. La generación de impulsos que se propagan a otros sitios del cerebro y a los músculos, donde se originan actividades epileptiformes a distancia y contracciones musculares espasmódicas. Cuando los DPs son breves y predominan los HPs se producen espigas electroencefalográficas aisladas llamadas “interictales” carentes de expresión sintomática, excepto cuando ocurren en la corteza motora. Cuando los DPs son prolongados y los HPs breves, se producen espigas electroencefalográficas que dan origen a crisis epileptiformes (En Kandel y cols., 2001).

4.4. Inducción del proceso epiléptico por aplicación tópica de penicilina.

La aplicación de sustancias irritantes sobre la corteza cerebral tiene la ventaja de que el proceso epiléptico se induce en una zona restringida del sistema nervioso. Generalmente, la aplicación del agente epileptogénico produce actividad paroxística en forma aguda y el grado de severidad depende de la cantidad de sustancia que se aplique. Frecuentemente se utilizan animales en preparación aguda, anestesiados e inmovilizados que requieren cuidados especiales, como la constante vigilancia de la presión arterial y la temperatura, un aspecto muy importante es que el animal no experimente alguna sensación dolorosa.

La aplicación local de penicilina es quizá el modelo que más se ha utilizado para inducir el proceso epiléptico agudo. En 1945, Waiker y Johnson fueron los primeros en comunicar los efectos convulsivantes de la penicilina, porque durante un procedimiento quirúrgico la aplicaron directamente al cerebro para evitar posibles infecciones. A partir de entonces, el uso de esta sustancia para producir cambios en la excitabilidad neuronal se convirtió en un importante método para el estudio de la epilepsia experimental. El llamado foco penicilínico ha permitido analizar la actividad eléctrica mediante el registro extracelular e intracelular. La manera de producir un foco penicilínico consiste en aplicar directamente la penicilina sobre la corteza cerebral, ya sea con una microjeringa o bien empapando un fragmento de Gelfoam. Una dosis de 1000 a 5000 unidades produce espigas penicilínicas (una cada 2 segundos) con características estables de duración y amplitud, las cuales aparecen con una latencia de 30 a 60 segundos después de la aplicación y se mantiene por un lapso de 12 a 24 horas. Posteriormente, la aparición de paroxismos es menos frecuente y termina por desaparecer.

Matsumoto y Ajmón-Marsan (1964a) han descrito a su vez que durante una espiga penicilínica se activan sincrónicamente y con descargas de alta frecuencia de potenciales de acción las neuronas directamente implicadas, además se produce una fuerte inhibición en la población periférica al foco.

El modelo de penicilina ha sido una preparación útil para el estudio de la correlación intracelular de descargas epileptiformes (Matsumoto y Ajmón-Marsan, 1964; Prince, 1968; Yamamoto, 1972) con los cambios iónicos en la región del foco epileptoide (Fisher y cols., 1976) y para estudiar los mecanismos utilizados por el cerebro para limitar la generalización de la actividad eléctrica anormal (Prince y Wilder, 1967; Yamauchi, et-al., 1989; en Rivera, 1996).

Aunque la acción convulsiva de la penicilina se ha establecido en numerosas publicaciones, los mecanismos básicos de su acción son poco claros. Las investigaciones sobre las bases celulares de su efecto convulsivante se han desarrollado en diferentes preparaciones animales, así como en estudios *in vivo* e *in vitro*.

En 1965 experimentos realizados por Prince (1965) sugerían que la acción epileptogénica de la penicilina se debía a la liberación masiva de sustancias transmisoras excitadoras por las terminales presinápticas, conduciendo a una despolarización excesiva y prolongada de la membrana postsináptica. Aún en la actualidad no existe una explicación definitiva del mecanismo epileptogénico de la penicilina, aunque existen bastantes evidencias que sugieren la posibilidad de que la penicilina reduce la transmisión sináptica mediada por GABA (Davenport y cols., 1979), lo anterior se ha observado en neuronas de médula espinal, corteza cerebral de gato y en el hipocampo, en estudios *in vitro*. Además se ha demostrado que este antibiótico bloquea la inhibición postsináptica mediada por GABA en neuronas cultivadas de médula espinal de ratón (Loscher y Frey, 1977), el mecanismo por el cual la penicilina bloquea la acción del GABA, se ha sugerido a nivel del receptor postsináptico GABA_A, ya que existen evidencias de que este compuesto bloquea la apertura del canal receptor (Chow y Mathers, 1986; en Rivera, 1996).

Otro de los mecanismos postulados para la acción de la penicilina sobre el ionóforo del receptor a GABA, es que este fármaco, que es una molécula cargada positivamente a pH fisiológico, interactúa con proteínas cargadas negativamente dentro del canal, y de esta manera, impide la entrada de iones de cloro a través de este. La penicilina, además de bloquear la conductancia al Cl, bloquea también la liberación de GABA, como se observa en estudios en los que se utilizan rebanadas de corteza cerebral. En células cultivadas de médula espinal de ratón, la penicilina bloquea la conductancia al K⁺ dependiente de Ca⁺⁺, así mismo, bloquea los PPSI registrados en rebanadas de hipocampo.

De todo lo anterior se deduce que la penicilina produce descargas de crisis convulsivas interfiriendo en la inhibición mediada por GABA (Ayala, Ling y Vasconcelo, 1970) y por otra parte, podría ser que los receptores inhibidores o excitadores aun no identificados sean más sensibles a la penicilina que los receptores a GABA (Davenport y cols., 1979).

4.5. Epilepsia y plasticidad.

La epilepsia es el ejemplo mejor caracterizado de cómo procesos de plasticidad excesivos pueden afectar la función normal del Sistema Nervioso Central. Las crisis epilépticas provocan muerte neuronal por apoptosis y necrosis que es seguida, en las neuronas que sobreviven, por el desencadenamiento de fenómenos plásticos (Represa y cols., 1993). Se ha observado que, tras crisis epileptógenas en el giro dentado, se produce una extensión y colateralización axonal de las neuronas principales que se expresa por aumentos en la expresión de GAP-43 (Meberg, et-al., 1993) y otros marcadores de crecimiento axonal y dendrítico (Pollard, et.al., 1994). El crecimiento axonal se dirige fundamentalmente al tercio interno del estrato molecular donde se establecen sinapsis excitatorias, que son responsables del estado de hiperexcitabilidad. Como ocurre en otros casos de sinaptogénesis reactiva, también se producen cambios en las dendritas y espinas dendríticas que reciben las colaterales recurrentes (Bundman y Gall, 1994).

Esta misma secuencia de acontecimientos se manifiesta en la región CA1 con idénticos resultados. Procesos de este tipo ocurren desde etapas tempranas del desarrollo postnatal (Qiao y Noebels, 1993) y existen buenas razones para creer que están realmente implicados en la epileptogénesis en humanos (Mathern y cols., 1997).

Por otro lado, los mecanismos que sostienen la potenciación a largo plazo también pueden contribuir a condiciones patológicas como la epilepsia. Por ejemplo, el hipocampo (estructura donde ha sido ampliamente estudiada la LTP) es muy susceptible a la actividad epileptógena y con relativa frecuencia origina crisis epilépticas, en especial crisis parciales complejas. Estas crisis activan los receptores NMDA y refuerzan las conexiones entre las neuronas excitatorias. La potenciación a largo plazo se ha relacionado también con el modelo animal de crisis del lóbulo temporal denominado kindling (McNamara, 1994).

En el presente trabajo se ha retomado la propuesta de que la actividad epileptoide puede desencadenar mecanismos plásticos en las neuronas postsinápticas ya que durante la generación de la actividad epileptoide penicilínica se puede observar actividades locales de alta frecuencia de descarga que remedan a la actividad de alta frecuencia administrada en la LTP.

4.6. Epilepsia y Cerebelo.

Diversos autores proponen que el cerebelo ejerce un efecto modulador durante la actividad epiléptica cortical, sin embargo, no se conoce como participa cada uno de sus componentes anatómicos, así como sus mecanismos de control de las crisis epilépticas originadas en diferentes poblaciones celulares

En humanos se ha podido provocar lesiones específicas de los núcleos ventral anterior y ventrolateral talámicos, los cuales reciben proyecciones anatómicas provenientes del cerebelo, obteniendo disminuciones significativas en la frecuencia de las crisis generalizadas de pacientes epilépticos (Feeney y cols., 1977; Mullan y cols., 1967). Las lesiones del campo H de Forel y probablemente del Pedúnculo Cerebeloso Superior en su trayectoria hacia los núcleos talámicos, también disminuyen la frecuencia de las crisis generalizadas (Jinnai, 1980). Mientras que la estimulación eléctrica de la corteza del lóbulo anterior del cerebelo reduce considerablemente la frecuencia de las características espigas epilépticas observadas en los electroencefalogramas (Cooper, 1976).

La aplicación de penicilina en la corteza motora provoca actividad epiléptica local que se acompaña de un incremento en la frecuencia de despolarización de las células del cerebelo

(Julien, 1974). También la estimulación eléctrica en el vermis del cerebelo es capaz de reducir la actividad de espigas epilépticas provocadas en la corteza motora mediante la aplicación local de penicilina (Hutton, 1972).

Debido a lo anterior se ha propuesto que el cerebelo juega un papel importante de control sobre la actividad anormal mediada por la inhibición gabaérgica que ejercen las células de Purkinje sobre los núcleos profundos del cerebelo y de las acciones desfacilitantes posteriores que provocan indirectamente sobre las regiones epilépticas corticales. Así, Salgado y cols. (1982) utilizaron el modelo de foco penicilínico en la corteza sensoriomotora del gato e hicieron un mapeo de las respuestas a nivel unitario de células de Purkinje en diferentes regiones de la corteza cerebelosa contralateral y observaron que independientemente de la región de registro, las células de Purkinje podían exhibir respuestas de activación o inhibición con relación al desarrollo de una espiga epiléptica interictal. Esto sugiere que la vía de propagación córtico-cerebelosa es discreta de tal forma que una población de neuronas corticales que se activan en un momento dado a nivel del foco epiléptico provocan una activación selectiva de células de Purkinje que tienen mayor relación topográfica. A su vez, una población neuronal cortical que se inhibe como respuesta a la descarga epiléptica, como se observa en la periferia del foco, induciría una respuesta desfacilitante súbita en la población de células Purkinje topográficamente relacionadas. Por esto se propuso que la posible acción de control cerebelo-corteza cerebral tendría una acción inversa: aquellas células de Purkinje que se activaran ejercerían una acción desfacilitante de control sobre aquellas células corticales previamente activadas y topográficamente relacionadas y las células de Purkinje que mostraran desactivación súbita podrían ejercer una acción facilitante hacia la población de células corticales con las que están más relacionadas topográficamente.

CAPÍTULO 5. PROCESOS DE TEMPORIZACIÓN CEREBELOSA

5.1. Temporización cerebelosa y control motor.

Hore y cols. (1991) realizaron registros electromiográficos (EMG) asociados a una serie de movimientos producidos por un paciente con lesión cerebelosa unilateral. Los problemas del paciente estaban restringidos al lado ipsilateral a la lesión, y los registros normales fueron tomados de los movimientos producidos por el mismo paciente al usar los músculos del lado contralateral a la lesión. El registro EMG del lado normal muestra un patrón bifásico, con el músculo antagonista activándose cerca del pico de la actividad agonista. El antagonista provee la fuerza necesaria que permitirá al movimiento cesar al alcanzar el objetivo deseado. Cuando se observa el desempeño del lado lesionado, aquí la activación antagonista está retrasada y presenta fallos al detener el movimiento y el paciente termina siendo hipermétrico, o sea que su movimiento sobrepasa el objetivo. Además se presenta un temblor “de intención” cuando la persona trata de alcanzar el objetivo.

Ivry y Keele (1989) mostraron evidencia de que el cerebelo se encuentra involucrado en la temporización por medio de una tarea motora simple, en la que intervinieron pacientes con diferentes desórdenes neurológicos, lo cuales participaron en una tarea de golpeteo rítmico, en la que se les pedía que golpetearan junto con una serie de tonos generados por computadora. Cuando los tonos finalizaban, se les pedía que continuaran golpeteando y trataran de mantener el ritmo inicial. Encontraron que los pacientes con lesiones cerebelosas mostraron una mayor variación en el ritmo que el grupo control. Sin embargo, en el caso de pacientes con enfermedad de Parkinson, un desorden de los ganglios basales, su ejecución fue similar a la del grupo control.

Las razones por las cuales un individuo puede tener errores de variación en la tarea de golpeteo rítmico pueden ser, por un lado, que un sistema de temporización interno estaba dañado, creando ruido en el proceso de determinar cuando cada respuesta debería iniciar. O puede ser que el temporizador central esté intacto, pero sus comandos sean ejecutados inconsistentemente debido a problemas en el sistema de implementación motora. Wing y Kristofferson (1973) desarrollaron un modelo formal en el cual dividieron la variación observada

en la tarea de golpeteo en dos componentes. Un componente asociado con la variación en los procesos de control centrales, incluyendo el temporizador interno. El segundo componente está asociado con la variación surgida de procesos de implementación.

El modelo mencionado anteriormente fue utilizado por Ivry y cols. (1988) para analizar el desempeño de pacientes con lesiones cerebelosas unilaterales, con la ventaja de que los pacientes podían servir como su propio control comparando el desempeño de la mano del lado lesionado, con el de la mano del lado no lesionado. Para analizar los resultados, los pacientes fueron separados en los que tenían lesiones mediales y los que tenían lesiones laterales. Los resultados mostraron una doble disociación que consiste en que, cuando golpeteaban con la mano ipsilateral a la lesión, el incremento de la variación en pacientes con lesiones laterales fue atribuido al componente central. En contraste, el incremento de la variación en pacientes con lesiones mediales fue atribuido al componente de la implementación. Esta disociación conduce a la propuesta de que el cerebelo lateral juega un papel crítico en el control de la temporización de movimientos periódicos. Esto no excluye la posibilidad de que el cerebelo medial también se encuentre involucrado en la temporización, puesto que su contribución a la coordinación pudiera estar basada en el tiempo pero de forma que anticipe y corrija los movimientos actuales, más que iniciar nuevos comandos motores (Keele y Ivry, 1991).

5.2. Temporización cerebelosa y percepción sensorial.

Algunos estudios han demostrado que un sistema de temporización común era utilizado en tareas de temporización motora y perceptual (Ivry y Hazeltine, 1995). Ivry y Keele (1989) realizaron un trabajo en el cual emplearon una tarea de discriminación de duración simple, que consistía en que, en cada prueba, dos pares de tonos eran presentados. El primer par estaba separado por 400 ms., esto daba un intervalo estándar o de referencia. El segundo par de tonos, formaban un intervalo que podía ser mayor o menor a 400 ms. Los sujetos tenían que hacer una elección forzada a dos alternativas (mayor-menor a 400 ms.). Para la tarea control, una configuración de estimulación similar fue utilizada pero en ésta, la intensidad del segundo par de tonos fue variada. El sujeto juzgaba si el segundo par era más bajo o más alto en volumen que el primer par.

Los resultados mostraron una segunda doble disociación. Solamente los pacientes con lesión cerebelosa mostraron deficiencias en la tarea de discriminación de la duración. Los pacientes con enfermedad de Parkinson fueron tan precisos como los sujetos de control y así sucedió con los pacientes con lesiones corticales. De hecho, el último grupo mostró deficiencias en la tarea de discriminación del volumen tal vez porque algunas de las lesiones se extendían al lóbulo temporal. A pesar de que el interés no está centrado en las bases neurales de la percepción del volumen, el hecho de que el grupo cortical tuvo un desempeño deficiente en esta tarea da mayor peso para decir que el déficit cerebeloso en la tarea de discriminación de la duración refleja un déficit específico en la percepción del tiempo.

Los pacientes con lesiones cerebelosas también han mostrado deficiencias en la habilidad para juzgar la velocidad de un estímulo visual en movimiento (Ivry y Diener, 1991). En estos estudios los pacientes veían imágenes de una serie de puntos que se van moviendo a través de la pantalla. Cuando un punto llegaba al extremo de un lado de la pantalla, un nuevo punto aparecía al otro extremo, configuración que fue adoptada para minimizar los movimientos oculares. Se les pidió a los sujetos que juzgaran en cual de las dos pantallas sucesivas los puntos se movían más rápido. La tarea control utilizaba un procedimiento similar pero en esta, la localización de los puntos fue ajustada en el plano vertical y el juicio perceptual estaba basado en la posición. Los pacientes fallaron significativamente sólo en la tarea de velocidad. Estos resultados han sido replicados en otros laboratorios (Nawrot y Rizzo, 1995) y fueron encontradas deficiencias similares en la percepción de la velocidad utilizando estímulos somatosensoriales (Grill y cols., 1994).

5.3. Temporización cerebelosa y aprendizaje sensoriomotor.

A mediados de los 80's se demostró que el cerebelo juega un papel crítico en el condicionamiento parpebral. En el paradigma de condicionamiento parpebral estándar, se utiliza un tono como estímulo condicionado y precede a un soplo hacia el ojo por un intervalo fijo de 400 ms. Aunque el animal emitirá una respuesta incondicionada al soplo, después de cierto tiempo, el animal mostrará una respuesta condicionada al tono en anticipación al soplo.

Algunos estudios han demostrado que los animales con lesiones cerebelosas tienen dificultades para aprender la respuesta condicionada. Más aun, las respuestas aprendidas pueden extinguirse después de una lesión cerebelosa. La deficiencia no parece ser un problema motor en el cual el mismo animal continúa produciendo la respuesta incondicionada (Thompson, 1990 y Yeo, 1991).

Se han reportado resultados similares en humanos. Pacientes con lesiones cerebelosas bilaterales mostraron una severa deficiencia en el condicionamiento parpebral (Topka y cols., 1993). Los pacientes con lesiones unilaterales están severamente dañados en el lado ipsilateral a la lesión (Woodruff-Pak y cols., 1996).

Gran parte de la investigación con este paradigma se ha enfocado en identificar la circuitería cerebral que es crítica para esta forma simple de aprendizaje. El interés en este fenómeno está centrado en las características computacionales del condicionamiento parpebral. Un aspecto crítico es la necesidad de una representación precisa del intervalo temporal entre el estímulo condicionado y el incondicionado. El animal aprende a realizar una respuesta condicionada anticipatoria y el hecho de que la respuesta sea anticipatoria es lo que la hace adaptativa: Al parpadear antes del soplo, el animal es capaz de atenuar las consecuencias aversivas del soplo. Por lo tanto es muy importante que el condicionamiento parpebral sea temporizado apropiadamente. El animal no debería parpadear demasiado pronto o el parpadeo puede finalizar antes de que el soplo sea emitido. El paradigma establece que el animal aprende no sólo a asociar los dos estímulos, sino que aprende la relación temporal precisa entre el tono y el soplo (Kehoc y cols., 1993). Debido a que cualquier tipo de condicionamiento podría conllevar algún proceso de predicción, este proceso de predicción podría ser extrapolable a una gran cantidad de acciones.

5.4. Conceptualización del Sistema de Temporización Cerebelosa.

La hipótesis temporizadora da una descripción general de la función cerebelosa especificando un papel computacional que no está limitado al control motor, sino que también puede considerar las deficiencias perceptuales y de aprendizaje asociadas con lesiones cerebelosas.

Cuando se toma al sistema de temporización como un tipo de reloj, la inclinación consiste en pensar en procesos oscilatorios parecidos a los de un marcapasos. Además de que muchos de los modelos de sistemas internos de temporización están centrados en un sistema de cronometraje en el cual las entradas de un oscilador endógeno son almacenadas en un mecanismo de conteo. Algunos modelos incluyen también procesos de memoria y decisión, además de un proceso que puede controlar si las entradas periódicas del reloj son almacenadas (Giboon y Church, 1990).

Un modelo descrito por Buonamano y Mauk (1994) introduce la noción de temporizadores múltiples, pero con una representación distribuida formada en función a las demandas temporales de una tarea en particular. Este modelo motivó una serie de estudios que involucran la tarea de golpeteo repetitivo con los movimientos de ambas manos (Helmuth y Ivry, 1996). En estos estudios, cada paciente cerebeloso sirvió como su propio control, el desempeño del golpeteo fue comparado entre las pruebas en las cuales los pacientes utilizaban su mano contralateral a la lesión y las pruebas con la mano ipsilateral a la lesión. En los pacientes con lesiones laterales se encontró una mayor variación en el lado lesionado. Esto sugiere que existen al menos dos relojes: uno dañado en el lado lesionado y uno intacto en el lado normal.

Recientemente, la noción de temporizadores múltiples ha sido explorada con una variante de la tarea de golpeteo repetitivo. Franz y cols. (1996b) examinaron lo que sucedería cuando los pacientes con lesiones unilaterales hemisféricas golpeteaban con ambas manos simultáneamente. En la condición de lesión unilateral, los resultados originales fueron replicados. La variación fue alta cuando golpetearon con la mano ipsilateral a la lesión. Sin embargo, esta diferencia desapareció en la condición bimanual (cuando golpeteaban con ambas manos simultáneamente). Ahora, el desempeño de las dos manos fue consistente e incluso el golpeteo de la mano dañada fue mejor. Resultó desconcertante cómo interpretar estos resultados, una posibilidad era que el paciente tenía un buen temporizador provisto por una señal más sobresaliente y de esta manera dominó su desempeño.

Sin embargo, esta posición fue abandonada cuando el experimento se repitió con sujetos sanos (Helmuth y Ivry, 1996), en la cual participaron treinta estudiantes diestros, donde se les

pidió que golpetearan con su mano derecha, su mano izquierda, y con ambas manos. Se encontró que los resultados de los sujetos mostraron mayor consistencia cuando golpetearon con su mano dominante. Este efecto estaba ligado a la alta variación de implementación en su mano no dominante. En segundo lugar, la variación en la temporización se redujo cuando los sujetos golpeteaban con ambas manos al mismo tiempo, esto quiere decir que el desempeño de cada mano fue más consistente cuando las dos manos se movían juntas.

Estos resultados argumentan en contra de la hipótesis de que el desempeño está determinado por un temporizador simple en el golpeteo bimanual, si este fuera el caso, no se esperaría una mejora para ambas manos en los sujetos control. De acuerdo con estos resultados, Helmuth y Ivry (1996) consideraron un modelo alternativo de conteo para la ventaja bimanual, este modelo se centra en una hipótesis simple de conteo intuitivo. Postularon la existencia de dos relojes o temporizadores independientes durante los movimientos bimanuales: uno asociado con movimientos de la mano derecha y otro asociado con los movimientos de la mano izquierda. De esta manera, no existiría un temporizador simple en los movimientos bimanuales, sino que dos relojes o temporizadores separados son integrados por una coacción en términos de “cuando” sea implementado el comando motor central.

Por otro lado, en sujetos normales fue encontrada una reducción en la variación cuando los sujetos hacían movimientos simultáneos con los dedos y con los pies sin tener en cuenta si las dos extremidades estaban del mismo o de diferente lado del cuerpo. Este efecto está de acuerdo con la noción de que el cerebelo podría conceptualizarse como un arreglo de relojes o temporizadores infinitesimales. En este sentido, la temporización reflejaría una computación general y única de la capacidad del cerebelo. Esta capacidad podría utilizarse cuando una tarea requiere de la función temporizadora del cerebelo pero los elementos cerebrales que estarían activados variarían de tarea en tarea.

Se dice que el cerebelo sólo es capaz de representar intervalos (o de predecir eventos) en escalas de tiempo relativamente cortas, por lo cual serían necesarios diferentes sistemas temporizadores para representar intervalos más largos. El sistema de temporización cerebelosa

estaría vinculado con sistemas neurales que proveen las funciones de memoria contadora necesaria para encadenar un intervalo largo de series de intervalos cortos (Helmuth y Ivry, 1997).

5.5. Técnicas de Neuroimagen y Temporización Cerebelosa.

La idea de que existen temporizadores múltiples tiene otras implicaciones que van más allá de dar una caracterización del sistema de temporización cerebeloso. Esto también puede aventajar la perspectiva de la evidencia reciente de las técnicas de neuroimagen funcional que cuestionan el papel del cerebelo en la cognición. En esos estudios, se observa que el cerebelo se encuentra activado aún cuando la tarea control y la experimental son similares en términos de sus requerimientos motores (Jenkins y cols., 1994; Petersen y cols., 1988 y Raichle y cols., 1994).

En la literatura, los experimentos demostraron un papel del cerebelo en la cognición contraponiendo las tareas experimentales y controles en términos del número de respuestas alternativas. Petersen y cols. (1988) llevaron a cabo un estudio de lenguaje elemental en el cual, en la condición de control se presentaba un sustantivo concreto simple y el sujeto simplemente leía la palabra, por esta razón solo había una posible respuesta simple. En la condición experimental, los sujetos tenían que nombrar un verbo que estuviera asociado semánticamente al estímulo. Se esperaba que hubiera muchas respuestas posibles, al menos en la primera prueba. Por ejemplo la palabra estímulo fue “manzana” y las posibles respuestas en la condición podrían ser “comer”, “pelar”, “lanzar”. El hecho de que el cerebelo estuvo más activo en la condición experimental pudo demostrar el papel cognitivo del cerebelo. Una alternativa puramente motora podría ser que la activación cerebelosa reflejaría la preparación de todas las respuestas posibles. De acuerdo a esta lógica, el incremento de activación en la condición experimental resulta de que hay más respuestas potenciales y que el cerebelo realizaría la preparación para cada una de ellas.

Otra opción es que el cerebelo prepare los patrones temporales de los movimientos asociados con todas las posibles respuestas. La idea de que cada respuesta requiere de activación cerebelosa individual va de acuerdo con la hipótesis de Helmuth y Ivry (1996) referente a los movimientos bimanuales en la cual, los autores propusieron que temporizadores o relojes independientes eran utilizados por cada efector, aún cuando se producían movimientos sincronizados.

Puede verse al cerebelo como un sistema de temporización interno que no sólo regula la temporización de eventos musculares, también se utiliza si es necesaria una representación precisa de la información temporal. Esta demanda computacional puede producirse en la percepción y el aprendizaje, y el cerebelo está implicado en esas tareas no motoras. Así, las funciones cerebelosas se han generalizado debido a que esas tareas utilizan su capacidad de temporización (Ivry, 1993).

CAPÍTULO 6. ACTIVIDAD PREDICTIVA CEREBELOSA

Miall (1998) ha llegado a la conclusión de que el cerebelo proporciona información predictiva de movimientos intencionados. Esa predicción cerebelosa puede utilizarse para controlar movimientos guiados sensorialmente y también puede estar involucrada en el control de movimientos coordinados. Una manifestación de control motor predictivo puede ser cuando tratamos de cazar una pelota en movimiento, el cambio de posición del objetivo se predice y la mano será guiada a su futura posición. Aun en tareas aparentemente simples, como la de tomar una taza de café, la predicción de acciones motoras es utilizada para controlar el movimiento intencionado. En un principio, la retroalimentación negativa reduciría el error de posición entre la mano y la taza, pero este proceso podría resultar lento, por lo tanto el movimiento hacia la taza podría estar preprogramado y sería ejecutado sin retroalimentación del brazo o los ojos durante el alcance, pero después de servir varias tazas de café, esta estrategia de predicción no es efectiva y entonces se incorporaría alguna retroalimentación dentro del proceso de control.

Se ha argumentado que el cerebelo provee estimaciones predictivas basadas en copias eferentes de comandos motores (Miall y cols., 1993). Bajo esta hipótesis, el cerebelo actúa como un “modelo predictivo” (Jordan, 1994) al imitar la respuesta causal futura de los efectores motores hacia el comando motor. Esta salida es una predicción sensorial, una señal estimada del resultado del movimiento, por ejemplo, las consecuencias sensoriales de los comandos motores. Esos estimados sensoriales no son equivalentes a copias eferentes, puesto que las copias eferentes codifican comandos motores, como en el caso de las fuerzas musculares intencionadas y no el resultado del comando sobre el efector como en el caso del movimiento de la mano. El cerebelo, tomado como un modelo predictivo requiere de entradas sensoriales para actualizar su conocimiento del estado actual del sistema motor, una copia eferente de los comandos motores los cuales son enviados hacia el sistema motor y un mecanismo de aprendizaje para asegurar que el modelo predictivo refleje exactamente el comportamiento del sistema motor y se adapte a esos cambios durante diferentes escalas de tiempo (que van desde milisegundos, minutos y hasta horas). La hipótesis del “Predictor Smith” (Miall y cols., 1993) permite al sistema de control motor incorporar señales de control de retroalimentación y de “feedforward”: estos dan una señal predictiva que puede ser utilizada para actualizar los comandos motores de la intención de

la acción, pero también proveen una señal que es programada para sincronizar y eliminar la retroalimentación real esperada del movimiento (la señal de referencia).

Al controlar el movimiento del brazo hacia la taza, las predicciones internas basadas en un modelo predictivo pueden tener componentes vitales de coordinación entre el pulgar y los demás dedos, la mano y el ojo, o el brazo y el tronco (Wolpert y Miall, 1996). Los dedos se abren y alcanzan una máxima apertura justo antes de que la mano llegue a la taza y los dedos ya están cerrándose sobre la taza cuando la mano detiene el movimiento hacia delante (Paulignan y cols., 1990). Cuando la taza es levantada de la mesa, la fuerza de agarre generada entre los dedos y el pulgar se esta modulando sincrónicamente para compensar las fuerzas de carga incrementadas (Johansson y Westling, 1984). Finalmente, los ojos siguen el movimiento de la taza cuando se aproxima hacia la cara, y así el objetivo para el sistema oculomotor es proporcionado por el resultado del movimiento del brazo. En esta situación o cuando localizamos un objetivo externo pero predecible (Barnes y Asselman, 1992), el seguimiento ocular es más rápido que cuando localizamos objetivos al azar. De la misma manera, se puede alargar la mano para agarrar algo o localizar objetivos de mejor manera si los ojos también localizan el mismo objetivo (Abrams y cols., 1990; Miall y cols., 1995) implicando la comunicación de los centros oculomotores hacia el sistema de control manual. Para estos componentes sincronizados y coordinados del movimiento, los efectores no pueden reaccionar a señales retroalimentadoras, pero podrían estar utilizando información predictiva del proceso de “feedforward”. Los comandos de salida podrían estar basados en el estado actual y futuro de cada efector, y así la coordinación de comportamientos complejos también es dependiente del control predictivo y se podría sugerir que el cerebelo está involucrado en este proceso.

Los pacientes con lesiones cerebelosas muestran interacciones anormales entre los movimientos sacádicos y velocidad de la mano. Por otro lado, las latencias oculares incrementaron después de daño cerebeloso en el movimiento coordinado del ojo y la mano (Brown y cols., 1993; Van Donkelaar y Lee, 1994). La coordinación interarticular está afectada por el daño cerebeloso (Thach y cols., 1992) y la relación entre la fuerza de agarre y carga está perdida (Muller y Dichgans, 1994). El cerebelo también puede tener un papel en la coordinación

entre extremidades y Thach y cols. (1992) han recalcado las deficiencias en el control del cuerpo entero.

El cerebelo actualizaría comandos oculomotores basándose en comandos eferentes de la mano, antes de que esos comandos motores sean mandados hacia el núcleo oculomotor. Esta hipótesis se acerca a la idea del cerebelo como un “modelo inverso” (Shidara y cols., 1993; Jordan, 1994) y esto sería análogo al modelo de coordinación propuesto por Thach y cols. (1992) y Houk y cols. (1993), en el cual, una opción consistiría en una traducción directa de copias eferentes de comandos del brazo para ajustar la fuerza de agarre o las señales de búsqueda ocular, pero esta planeación para generalizar todos los movimientos del brazo, podría implicar una gran complejidad de la función de planeación.

Otra opción sería que una estructura única actúa como un eje coordinador, recibiendo de cada área de control motor y retransmitiendo hacia otras. El eje central podría recibir copias eferentes de diferentes controladores motores y regresar estimaciones del estado de cada sistema a otros controladores. Varios autores han sugerido que el cerebelo proveería esas estimaciones (revisado por Miall y cols., 1993) y este es precisamente el papel sugerido por la hipótesis del Predictor Smith. Por ejemplo, el cerebelo provee estimaciones retinotópicas de la posición de la mano para el sistema oculomotor y estimaciones Cartesianas de la dinámica de las extremidades para el sistema de la mano. También podría ser el foco para cambios adaptativos de esas estimaciones internas, debido a que la información coordinadora sería actualizada para reflejar cambios en el sistema motor con el crecimiento, la fatiga, cambios en la carga y el uso de herramientas. La coordinación efectiva sería permitida por estos factores debido a que cuando una carga se lleva con la mano, cambia la dinámica de la extremidad. Así mismo, sostener una herramienta cambia la cinemática efectiva de la extremidad.

Bajo la hipótesis de que el cerebelo actúa como un modelo predictivo, sus entradas podrían ser una copia eferente de comandos motores, y sus salidas podrían ser un estimado del resultado sensorial de los sistemas motores siguiendo esos comandos. Este estado estimado entonces es utilizado como una señal de retroalimentación interna para permitir el control rápido y exacto del sistema motor a pesar del largo retardo en el regreso de la retroalimentación (Miall, et-al., 1993).

Una gran población de neuronas en el hemisferio cerebeloso lateral parecen aptas para este patrón de respuestas. Adicionalmente a su función de modelo predictivo, el cerebelo proveería estados estimados hacia otros sistemas motores, por ejemplo, informando al sistema oculomotor acerca de la predicción del movimiento de la mano. Se sugiere que esta operación permite al cerebelo coordinar diferentes efectores, y esto también parece ser confirmado por la neuroimagen funcional.

Debido a que esta función predictiva cerebelosa ha sido descrita principalmente en acciones motoras, una de las propuestas de este trabajo es la de conceptualizar esta función en términos de mecanismos plásticos cortico-cerebelosos adaptativos en donde estén implicados procesos predictivos de secuenciación de acciones rápidas tanto perceptuales como motoras y asociativas. De acuerdo con esta idea, Martínez y Salgado (1992a) estudiaron las repuestas de la actividad unitaria en la corteza del lóbulo paramediano del cerebelo en la zona de proyección somatosensorial de labio inferior cuando se desarrolla un foco penicilínico en la zona de proyección somatosensorial homóloga de labio inferior de la corteza cerebral de la rata. Después de 5 minutos de evolución del foco epileptoide, muchas células empezaban a descargar una salva de potenciales de acción antes de que lo hicieran las células corticales durante la generación de una espiga penicilínica.

JUSTIFICACIÓN

Como se mencionó en el capítulo anterior, Martínez, M. y Salgado, A. (1992a) estudiaron las repuestas de la actividad unitaria en la corteza del lóbulo paramediano del cerebelo en la zona de proyección somatosensorial de labio inferior cuando se desarrolla un foco penicilínico en la zona de proyección somatosensorial de labio inferior en la corteza cerebral de la rata. Como resultado se observó una salva de alta frecuencia de potenciales de acción de células de Purkinje en relación temporal con la generación de la espiga penicilínica cortical. Después de 5 minutos de evolución del foco epileptoide, muchas células empezaban a descargar predictivamente una salva de potenciales de acción antes de que lo hicieran las células corticales durante la generación de una espiga penicilínica.

Los mismos autores, posteriormente compararon las respuestas de células de Purkinje en módulos homólogos y no homólogos y narraron que las células cerebelosa de zonas de proyección no homólogas descargaban con un intervalo de 6 a 40 ms. posterior a la descarga epiléptica cortical. Sin embargo en este trabajo, los autores iniciaban los registros unitarios después de 20 min. de evolución del foco epiléptico, es decir cuando la preparación “se estabilizaba”(Martínez y Salgado, 1992b).

Además en estas investigaciones, el reporte de los resultados fue parcial porque, como resultó complicado mantener el registro de una misma neurona cerebelosa por más de 2 o 3 min. se dificultó la observación de procesos dinámicos de la evolución de la respuesta cerebelosa durante el cuadro epileptoide y además se presentaron diversos problemas para mantener la preparación aguda en óptimas condiciones a lo largo del experimento (p. e. aumento de presión arterial, taquicardias, etc.). A su vez, la interpretación de este comportamiento predictivo no se hizo bajo la perspectiva de un posible proceso plástico en el sistema cortico-cerebeloso.

Debido a la serie de problemas mencionados, se decidió retomar este estudio cambiando las condiciones experimentales para poder observar la evolución de las espigas penicilínicas corticales desde su aparición hasta aproximadamente 30 min. después de la generación del foco penicilínico, así como la evolución de los potenciales de campo cerebelosos a lo largo de la

sesión experimental. Para lograr esto, en lugar del registro unitario se usó un sistema de registro de potenciales de campo, con el cual se esperaba obtener una mayor estabilidad en el registro, con un filtrado de frecuencias de las señales electrográficas en el rango de 30-100 Hz., debido a que este rango de filtrado nos permitió una visualización adecuada de la actividad local tanto de la corteza cerebral como del cerebelo.

Por lo tanto en el presente trabajo, se estudiaron las zonas de proyección somatosensorial de vibrisas en corteza y cerebelo, para compararlas con la actividad registrada en una zona de proyección somatosensorial cerebelosa de miembro posterior, que además utilizamos como condición control. Se esperaba que el proceso plástico de adelantamiento o conducta predictiva fuera observado en los módulos cerebelosos de proyección somatosensorial de vibrisas (proyección puntiforme directa o bisináptica) y no así en los módulos cerebelosos de proyección somatosensorial de miembro posterior (proyección indirecta o polisináptica).

Desde el punto de vista de la Psicología es importante tener idea de cómo trabajan los subsistemas de temporización cerebelosa en especial con relación a conductas predictivas, la forma en que estas conductas predictivas van estableciéndose a lo largo del tiempo mediante la participación de ciertos mecanismos plásticos y de cómo la relación cortico-cerebelosa participa en los procesos de aprendizaje.

MÉTODO

Objetivo General

El objetivo de esta investigación fue caracterizar y comparar la evolución temporal de los componentes principales de los potenciales de campo cerebelosos de los módulos de proyección somatosensorial de vibrisas y de miembro posterior producidos en relación a la generación de las espigas penicilínicas corticales en un módulo de proyección somatosensorial de vibrisas.

Objetivos específicos

1. Lograr un registro más estable y duradero de la actividad neuronal a través del registro de los potenciales poblacionales (potenciales de campo) en la capa granulosa del cerebelo y en capas profundas corticales de la rata.
2. Caracterizar, en términos de variaciones de latencias, los componentes principales de los potenciales de campo de la actividad tanto de corteza cerebral como de cerebelo.
3. Comparar las latencias de los componentes principales del potencial cerebeloso del módulo de proyección somatosensorial de vibrisas en relación a la actividad epileptoide cortical espontánea.
4. Comparar las latencias de los componentes principales del potencial cerebeloso del módulo de proyección somatosensorial de miembro posterior en relación a la actividad epileptoide cortical espontánea.
5. De presentarse un adelantamiento de la actividad del módulo de proyección somatosensorial de vibrisas en relación a la actividad epileptoide cortical, discutir esta respuesta predictiva en términos de mecanismos plásticos del Sistema Nervioso.
6. Discutir la posible relevancia de esta investigación dentro del campo de la Psicología, en relación a los procesos conductuales que requieren acoplamiento temporal rápido y contextual.

Hipótesis

Se esperaría que ante la inducción de actividad epileptiforme en un módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas, los componentes principales del potencial de campo de respuesta cerebelosa de un módulo de proyección somatosensorial de vibrisas (de propagación directa o bisináptica) comiencen a adelantarse, mientras que los componentes principales del potencial de campo de un módulo cerebeloso de proyección somatosensorial de miembro posterior (de propagación indirecta o polisináptica), siempre presenten una activación posterior.

Diseño Experimental.

Se utilizó el diseño experimental de series cronológicas con postests únicamente (Campbell y Stanley, 1979).

G_1 X O_1 O_2 O_3 O_4 O_5 O_6 O_7 O_8

G_2 X O_1 O_2 O_3 O_4 O_5 O_6 O_7 O_8

En donde:

G_1 = Actividad de campo de la región cerebelosa de proyección somatosensorial de vibrisas.

G_2 = Actividad de campo de la región cerebelosa de proyección somatosensorial de miembro posterior.

X = Foco penicilínico cortical,

O_1 = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical al minuto de la inducción del foco.

O_2 = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 3 minutos de la inducción del foco.

O_3 = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 5 minutos de la inducción del foco.

O_4 = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 7 minutos de la inducción del foco.

O₅ = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 9 minutos de la inducción del foco.

O₆ = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 14 minutos de la inducción del foco.

O₇ = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 19 minutos de la inducción del foco.

O₈ = Promediación de los potenciales cerebelosos relacionados a la espiga cortical a los 24 minutos de la inducción del foco.

Variables independientes.

1. Generación de espigas penicilínicas corticales: por medio de la aplicación tópica de penicilina g-sódica en el módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas se indujo la generación de espigas epileptiformes en la corteza cerebral.

2. Tiempo de evolución del foco epileptiforme: se observaron las variaciones de las latencias de los diferentes componentes de la actividad de campo cortical y cerebelosa de 0 a los 24 minutos de evolución del foco epiléptico.

Variables dependientes

1. Latencia del componente “b”: En el caso de los potenciales cerebelosos propagados tanto del módulo de vibrisas como de miembro posterior, corresponde al intervalo del pico máximo de activación con respecto al componente “b” de la espiga penicilínica cortical, el cual es tomado como parámetro referencial (latencia = 0 ms.).

2. Latencia del componente “a”: corresponde a la latencia de la primera inflexión con respecto a la actividad basal (y que culminará en el componente “b”) tanto de la espiga penicilínica cortical como de los potenciales cerebelosos de los módulos de proyección somatosensorial de vibrisas y miembro posterior.

3. Latencia del componente “c”: corresponde al intervalo entre el componente “b” de la espiga penicilínica cortical y la máxima variación de voltaje de polaridad invertida posterior al componente “b”, tanto de la espiga penicilínica cortical como de los potenciales cerebelosos de los módulos de proyección somatosensorial de vibrisas y miembro posterior (Ver figura 8.3).

Sujetos

Se utilizaron 25 ratas macho cepa Wistar adultos (con un peso aproximado de 400 gr.), de las cuales sólo se consideraron 15 debido a que éstas se encontraban en óptimas condiciones fisiológicas durante la sesión experimental.

Sustancias

Xilazina (20 mg./1 ml.).

Ketamina (1000 mg./10 ml.).

Sol. de Glucosa al 5%.

Sol. de Hartmann.

Sol. de Cloruro de sodio al 0.9%.

Agar.

Gelfoam.

Penicilina G-sódica (1 000 000 UI / 2 ml.).

Pentobarbital sódico.

Materiales y equipo

Colchón térmico.

Material quirúrgico.

Taladro de dentista.

Estereotáxico.

Tres torres portadoras de electrodos.

Tres microelectrodos de Tungsteno barnizados y con punta esférica no barnizada de 10 μ m de diámetro.

3 preamplificadores Grass, modelo P-15

Osciloscopio analógico de 5 canales con sistema de memoria, marca Tektronix, modelo 5103N.

Sistema de audio con bocinas

Computadora personal

Programa de cómputo "Signal capture" (Software de desarrollo personal)

Programa de cómputo Excel (Microsoft Co.)

Programa de cómputo "Espigas penicilínicas" (Software de desarrollo personal)

Programa de cómputo SPSS (SPSS Co.)

Procedimientos.

a) Anestesia.

A cada rata se le aplicó una dosis de 13 mg/kg de Xilazina para tranquilizarlas y a los 10 min. aprox. se les aplicó una dosis de 87 mg/kg de Ketamina para anestesarlas. Ambas sustancias fueron inyectadas intraperitonealmente. Posteriormente se aplicó una dosis adicional de 25mg/kg de Ketamina aproximadamente cada hora durante el experimento. Se utilizaron xilazina y ketamina debido a que se ha descrito que no interfieren notablemente en la actividad cortico-cerebelosa no asociativa (Bower y cols., 1981).

b) Procedimiento quirúrgico.

Se rasuró toda la parte superior de la cabeza de la rata y a continuación ésta fue colocada en un aparato estereotáxico con el cuerpo sobre un colchón térmico para mantener la temperatura corporal en óptimas condiciones. Se realizaron dos trépanos, uno de ellos sobre la corteza somatosensorial derecha y el otro sobre el hemisferio cerebeloso izquierdo. En seguida se resecó la duramadre en ambas regiones exponiendo el tejido nervioso, irrigando regularmente estas áreas con solución fisiológica de cloruro de sodio.

c) Procedimiento experimental.

Se colocó un electrodo subcutáneo a nivel torácico para registrar el electrocardiograma (EKG) mediante el cual pudimos monitorear las condiciones fisiológicas generales del animal. Se colocaron en el estereotáxico tres torres, cada una con un microelectrodo de tungsteno con punta esférica de 10 μm de diámetro aproximadamente (1 a 2 $\text{M}\Omega$ de impedancia). Uno de los electrodos se colocó en la corteza cerebral de la rata, en un módulo correspondiente a la proyección somatosensorial de vibrisas y dos en el cerebelo, uno en el lóbulo pirámide, en un módulo correspondiente a la proyección somatosensorial de miembro posterior, y otro en el lóbulo paramediano en un módulo correspondiente a la proyección somatosensorial de vibrisas (ver figura 8.1). Para delimitar las zonas de proyección somatosensorial mencionadas anteriormente fue necesario llevar a cabo técnicas de micromapeo de profundidad con cada uno

de los electrodos. La explicación de porqué se colocaron los electrodos en los módulos de proyección somatosensorial de vibrisas y de miembro posterior se encuentra en el anexo 1.

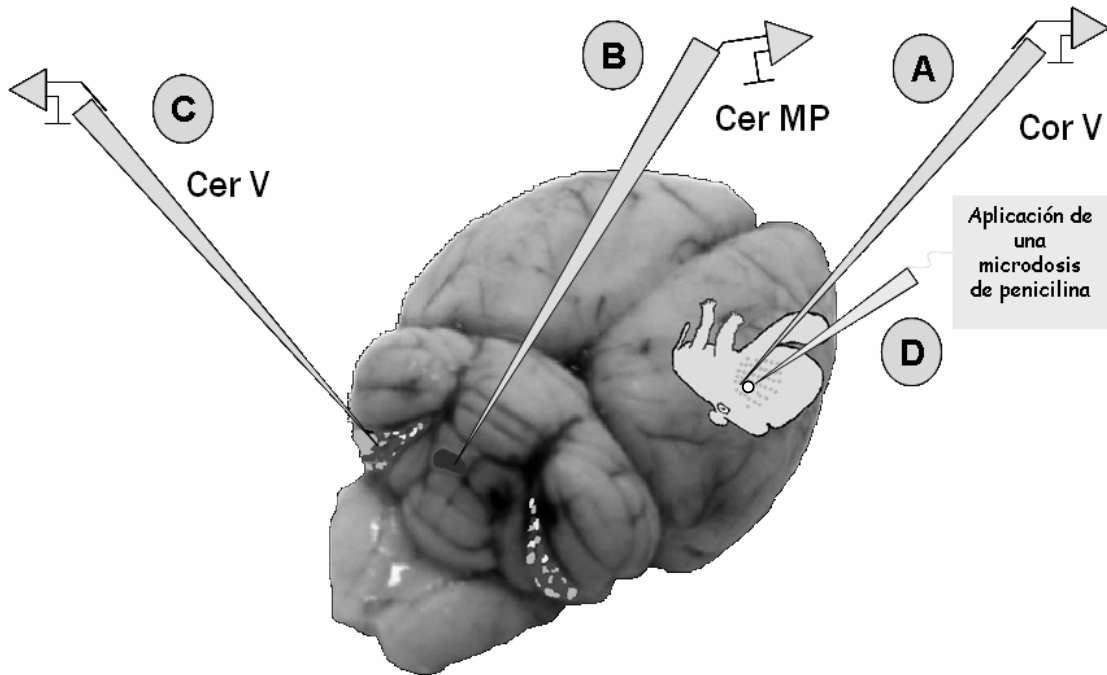


Figura 8.1 Colocación de electrodos: En A se muestra el módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas (**Cor V**), en B el módulo cerebeloso de proyección somatosensorial de miembro posterior (**Cer MP**), en C el módulo cerebeloso de proyección somatosensorial de vibrisas (**Cer V**) donde fueron colocados los electrodos y por último, en D se ilustra el lugar donde se aplicó la microdosis de penicilina por medio de un fragmento de Gelfoam (en el mismo módulo cortical que fue registrado).

c1) Micromapeo de profundidad.

Esta técnica consiste en introducir cada electrodo (registro de profundidad de actividad multiunitaria, 600-700 μm de profundidad) múltiples veces y en zonas diferentes del tejido cortical y cerebeloso, al mismo tiempo las ratas fueron estimuladas táctilmente, de manera fásica e intermitente, en las zonas corporales correspondientes (vibrisas y miembro posterior), con el fin de encontrar la zona en la que se provocó la respuesta máxima y específica de actividad multiunitaria (la respuesta se determina por un aumento en la frecuencia y amplitud de la actividad basal). El registro de la actividad multiunitaria cortical y cerebelosa se realizó con tres amplificadores Grass modelo P-15, con filtros que van de 300 a 3000 Hz. Para visualizar las respuestas provocadas por la estimulación táctil, se utilizó un osciloscopio donde se observaron

los cambios en frecuencia y amplitud, así como un amplificador de sonido con el cual además se escucharon y discriminaron las respuestas provocadas por la estimulación táctil.

c2) Registro experimental de los potenciales poblacionales.

Con los mismos electrodos, pero cambiando el rango de filtrado de preamplificación de 30 a 100 Hz., se registró la actividad basal de la corteza cerebral y de la corteza cerebelosa. Por medio de varios experimentos piloto se logró establecer que este rango de filtrado fue el más adecuado debido a que nos permitió visualizar y analizar adecuadamente las actividad neuronal local de campo. El filtrado pasa bajos de 30 Hz. impidió el registro de ondas lentas de origen topográfico incierto o lejano, mientras que el filtro pasa altos de 100 Hz. impidió el registro multiunitario que podría producir promedios ruidosos. Por último, con el fin de monitorear la actividad cardiaca, se registró el EKG (Electrocardiograma) como índice general fisiológico.

Durante la sesión experimental se aplicaron periódicamente inyecciones intraperitoneales de solución de glucosa al 5% y de solución de Hartmann y de ser necesario, una dosis adicional de ketamina de 25mg/kg. Se llevó a cabo la aplicación tópica (directamente sobre el tejido nervioso) de penicilina g-sódica en concentración de 1 000 000 UI/ 2 ml, empapando un fragmento (aproximadamente de 0.5 mm. de diámetro) de Gelfoam con esta solución y colocándolo sobre el módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas. Aproximadamente al minuto de la colocación de la penicilina comenzaron a generarse las espigas epileptoides con una frecuencia de 1 a 2 por segundo, las cuales se propagaron hacia el resto del Sistema Nervioso y observándose en particular la propagación a los módulos cerebelosos descritos (En el Anexo 2 se explica porqué se utilizó éste método de epilepsia experimental por medio de la aplicación tópica de penicilina). Se aplicó un poco de agar sobre la corteza para fijar el fragmento de Gelfoam y sobre el cerebelo para lograr una estabilización mecánica y evitar desecación del tejido nervioso expuesto. Se registraron y capturaron los potenciales de campo de las regiones correspondientes en corteza y cerebelo por lo menos durante 30 minutos de evolución del foco epileptico. No se prolongó más el registro debido a que el comportamiento a observar sucede en los primeros minutos y después se estabiliza, además de que aumenta la probabilidad de que la preparación se deteriore.

Por último, la rata fue sacrificada con una sobredosis de pentobarbital sódico inyectada directamente al corazón.

d) Captura y análisis de datos.

Los potenciales de campo fueron convertidos de analógicos a digitales por medio de una interfase diseñada exprofeso y posteriormente capturados en la computadora a través del programa “Signal capture”. Los archivos generados son entonces convertidos a archivos de Excel, para llevar a cabo el análisis en el programa que denominamos “Análisis de espigas” y que permitió la visualización y selección de espigas únicas o poliespigas aisladas (Ver figura 8.2) así como la eliminación de aquellos experimentos en los cuales se presentaban crisis generalizadas o depresiones en la actividad del Sistema Nervioso.

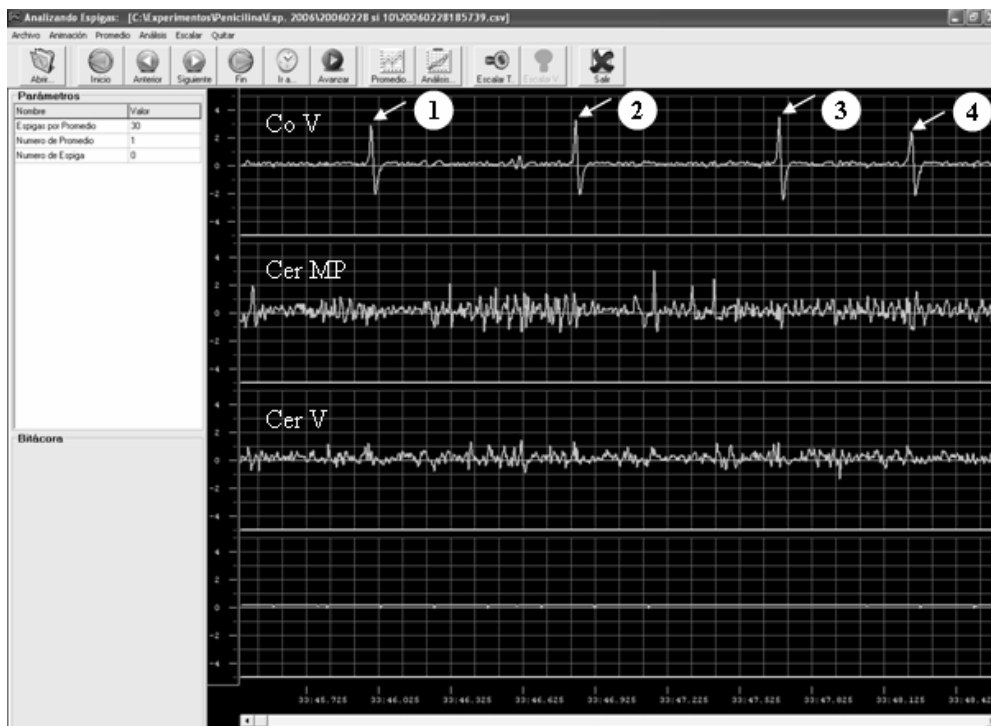


Figura 8.2. En esta figura se ejemplifica la elección de espigas penicilínicas: en el primer canal se muestra la actividad del módulo de **Cor V** con la generación de las espigas penicilínicas. En esta gráfica se muestra la selección de 4 espigas. En el segundo canal se observa la actividad del módulo de **Cer MP** y en el tercero la del módulo de **Cer V**. Nótese que, debido a que la visualización gráfica de la escala temporal se encuentra demasiado comprimida, resulta difícil diferenciar adecuadamente las respuestas cerebelosas. En la escala inferior se muestra el tiempo de evolución del foco penicilínico.

e) Promediación de espigas penicilínicas corticales y de los potenciales cerebelosos.

Para cada experimento fueron analizadas 8 series de 30 espigas penicilínicas corticales de los respectivos potenciales cerebelosos que fueron promediados a través del programa “Análisis de espigas”, que utiliza algoritmos clásicos de promediación de señales bioeléctricas, con la cual se logra una eliminación de las desviaciones estocásticas de dichas señales, al sumarse algebraicamente. De esta manera, entre más muestras se tengan, la promediación será más fiel. Sin embargo, en este caso, como se quería contar con un seguimiento más puntual, el número de muestras se fijó en 30 espigas para cada serie.

La primera serie fue tomada al minuto 1 a partir de la colocación del foco penicilínico cortical; la segunda serie fue tomada al minuto 3, la tercera al minuto 5, la cuarta al minuto 7, la quinta al minuto 9, la sexta al minuto 14, la séptima al minuto 19 y la octava al minuto 24.

Como puede observarse, desde la primera y hasta la quinta serie fueron tomadas cada dos minutos, mientras que de la sexta a la octava series fueron tomadas cada 5 minutos debido a que consideramos más crítico e importante el análisis al principio del experimento porque a partir de la quinta serie, tanto la actividad cortical como los potenciales cerebelosos tienden a estabilizarse sobre todo en su amplitud.

Se consideró adecuado utilizar los promedios de 30 espigas secuenciadas debido a que queríamos minimizar el posible ruido eléctrico de diversos orígenes que pudiera contaminar el registro y esto impidiera elegir adecuadamente los componentes de la espiga cortical y de los potenciales cerebelosos.

Utilizando el programa mencionado anteriormente (“Análisis de espigas”), se eligieron los componentes principales (“a”, “b” y “c”) de los respectivos potenciales de campo, identificándolos por medio de la observación directa de los promedios gráficos y de los datos obtenidos de la amplitud tanto de la espiga penicilínica cortical como de los potenciales de campo cerebelosos (Ver figura 8.3).

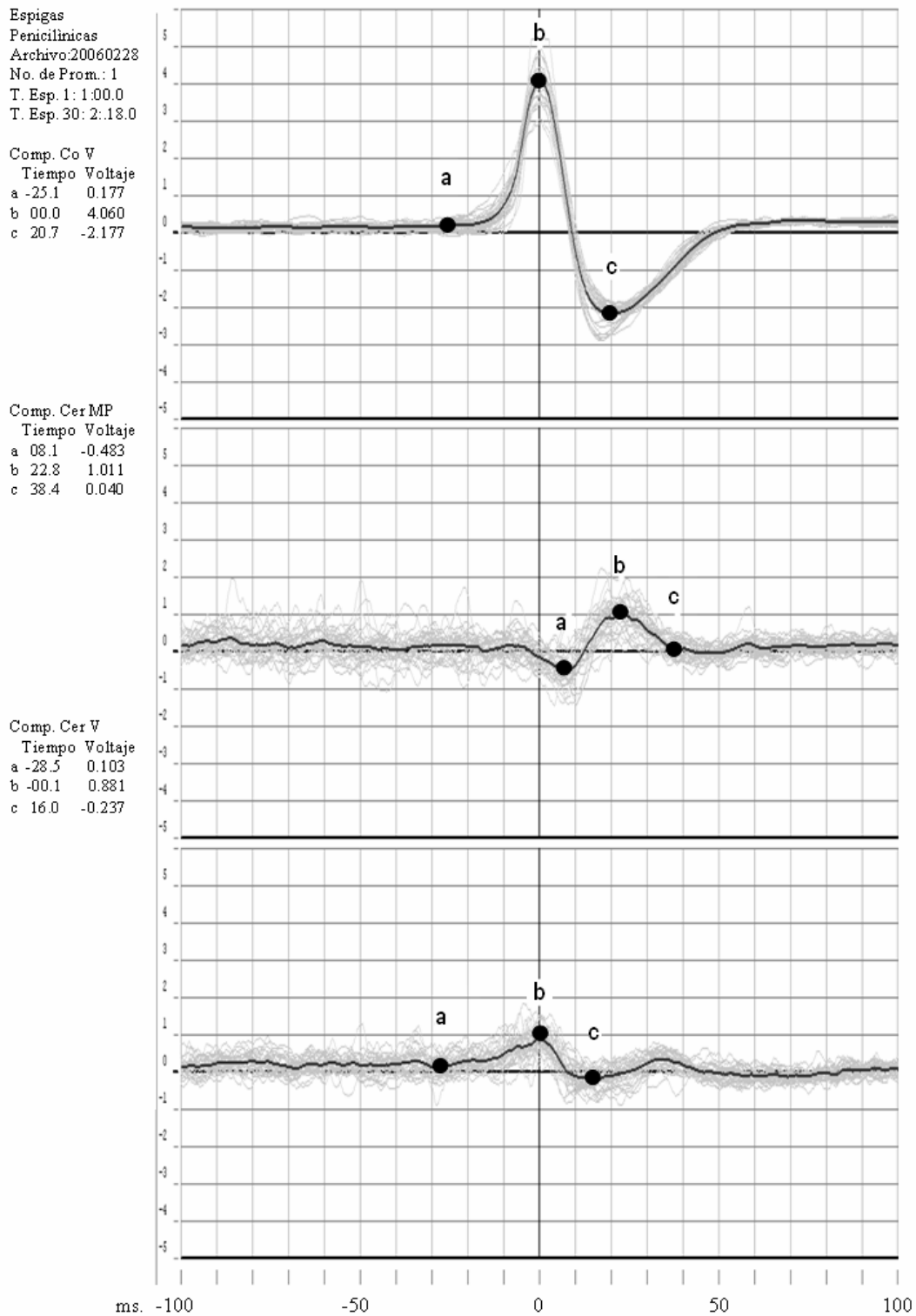


Figura 8. 3. En esta figura se muestra un ejemplo de 30 espigas penicilínicas (en gris) y el promedio (en negro) de la actividad de campo de los módulos de Cor V, Cer MP y Cer V. En las talbas ubicadas del lado izquierdo de la gráfica se muestran los diferentes valores de la posición del cursor (•) en el tiempo y en la amplitud de los componentes respectivos (“a”, “b” y “c”)

Análisis estadístico.

Como el interés de este trabajo se encuentra relacionado principalmente con variaciones temporales de los componentes de los potenciales cerebelosos, sólo se analizaron las latencias de estos componentes y no sus amplitudes.

Los datos obtenidos en el programa de “Análisis de espigas” fueron sometidos a los siguientes análisis estadísticos:

- 1. Análisis de estadística descriptiva:** Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión para analizar la variación temporal de las latencias de cada componente de los potenciales de campo corticales y cerebelosos a lo largo del experimento.
- 2. Análisis de estadística paramétrica:** Se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas con el propósito de comparar las latencias de los potenciales de campo corticales y cerebelosos, primero en diversos momentos del experimento y después al principio y al final para saber si existieron diferencias significativas. Se utilizó esta prueba estadística debido a que las variables dependientes se encuentran a un nivel de medición intervalar, a que se analizaron las diferencias entre medias y a que los datos se acercan a una distribución normal.

Resultados

9.1. Comparación de las latencias obtenidas de la actividad de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) en relación a las del módulo cortical (Cor V) a lo largo del experimento.

Para cumplir el objetivo de saber si por medio del registro de potenciales de campo se lograba un registro más estable y duradero, se obtuvieron las medias, la desviación estándar y el error estándar de las latencias de las 30 espigas de los 15 experimentos ($N = 450$) para cada serie muestreada a lo largo del experimento y para cada componente (“a”, “b” y “c”) de los potenciales de campo del módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas (Co V) y de los módulos cerebelosos de proyección somatosensorial de miembro posterior (Cer MP) y de vibrisas (Cer V).

Debido a que se quiere observar la dependencia o relación temporal existente entre las latencias de los potenciales de campo del módulo cortical y de los módulos cerebelosos para cada componente principal, la secuencia de presentación de los resultados obtenidos será expuesta por componente.

Es importante reiterar para fines de claridad que los datos de las latencias de cada componente se encuentran referidos temporalmente al componente “b” de la espiga penicilínica cortical (Cor V) la cual equivale siempre a 0 ms.

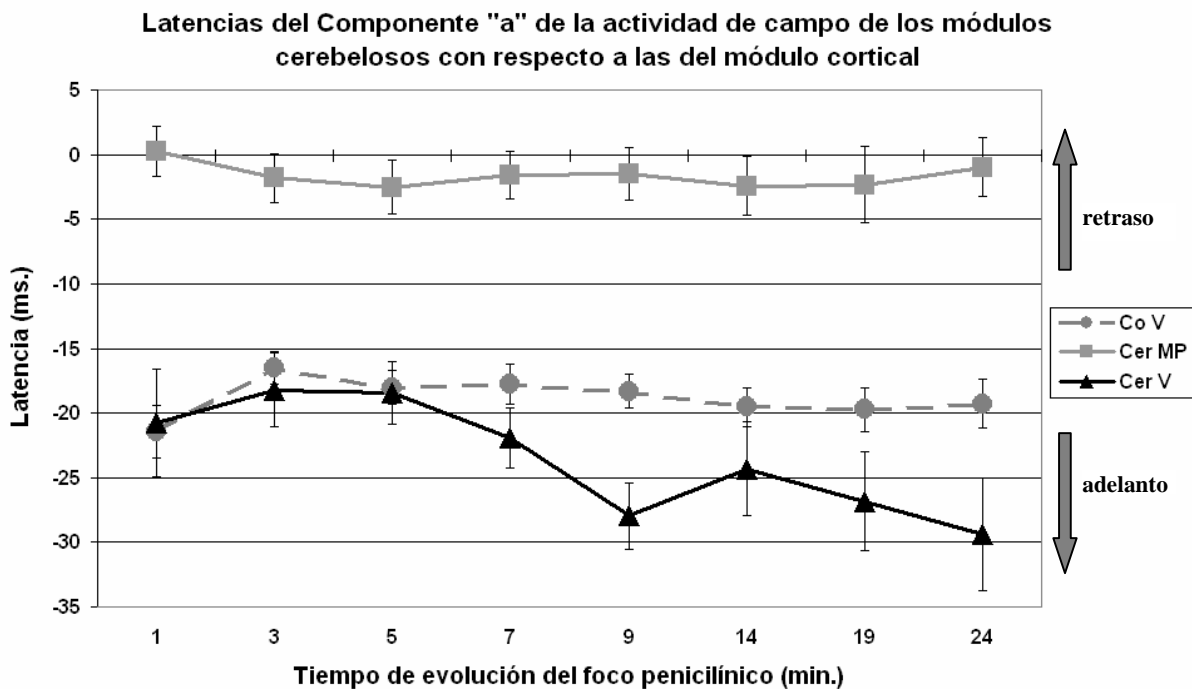
A continuación se muestran los resultados cuantitativos obtenidos y sus gráficas correspondientes:

9.1.1. Comparación a lo largo del experimento de las latencias del componente “a” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Cor V).

Como podemos observar, la latencia en el componente “a” de la actividad del módulo de Cer V, al minuto 1 (-20.74 ± 4.16) se encuentra retrasada (casi 1 ms.) en comparación a la latencia de la actividad del módulo de Cor V al min. 1 (-21.46 ± 2.02). A partir del min. 3 (-

18.22 ± 2.86) comienza a adelantarse, llegando al máximo adelantamiento (de aprox. 10 ms.) en el min. 24 (-29.37 ± 4.39) con respecto a las latencias de la actividad del módulo de **Cor V** (al min. 3: -16.46 ± 1.26 y al min. 24: -19.26 ± 1.84). Mientras que en el caso de la actividad correspondiente al módulo de **Cer MP**, las latencias de este componente presentan mayor estabilidad durante el experimento, esto quiere decir que casi no varían desde el min. 1 (0.24 ± 1.95) hasta el min. 24 (-0.98 ± 2.27), además de que a lo largo de todo el experimento se encuentran posteriores a las latencias del componente “a” del módulo de **Cor V** (Ver Gráfica 9.1).

En la siguiente gráfica se muestra la variación temporal de las medias de las latencias del componente “a” de la actividad de campo del módulo de **Cor V**, del módulo de **Cer MP** y del **Cer V**.



Gráfica 9.1. Promedios y errores estándar de las latencias obtenidas para el componente “a” de la actividad del módulo cortical y de los módulos cerebelosos a lo largo del experimento. Obsérvese la constancia de latencia de este componente en el módulo de **Cor V** y de **Cer MP**. Obsérvese a su vez que a partir del min. 3 la latencia del módulo de **Cer V** comienza a adelantarse, haciéndose significativo este adelantamiento a partir del min. 7 con respecto a la actividad del módulo cortical.

En las siguientes tablas se resumen los datos obtenidos de las latencias del componente “a” en cada serie muestreada a lo largo del experimento, con sus medias, desviaciones estándar y errores estándar.

CORTEZA-VIBRISAS								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	-21.4600	-16.4600	-18.0133	-17.7200	-18.2933	-19.5400	-19.7400	-19.2667
DE	7.8499	4.8957	5.2033	5.9831	4.9959	5.9303	6.6901	7.1541
EE	2.0268	1.2641	1.3435	1.5448	1.2899	1.5312	1.7274	1.8472

Tabla 9.1. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “a” de la actividad del módulo de **Co V**.

CEREBELO-MIEMBRO POSTERIOR								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	0.2467	-1.8200	-2.5267	-1.5467	-1.4933	-2.4133	-2.3133	-0.9867
DE	7.5749	7.3247	8.0006	7.1335	7.9922	8.6969	11.4866	8.8024
EE	1.9558	1.8912	2.0657	1.8419	2.0636	2.2455	2.9658	2.2728

Tabla 9.2. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “a” de la actividad del módulo de **Cer MP**.

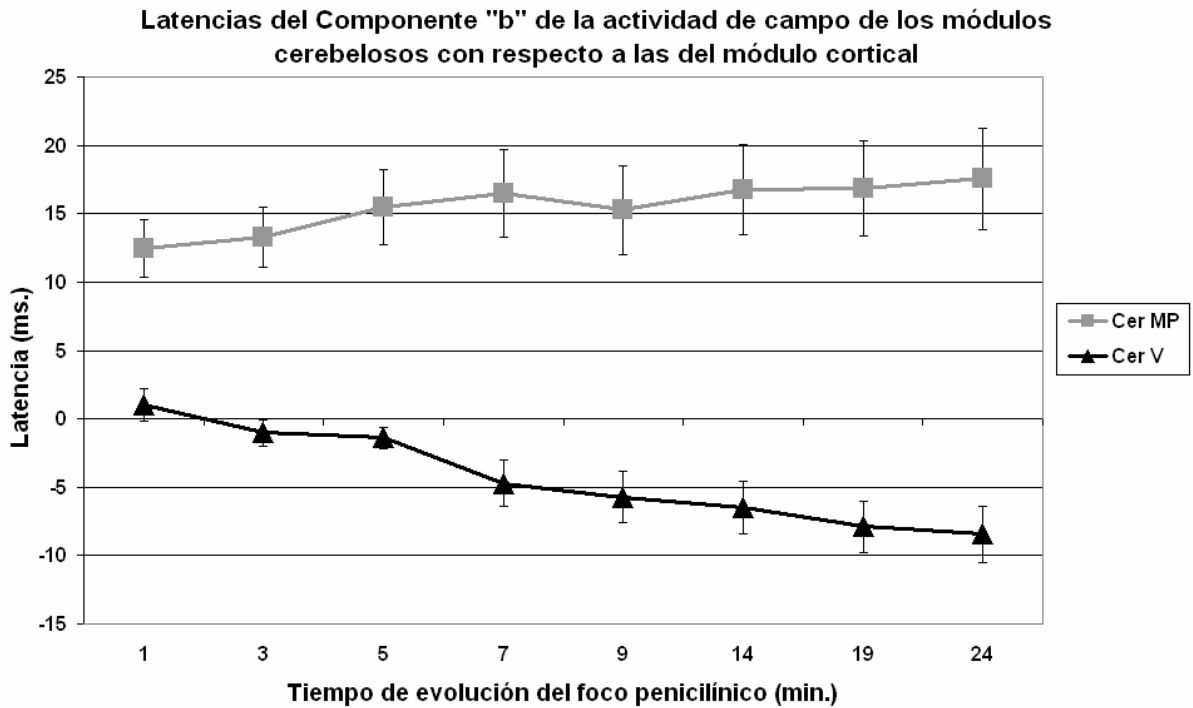
CEREBELO-VIBRISAS								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	-20.7467	-18.2267	-18.4600	-21.9267	-27.9467	-24.3133	-26.8333	-29.3733
DE	16.1391	11.0777	9.3701	9.1296	10.0036	13.9958	14.8903	17.0071
EE	4.1671	2.8603	2.4193	2.3572	2.5829	3.6137	3.8447	4.3912

Tabla 9.3. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “a” de la actividad del módulo de **Cer V**.

9.1.2. Comparación a lo largo del experimento de las latencias del componente “b” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Co V).

Con respecto al componente “b”, al min. 1 la latencia (1.04 ± 1.19) del módulo de **Cer V** se encuentra posterior a la latencia de la actividad cortical (0) pero a partir del min. 3 (-1.04 ± 0.96) comienza a adelantarse llegando al máximo adelantamiento (de aproximadamente 9 ms.) en el min. 24 (-8.42 ± 2.05). En cambio la actividad del módulo de **Cer MP**, siempre está después de la actividad epiléptica cortical, mostrando un incremento en la latencia a lo largo del experimento (Al min. 1: 12.47 ± 2.10 y al min. 24: 17.55 ± 3.69).

En la siguiente gráfica se muestra la variación temporal las latencias del componente “b” de la actividad de campo del módulo de **Cer MP** y de **Cer V**. Es necesario puntualizar que la latencia de la actividad de campo del módulo cortical de **Co V** no se analizó ni se graficó debido a que ésta equivaldría a 0 puesto que, como se mencionó anteriormente, este componente es el que utilizamos como referencia temporal para comparar las variaciones de las latencias del resto de los componentes.



Gráfica 9.2. Promedios y errores estándar de los datos obtenidos para el componente “b” de la actividad de los módulos cerebelosos a lo largo del experimento. Obsérvese el adelantamiento progresivo que presentan las latencias del módulo de **Cer V**, así como el retraso progresivo de las latencias del módulo de **Cer MP** a lo largo del experimento.

En las siguientes tablas se resumen los datos obtenidos de las latencias del componente “b” en cada serie muestreada a lo largo del experimento, con sus medias, desviaciones estándar y errores estándar.

CEREBELO-MIEMBRO POSTERIOR								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	12.4733	13.3133	15.4867	16.4933	15.2527	16.7533	16.8933	17.5533
DE	8.1402	8.5554	10.7486	12.2933	12.5709	12.7809	13.4872	14.2995
EE	2.1018	2.2090	2.7753	3.1741	3.2458	3.3000	3.4824	3.6921

Tabla 9.4. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “b” de la actividad del módulo de **Cer MP**.

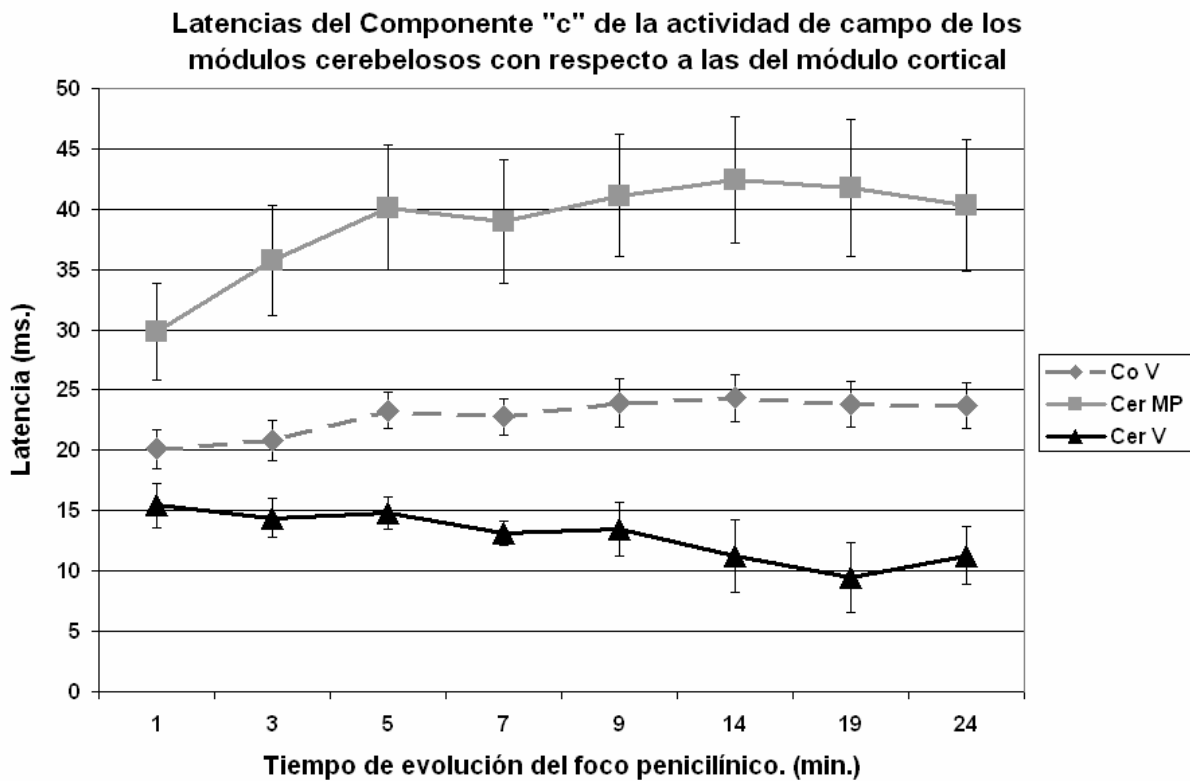
CEREBELO-VIBRISAS								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	1.0462	-1.0400	-1.4000	-4.7400	-5.7133	-6.4933	-7.8933	-8.4200
DE	4.6333	3.7483	3.0119	6.5436	7.4170	7.4977	7.2311	7.9602
EE	1.1963	0.9678	0.7777	1.6895	1.9150	1.9359	1.8671	2.0553

Tabla 9.5. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “b” de la actividad del módulo de **Cer V**.

9.1.3. Comparación a lo largo del experimento de las latencias del componente “c” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Cor V).

Las latencias del módulo de **Cer V** presentan un adelantamiento progresivo con respecto a las de la espiga penicilínica desde el principio del experimento (min. 1: 15.44 ± 1.81 , mostrando un adelantamiento de aprox. 5ms.; min. 24: 11.27 ± 2.39 , con un adelantamiento de aprox. 12 ms.) mientras que las del módulo de **Cer MP** muestran un retraso progresivo (min. 1: 29.82 ± 4.02 , con un retraso de aprox. 9 ms.; min. 24: 40.32 ± 5.48 , con un retraso de aprox. 17 ms.) con respecto a las latencias del módulo de **Cor V** (min. 1: 20.11 ± 1.58 ; min. 24: 29.68 ± 1.87).

En la siguiente gráfica se muestra la evolución de las latencias del componente “c” de la actividad de campo de los módulos de **Co V**, **Cer MP** y **Cer V**.



Gráfica 9.3. Promedios y errores estándar de los datos obtenidos para el componente “c” de la actividad del módulo cortical y de los módulos cerebelosos a lo largo del experimento. Obsérvese el adelantamiento progresivo de las latencias de este componente del módulo de **Cer V** y el retraso progresivo de las del módulo de **Cer MP**, así mismo, el ligero aumento de latencia de este componente en **Co V**.

En las siguientes tablas se resumen los datos obtenidos de las latencias del componente “c” en cada serie muestreada a lo largo del experimento, con sus medias, desviaciones estándar y errores estándar

CORTEZA-VIBRISAS								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	20.1133	20.8133	23.3067	22.8133	23.9467	24.3467	23.8333	23.6867
DE	6.1433	6.5284	5.7851	5.8080	7.9413	7.6088	7.3047	7.2731
EE	1.5862	1.6856	1.4937	1.4996	2.0504	1.9646	1.8861	1.8779

Tabla 9.6. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “c” de la actividad del módulo de **Co V**.

CEREBELO-MIEMBRO POSTERIOR								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	29.8267	35.7267	40.1400	38.9933	41.1267	42.4200	41.7533	40.3267
DE	15.6063	17.7115	20.1540	19.7417	19.6441	20.3124	21.9611	21.2306
EE	4.0295	4.5731	5.2037	5.0973	5.0721	5.2446	5.6703	5.4817

Tabla 9.7. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “c” de la actividad del módulo de **Cer MP**.

CEREBELO-VIBRISAS								
Min.	1	3	5	7	9	14	19	24
Media	15.4467	14.4200	14.8400	13.1400	13.4267	11.2400	9.4667	11.2733
DE	7.0116	6.1077	5.1560	3.7338	8.6153	11.7499	11.0345	9.2667
EE	1.8104	1.5770	1.3313	0.9641	2.2245	3.0338	2.8491	2.3927

Tabla 9.8. Medias, desviaciones estándar y errores estándar de las latencias (ms.) obtenidas en cada serie (N= 450) a lo largo del experimento (24 min.) del componente “c” de la actividad del módulo de **Cer V**.

Para resumir los resultados encontrados en esta sección, se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas, analizándose en que momentos del experimento se pudieron observar diferencias estadísticamente significativas al comparar las latencias de la primera serie (min. 1) con las de la segunda (min. 3), tercera (min. 5), cuarta (min. 7), quinta (min. 9), sexta (min. 14), séptima (min. 19) y octava (min. 29) series obtenidas de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) para cada componente.

Se observó que en las comparaciones de las latencias del componente “a” del módulo Cer MP en ningún momento del experimento se observaron diferencias significativas, mientras que en el caso del módulo de Cer V, se encontraron diferencias significativas en las últimas dos series del experimento al compararlas con la primera serie. (Ver tabla 9.9)

En las latencias del componente “b” del módulo de Cer MP tampoco se observaron diferencias significativas en ningún momento del experimento, mientras que en el módulo de Cer V, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a partir de la 4ta. (min. 7) y hasta la última serie al compararlas con la primera serie (min 1). Ver tabla 9.10.

Componente “a”				
Cer MP			Cer V	
Serie	T	P	T	P
1 vs. 3	1.731	.105	.889	.389
1 vs. 5	1.912	.077	.776	.451
1 vs. 7	1.778	.097	.322	.752
1 vs. 9	1.242	.235	2.150	.050 *
1 vs. 14	2.136	.051	1.317	.209
1 vs. 19	1.711	.109	2.218	.044 *
1 vs. 24	.752	.464	2.883	.013 *

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.9. Diferencias de las latencias (ms.) al comparar la primera serie (min. 1) contra las de la segunda (min. 3), tercera (min. 5), cuarta (min. 7), quinta (min. 9), sexta (min. 14), séptima (min. 19) y octava (min. 29) series obtenidas de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) en el componente “a”.

Componente “b”				
Cer MP			Cer V	
Serie	T	P	T	P
1 vs. 3	.613	.550	2.338	.037 *
1 vs. 5	1.620	.128	1.648	.125
1 vs. 7	1.565	.140	2.314	.039 *
1 vs. 9	1.133	.276	3.394	.005 *
1 vs. 14	1.884	.080	2.843	.015 *
1 vs. 19	1.728	.106	3.338	.006 *
1 vs. 24	1.871	.082	2.986	.011 *

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.10. Diferencias de las latencias (ms.) al comparar la primera serie (min. 1) contra las de la segunda (min. 3), tercera (min. 5), cuarta (min. 7), quinta (min. 9), sexta (min. 14), séptima (min. 19) y octava (min. 29) series obtenidas de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) en el componente “b”.

En las latencias del componente “c” del módulo de Cer MP a partir de la tercera (min. 5) y hasta la última serie se observaron diferencias estadísticamente significativas y en el módulo de Cer V, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la séptima serie (min. 19) al compararlas con la primera serie (min. 1). Ver tabla 9.11.

Componente “c”				
Cer MP			Cer V	
Serie	T	P	T	P
1 vs. 3	1.854	.085	.650	.526
1 vs. 5	3.084	.008 *	.331	.745
1 vs. 7	2.760	.015 *	1.403	.183
1 vs. 9	3.433	.004 *	.952	.357
1 vs. 14	4.071	.001 *	1.528	.149
1 vs. 19	3.202	.006 *	2.192	.046 *
1 vs. 24	3.120	.008 *	1.730	.106

* Diferencias estadísticamente significativas.

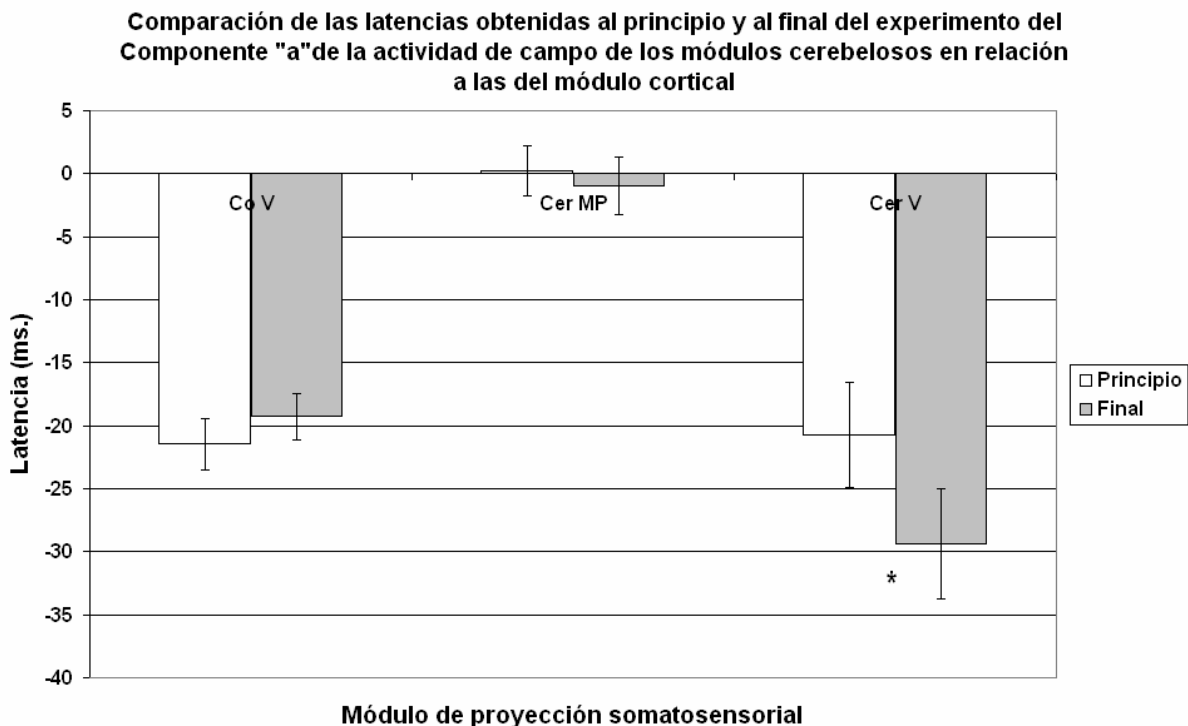
Tabla 9.9. Diferencias de las latencias (ms.) al comparar la primera serie (min. 1) contra las de la segunda (min. 3), tercera (min. 5), cuarta (min. 7), quinta (min. 9), sexta (min. 14), séptima (min. 19) y octava (min. 29) series obtenidas de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) en el componente “c”.

9.2. Comparación de las latencias obtenidas de la actividad de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) en relación a las del módulo cortical (Cor V) al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento.

Para hacer un análisis simplificado de la variación temporal de los diferentes componentes se compararon las medias de los datos obtenidos al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento utilizando una prueba estadística T para muestras apareadas.

9.2.1. Comparación al principio y al final del experimento de las latencias del componente “a” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Co V).

En relación al componente “a” de la actividad de campo cerebelosa del módulo de **Cer V**, se comparó la media de las latencias obtenidas al min. 1 (-20.74 ± 4.16) con la media de las latencias obtenidas al min. 24 (-29.37 ± 4.39) y se encontró que si existieron diferencias estadísticamente significativas ($t = 2.83$; $p = 0.01$), diferencias que consistieron en un adelantamiento promedio de 8.62 ms. Las latencias obtenidas de la actividad de campo del módulo de **Co V** al min. 1 (-21.46 ± 2.02) y al min. 24 (-19.26 ± 1.84) no presentaron diferencias significativas ($t = -1.27$; $p = 0.2$). En el módulo de **Cer MP** al comparar las latencias de este componente al min. 1 (0.24 ± 1.96) con las del min. 24 (-0.98 ± 2.27) tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = 0.7$; $p = 0.4$). Los resultados se muestran en la gráfica 9.4 y en la tabla 9.12.



Gráfica 9.4. Histogramas que muestran las medias y errores estándar de las latencias del componente “a” al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para el módulo de **Co V** y para los módulos de **Cer MP** y de **Cer V**. Obsérvese que sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas (*) al comparar las latencias del módulo de **Cer V** al principio y al final del experimento.

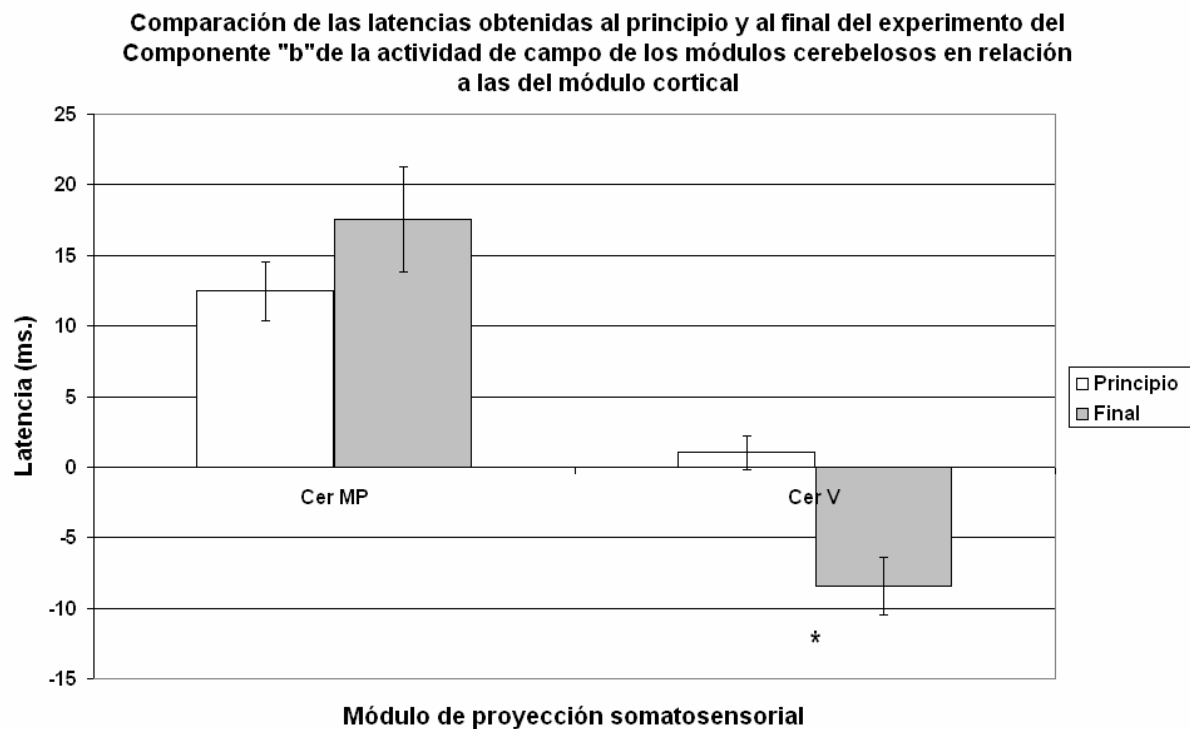
MÓDULO	TIEMPO	MEDIA	ERROR E.	T	P
Co V	Principio	-21.4600	2.0268	1.271	.225
	Final	-19.2667	1.8472		
Cer MP	Principio	0.2467	1.9558	.752	.464
	Final	-0.9867	2.2728		
Cer V	Principio	-20.7467	4.1671	2.833	.013*
	Final	-29.3733	4.3912		

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.12. Diferencias de las latencias (ms.) obtenidas al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para cada módulo estudiado.

9.2.2. Comparación al principio y al final del experimento de las latencias del componente “b” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Cor V).

Con referencia a las latencias obtenidas del componente “b” de la actividad de campo del módulo de **Cer V**, se comparó la media de los datos obtenidos al min. 1 (1.04 ± 1.19) con la media de las latencias al min. 24 (-8.42 ± 2.05) y se encontró que existieron diferencias estadísticamente significativas ($t = 2.98$; $p = 0.01$) mostrando un adelantamiento de 9.46 ms. En cuanto a la actividad cerebelosa del módulo de **Cer MP**, se observó un retraso de 5.08 ms. (min. 1: 12.47 ± 2.10 ; min. 24: 17.55 ± 3.69) pero éste no fué estadísticamente significativo ($t = -1.87$; $p = 0.08$). Ver gráfica 9.5 y la tabla 9.13.



Gráfica 9.5. Histogramas que muestran las medias y errores estándar de las latencias de los datos obtenidos al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para los módulos de **Cer MP** y de **Cer V**. Obsérvese que si existieron diferencias estadísticamente significativas (*) en las latencias del módulo de **Cer V** pero no en el de **Cer MP**

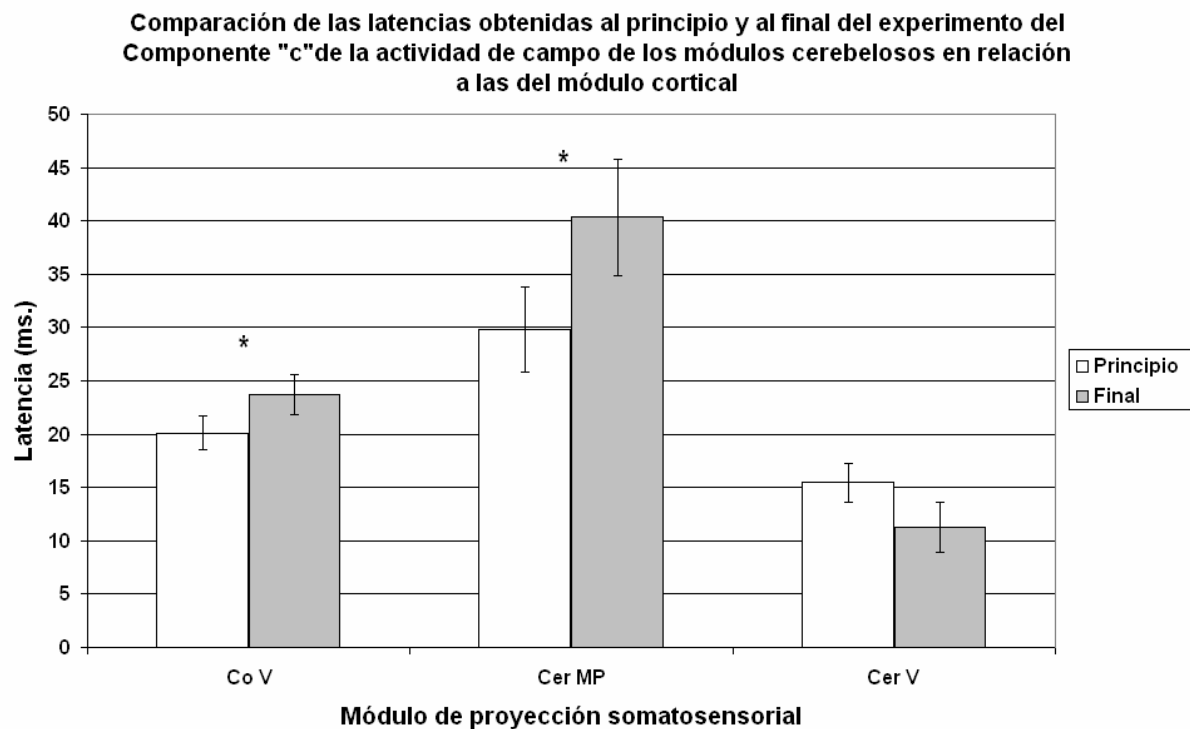
MÓDULO	TIEMPO	MEDIA	ERROR E.	T	P
Cer MP	Principio	12.4733	2.1018	1.871	.082
	Final	17.5533	3.6921		
Cer V	Principio	1.0462	1.1963	2.986	.011*
	Final	-8.4200	2.0553		

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.13. Diferencias de las latencias (ms.) obtenidas al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para cada módulo estudiado.

9.2.3. Comparación al principio y al final del experimento de las latencias del componente “b” de los potenciales de campo de los módulos cerebelosos (Cer MP y Cer V) con respecto a la espiga penicilínica del módulo cortical (Cor V).

En el caso de las latencias del componente “c” obtenidas de la actividad de campo del módulo de **Co V**, se comparó la media de los datos obtenidos al min. 1 (20.11 ± 1.58) con la media de los datos obtenidos al min. 24 (23.68 ± 1.87), encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($t = -2.281$; $p = 0.03$) consistentes en un retraso. En la actividad de campo del módulo de **Cer MP**, al comparar la media de las latencias del mismo componente obtenidas al min. 1 (29.82 ± 4.02) con la media de las latencias al min. 24 (40.32 ± 5.48) se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = -3.12$; $p = 0.008$) que también consistieron en un retraso como ocurrió en el caso del componente “b”. Para las medias de las latencias obtenidas al principio (min. 1: 15.44 ± 1.81) y al final (min. 24: 11.27 ± 2.39) del experimento, del módulo de **Cer V**, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($t = 1.73$; $p = 0.1$), gráficamente si podemos observar un adelantamiento. Los resultados se muestran en la gráfica 9.6 y en la tabla 9.14.



Grafica 9.6. Histogramas que muestran las medias y errores estándar de las latencias de los datos obtenidos al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para el módulo de **Co V** y para los módulos de **Cer MP** y de **Cer V**. Obsérvese que existieron diferencias estadísticamente significativas (*) en los módulos de **Co V** y **Cer MP** manifestándose un retraso entre la primera y la última serie, mientras que el módulo de **Cer V** aunque si presentó un adelantamiento, este no fue significativo.

MÓDULO	TIEMPO	MEDIA	ERROR E.	T	P
Co V	Principio	20.1133	1.5862	2.281	.039*
	Final	23.6867	1.8779		
Cer MP	Principio	29.8267	4.0295	3.120	.008*
	Final	40.3267	5.4817		
Cer V	Principio	15.4467	7.0116	1.730	.106
	Final	11.2733	9.2667		

* Diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9.14. Diferencias de las latencias (ms.) obtenidas al principio (min. 1) y al final (min. 24) del experimento para cada módulo estudiado.

En la figura 9.1 se puede observar una gráfica que ejemplifica y resume los resultados obtenidos en este trabajo.

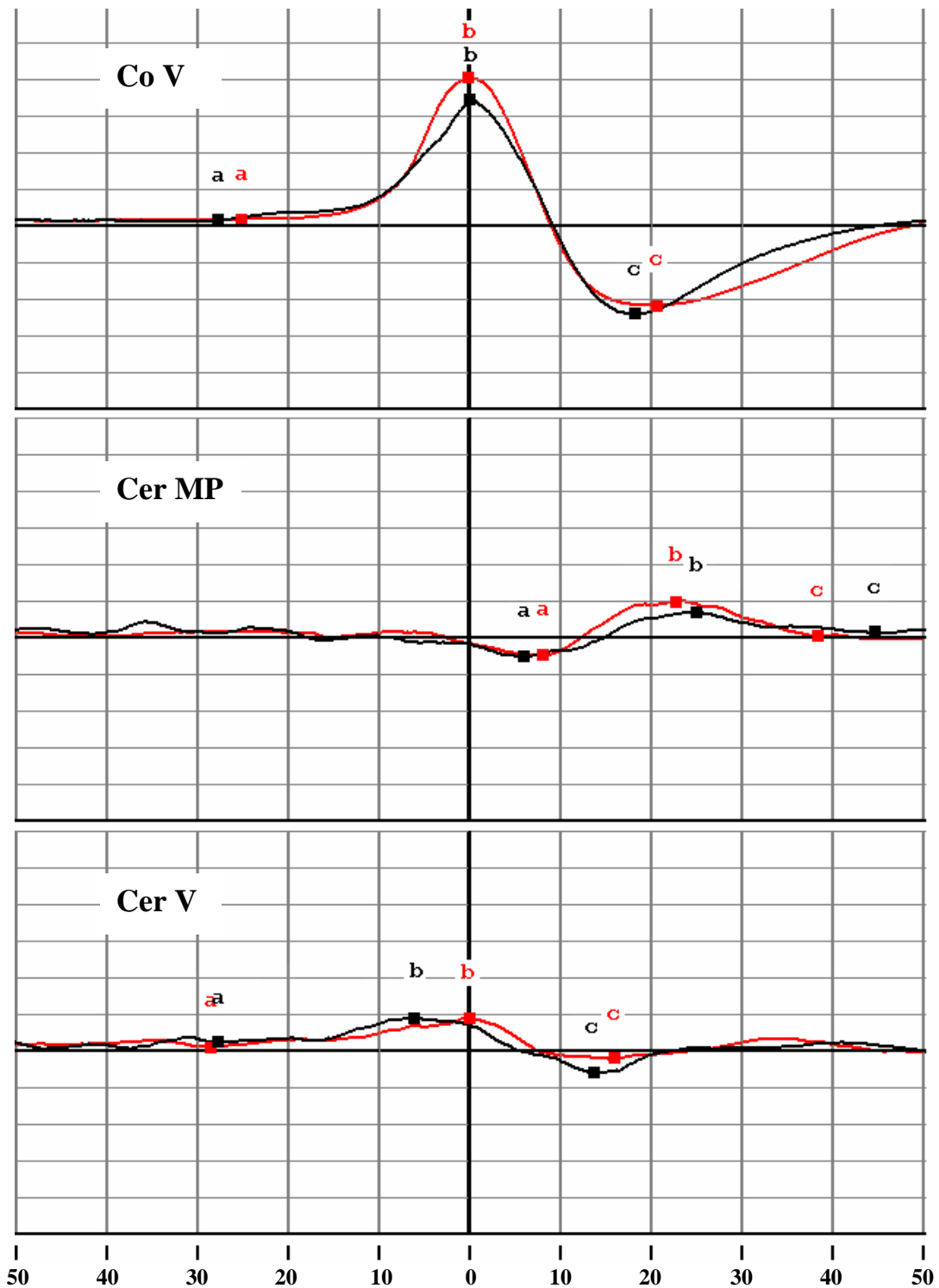


Figura 9.1. Se muestran dos figuras traslapadas de las gráficas obtenidas al principio (min. 1, en rojo) y al final (min. 24, en negro) de un experimento para ejemplificar el retraso observado en las latencias de los componentes “b” y “c” de la actividad del módulo **Cer MP**, así como el adelantamiento de las latencias de éstos componentes en la actividad del módulo **Cer V** con respecto a la actividad del módulo de **Cor V** y que resumirían los resultados principales obtenidos en este trabajo.

DISCUSIÓN

Consideramos que las técnicas de registro y análisis de potenciales de campo propuestas fueron adecuadas, debido a que se obtuvo un registro estable y duradero permitiendo caracterizar los principales componentes tanto de las espigas penicilínicas del módulo cortical de proyección somatosensorial de vibrisas (**Cor V**) como de las respectivas actividades inducidas en los módulos cerebelosos de proyección somatosensorial de miembro posterior (**Cer MP**) y de vibrisas (**Cer V**). Esto permitió observar y comparar los cambios en el tiempo de estos componentes, cambios que dependen de la organización puntiforme intermodular cortico-cerebelosa. De esta forma se pudo comprobar la hipótesis de que la actividad epileptoide del módulo de **CerV** exhibe un adelantamiento. A su vez, este adelantamiento no fue observado en la actividad epileptoide del módulo de **Cer MP**, que no se encuentra relacionada puntiformemente a la del módulo de **Cor V**.

En primer lugar se discutirán los resultados obtenidos con las técnicas de registro y de análisis propuestas y posteriormente se discutirán las implicaciones de los hallazgos fisiológicos.

El estudio de las relaciones intermodulares puntiformes cortico-cerebelosas requirió la adecuación de microelectrodos especiales, de técnicas de micromapeo profundo para llevar a cabo el registro multiunitario y del desarrollo de programas especializados para llevar a cabo los análisis computacionales respectivos, tal como se mencionó en el procedimiento.

En trabajos anteriores de estudios de propagación de actividad focal epileptoide, se han utilizado registros de superficie, con macroelectrodos y con filtrados en el rango de pasabajos (Dow, 1938), dando como resultado la imposibilidad de obtener un registro más localizado, ya que los potenciales de campo lentos y extra locales podrían ser registrados preponderantemente. En el presente trabajo, en la primera etapa del registro, se utilizaron microelectrodos para hacer un micromapeo de profundidad tanto en corteza como en cerebelo, con un ancho de banda de registro de 300-3000 Hz.

Posteriormente, con los mismos electrodos utilizados para llevar a cabo el micromapeo de profundidad, fueron registrados los potenciales de campo locales cambiando a un ancho de banda de registro de 30 - 100 Hz.

En investigaciones realizadas anteriormente por Martinez y Salgado (1992 a y b) se reporta la dificultad de mantener el registro de una misma neurona por más de 2 o 3 min. y por esta razón los autores tuvieron que comenzar a registrar 20 minutos después de colocar el foco penicilínico en la corteza para permitir que la actividad de las espigas corticales y la del cerebelo se “estabilizaran”. Sin embargo, debido los registros fueron obtenidos a partir del minuto 20, no tuvieron la posibilidad de analizar la actividad cerebelosa al principio y durante los primeros 20 minutos de evolución del foco penicilínico.

En esta investigación, el uso del método de registro de potenciales de campo, con el filtrado antes mencionado, resultó más estable que el registro unitario y multiunitario, además de que permitió hacer un seguimiento de la evolución de la respuesta cerebelosa durante la sesión experimental.

La técnica de registro de potenciales de campo, el filtrado de frecuencias de registro en el rango de 30 a 100 Hz (establecido mediante la realización de varios experimentos piloto en los cuales se fueron variando los rangos de filtrado hasta obtener una adecuada visualización) y por último la promediación de las 30 espigas para cada muestreo, permitieron identificar los componentes principales (“a”, “b” y “c”) que fueron constantes en la espiga penicilínica cortical y en los módulos de propagación cerebelosa. Considerando los trabajos de Ajmone-Marsan (1969) con respecto a los mecanismos celulares activados durante el foco epiléptico (generadoras de las espigas epilépticas), se puede suponer que el componente “a” correspondería a la primera inflexión a partir de la línea base y seguramente representa el inicio de la sincronización de las actividades sinápticas excitatorias locales de tipo epileptoide. El componente “b” representaría la máxima activación sináptica de tipo epileptoide y de generación sincrónica de potenciales de acción de alta frecuencia. El componente “c” correspondería a la resolución de la actividad epileptoide y representaría una máxima activación de tipo inhibitorio o desfacilitatorio. Lo anterior inferido a su vez por el registro simultáneo de actividad unitaria local y de potencial de

campo. Nosotros hemos inferido que los diferentes componentes observables en los potenciales de campo que reflejan la propagación hacia el cerebelo de éstas acciones epileptoides podrían representar actividades semejantes, aunque se tienen que realizar más experimentos con registros de campo y registros unitarios simultáneos para correlacionar estos eventos.

Es importante mencionar que el uso de este tipo de técnicas electrográficas permitieron el registro simultáneo de la actividad eléctrica de los tres módulos (**Cor V**, **Cer MP** y **Cer V**) en la misma rata, en contraste con las investigaciones realizadas anteriormente por Martínez y Salgado (1992 a y b), en las cuales la complejidad de la técnica de registro unitario no permitió registrar simultáneamente la actividad de más de dos neuronas, además de que la actividad obtenida de las neuronas de los módulos de proyección somatosensorial de labio inferior (**Cer LI**) y de miembro posterior (**Cer MP**) fueron registradas en ratas diferentes.

Como se mencionó en la sección del procedimiento, el interés de este trabajo se centró en las variaciones temporales de los diferentes componentes de la actividad de campo cerebelosa en relación a la generación de espigas penicilínicas corticales focales.

Inicialmente se observó que tanto las latencias del componente “a” como las del componente “b” del potencial de campo epileptiforme en **Cer V** se generan con un retraso (de aproximadamente 1 ms.), pero a partir del tercer minuto comienzan a mostrar un adelantamiento progresivo en relación a las latencias de la espiga penicilínica cortical, llegando al máximo adelantamiento (de aproximadamente 9 ms.) en el minuto 24 de evolución del cuadro epiléptico. Estos resultados fueron similares a los encontrados por Martínez y Salgado (1992a) en los que estudiaron las repuestas de la actividad unitaria de un módulo cerebeloso de proyección somatosensorial de labio inferior cuando colocaron el foco penicilínico en el módulo de proyección somatosensorial de labio inferior de la corteza de la rata y encontraron que muchas células (probablemente células de Purkinje) comenzaban a descargar una salva de potenciales de acción antes de que lo hicieran las células corticales. Cabe recalcar que estos autores no narraron que existiera un retraso inicial de la actividad de **Cor LI** y que el adelantamiento fuera progresivo conforme se desarrollaba el foco penicilínico. Además de que no explican el posible origen o significado de que se observe este adelantamiento.

Este proceso de adelantamiento aparentemente sigue una función exponencial negativa, lo cual indica que se trata de un proceso dinámico de características plásticas y probablemente relacionado a la generación de mecanismos de temporización de acciones predictivas rápidas del sistema cerebeloso probablemente de control. Este comportamiento predictivo ya ha sido descrito anteriormente para acciones motoras, por ejemplo, Mial (1998) menciona que el cerebelo proporciona información predictiva de movimientos intencionados, predicción cerebelosa que puede ser utilizada para ayudar a controlar los movimientos guiados por información sensorial y también podría estar involucrada en el control de movimientos coordinados.

Una de las hipótesis que surgió a raíz de la presente investigación es que esta predicción cerebelosa podría controlar la actividad de alta frecuencia generada por el foco epileptoide cortical o bien ejercer una acción de control en los sistemas motores respectivos. De acuerdo con esta idea, en futuras investigaciones sería importante estudiar por ejemplo, la posible existencia de una correlación entre el proceso de adelantamiento del componente “b” de la actividad cerebelosa del módulo de **Cer V** con la disminución de la amplitud del componente “b” de la actividad epileptoide del módulo de **Cor V**, así como una probable disminución en la generación de poliespigas o crisis epilépticas.

Esta actividad “predictiva” cerebelosa de los módulos de **CerV** no fue observada en las latencias de la propagación de los módulos de **Cer MP**, que durante todo el cuadro se mantuvieron posteriores a las de la espiga penicilínica cortical, mostrando inclusive un retraso cada vez mayor conforme transcurría el experimento. A su vez, estos resultados fueron consistentes con otra investigación realizada posteriormente por los autores mencionados anteriormente (Martinez y Salgado, 1992b) en la cual encontraron que observando la actividad unitaria de un módulo cerebeloso de proyección somatosensorial de miembro posterior (**Cer MP**), las células de Purkinje descargaban con un intervalo de 6 a 40 ms. posterior a la descarga epileptoide cortical. Es importante mencionar que en este caso no se narró que este retraso fuese cada vez mayor conforme se desarrollaba el foco penicilínico.

Este retraso aparentemente también de tipo exponencial positivo no se observó anteriormente y sólo se puede visualizar si se realizan registros de potenciales locales y utilizando el filtrado de la señal ya descrito. En este caso probablemente también podrían estar involucrados posibles mecanismos plásticos en su generación, aunque deben de ser estudiados más ampliamente.

Debido a que el adelantamiento es observado en el módulo de **Cer V** pero no en el de **Cer MP**, esto implicaría que es importante tomar en cuenta la organización funcional intermodular cortico-cerebelosa descrita por Bower y cols. (1981) para poder observar este mecanismo de plasticidad. Ellos encontraron que la microestimulación de una proyección táctil de corteza somatosensorial específica provoca una respuesta de corta latencia (4-5 ms.) únicamente en la zona de proyección táctil homóloga de los hemisferios cerebelosos (p. e. si se estimula una proyección somatosensorial de vibrisas en corteza, se observa únicamente la respuesta en una proyección somatosensorial de vibrisas en cerebelo), indicando que existe una organización topográfica compleja de tipo puntiforme entre la corteza sensoriomotora y los hemisferios cerebelosos. De acuerdo con esto, una forma de estudiar las actividades neuronales predictivas específicas, sería esencialmente a través de la consideración de este arreglo intermodular cortico-cerebeloso puntiforme.

El comportamiento de adelantamiento presentado en el neocerebelo (lóbulo paramediano, módulo de **Cer V**) y que no fue observado en el paleocerebelo (lóbulo pirámide, módulo de **Cer MP**) en el que inclusive se observa un aumento de las latencias, podría estar relacionado con capacidades plásticas diferenciales entre éstos dos lóbulos filogenéticamente diferentes.

Lo anterior podría estar correlacionado con algunas diferencias anatomo-funcionales entre paleo y neocerebelo, por ejemplo, se ha descrito que las áreas del cerebelo que más se han desarrollado proporcionalmente a los procesos evolutivos adaptativos han sido las regiones neocerebelosas, es decir, los lóbulos laterales del cerebelo y que en estas áreas en particular, la organización de los módulos también se volvió más compleja al compararla con la del paleocerebelo (Morin, 1979; Rojas y cols., 1998). A su vez, estaría relacionado con un incremento en la complejidad del procesamiento de la información y probablemente con una

mayor riqueza, versatilidad y variabilidad conductual (Becerril, et-al., 1998) y por lo tanto, también en capacidades plásticas.

De acuerdo con estas propuestas, posteriormente Sevilla y Salgado (2007) realizaron un trabajo en el cual se registraron los potenciales de campo de dos módulos cerebelosos, uno de proyección somatosensorial de miembro posterior (**Cer MP**) y el otro en un módulo de proyección somatosensorial de vibrisas (**Cer V**) (como en la presente investigación), pero en este caso, el foco penicilínico fue colocado en un módulo cortical de proyección somatosensorial de miembro posterior (**Co MP**) y se encontró inicialmente que para el componente de máxima activación (componente “b”) este comportamiento plástico en el tiempo no fue observado en ningún módulo cerebeloso (**Cer V y Cer MP**). Esto significaría que aparentemente el sistema vermiano, representado en este caso por el módulo de **Cer MP** (cuando el foco penicilínico es colocado en el módulo de **Co MP**) no presenta una capacidad adaptativa de carácter predictivo, en cambio las regiones de hemisferios cerebelosos, representadas por el módulo de **Cer V** (cuando el foco penicilínico es colocado en el módulo de **Co V**) si son capaces de exhibir estos procesos adaptativos y predictivos temporales. Es decir que al menos con este modelo experimental es posible observar aparentemente que los sistemas de los hemisferios cerebelosos presentan una plasticidad mayor (comportamiento predictivo) que las regiones vermicianas.

Por último, aunque no es posible saber en donde ocurre este mecanismo plástico de adelantamiento, una hipótesis que se podría proponer es que debido a que la latencia del componente “b” en el módulo de **Cer V** es la que más se modifica y que ésta representa la máxima activación sináptica local, el proceso plástico predictivo pudiera generarse a nivel de los glomérulos cerebelosos locales, a través de un aumento en la sensibilidad a la acción de las fibras aferentes (de núcleos pontinos) de conducción más rápidas. Además de que ya se ha narrado la existencia de plasticidad en los glomérulos cerebelosos (Hámori y cols., 1997).

Para comprobar esta hipótesis sería necesario realizar un registro de campo por capas celulares con micropipetas truncadas para observar la profundidad o capa donde se lleva a cabo este cambio.

En conclusión, se considera que existieron diversas aportaciones relevantes al conocimiento de la plasticidad cerebelosa, por un lado, aunque existen diversas investigaciones sobre mecanismos de plasticidad en el cerebelo, muy pocas son las que toman en cuenta esta organización topográfica compleja entre la corteza somatosensorial y los hemisferios cerebelosos, como la realizada por Kaas y cols (1983) en las cuales encontraron que la organización de mapas somatosensoriales cerebelosos puede ser modificada durante el desarrollo e inclusive en adultos y como la llevada a cabo por Ramírez y cols. (2004) en la cual se observó que la exposición a diversos ambientes (empobrecido, neutro y enriquecido) afecta la organización de las proyecciones somatosensoriales hacia el lóbulo paramediano y se encontró que las ratas que crecieron en un medio ambiente enriquecido presentaron mayor riqueza y variedad de proyecciones somatosensoriales hacia los hemisferios cerebelosos que las que crecieron en el medio ambiente empobrecido.

Por otro lado, en una investigación llevada a cabo por David Marr y James Albus (en Kandel y cols., 2001), señalaron que el cerebelo participa en tareas de aprendizaje motor que tiene que ver con procesos de depresión a largo plazo. Mientras que Salgado y Ramírez (2004) mostraron que existe plasticidad intermodular en el sistema cortico-cerebeloso utilizando el modelo de potenciación a largo plazo, encontrando un aumento del 40% en la amplitud de la respuesta cerebelosa a la estimulación de alta frecuencia administrada previamente en la corteza cerebral. En estos y otros trabajos el concepto de plasticidad se maneja esencialmente en términos de un aumento o disminución de la magnitud de las respuestas o de una reorganización de los mapas somatosensoriales, sin embargo, no se hace énfasis en que la plasticidad podría expresarse en términos de cambios en la temporización de las respuestas, inclusive en acciones predictivas.

Por último, debido a que se ha propuesto que si el cerebelo “aprende” es porque la corteza cerebral le “enseña” (Thach y cols., 1992), este trabajo podría ser útil para entender los mecanismos subyacentes del aprendizaje cortico-cerebeloso.

Lo anterior tendría relevancia para el campo de la Psicología debido a que por medio de investigaciones básicas como ésta, se lograría un mejor entendimiento de cómo el cerebelo

podría estar implicado en conductas de control simples (sensitivas, motoras, etc.), complejas (cognitivas, predictivas, temporizadoras, etc.) y en la generación de diversos mecanismos plásticos adaptativos en donde estén implicados procesos predictivos de secuenciación de acciones rápidas tanto preceptuales como motoras y asociativas. Este conocimiento nos permitirá a largo plazo, por un lado llevar a cabo terapias de rehabilitación más adecuadas puesto que estarán centradas en problemas específicos de pacientes con daño cerebeloso o con enfermedades neurodegenerativas, y por el otro, en personas normales se podrían estructurar intervenciones de estimulación temprana enfocadas al mejoramiento de habilidades sensoriales, motoras y cognitivas en especial en el ámbito de procesos predictivos rápidos.

Para realizar intervenciones en seres humanos, primero se tendrían que implementar estrategias de intervención, tomando en cuenta la complejidad de la organización cerebelosa modular, en la cual, se tienen contextos de arreglos modulares que controlan seguramente patrones de acción específicos. Sin embargo como se sabe que las proyecciones o módulos son múltiples, es decir redundantes, se podría teóricamente utilizar esta redundancia para reorganizar este arreglo de proyecciones y así poder generalizar a diversos patrones de acción.

Además, debido a que las porciones laterales del cerebelo se encuentran involucradas en procesos cognoscitivos complejos, a futuro se podrían realizar intervenciones enfocadas en lograr esta reorganización modular no sólo a nivel de temporizaciones motoras sencillas, sino también a nivel de temporizaciones de procesos cognoscitivos complejos.

Estas intervenciones se podrían realizar por etapas, tomando en cuenta el nivel de complejidad de las diferentes tareas (motoras o cognoscitivas) a realizar por medio de aproximaciones sucesivas, que dependerán de la extensión y el tipo de lesión en personas con daño cerebeloso, enfocadas a generar o inducir conductas con carácter predictivo rápido. Por otro lado, en personas normales, se podrían considerar las habilidades con las que ya cuenta la persona para favorecerlas y así lograr un mejor desempeño motor o cognoscitivo.

CONCLUSIONES

1. La técnica de registro de potenciales de campo resultó más adecuada que la de registro unitario debido a que permitió lograr un registro más estable y duradero de la actividad sináptica de campo de los módulos corticales y cerebelosos durante un cuadro de epilepsia experimental.
2. La técnica de registro de potenciales de campo, junto con el filtrado de frecuencias de registro en el rango de 30-100 Hz. y la promediación de las 30 espigas para cada muestreo, nos permitieron caracterizar los componentes principales de los potenciales de campo corticales y cerebelosos.
3. La caracterización de los componentes principales (“a”, “b” y “c”) nos permitió comparar la dinámica temporal de los potenciales de campo de **Cer V** y **Cer MP** en relación a la actividad penicilínica de **Cor V**, utilizando los datos de las latencias de estos componentes.
4. Al comparar las latencias de los componentes principales de la actividad sináptica del módulo de **Cer V** con las de **Cor V** podemos observar que inicialmente, las latencias del componente “a” y las del “b” de **Cer V** se generan con un retraso (de aprox. 1 ms.), pero a partir del minuto 3 comienzan a mostrar un adelantamiento (actividad “predictiva”) progresivo en relación a las latencias de la espiga penicilínica cortical, llegando al máximo adelantamiento (de aprox. 9 ms.) en el minuto 24 de evolución del cuadro epiléptico.
5. Al comparar las latencias de los componentes principales de la actividad sináptica del módulo de **Cer MP** con las de **Cor V** podemos observar que esta actividad “predictiva” cerebelosa de los módulos de **CerV** no fue observada en las latencias de la propagación de los módulos de **Cer MP**, que durante todo el cuadro se mantuvieron posteriores a las de la espiga penicilínica cortical, mostrándo inclusive un retraso cada vez mayor conforme transcurría el experimento.
6. El adelantamiento o corrimiento de las latencias de la actividad de campo de **Cer V** podría indicar que existe un proceso plástico relacionado a la generación de **mecanismos de**

temporización de acciones predictivas rápidas del sistema cerebeloso, comportamiento predictivo que ya ha sido mencionado para acciones motoras (Mial, 1998).

7. Esta predicción cerebelosa podría estar controlando la actividad de alta frecuencia generada por el foco epileptoide cortical o bien los procesos de propagación hacia otros sistemas, por ejemplo motores, a nivel de la médula espinal.

8. Debido a que este adelantamiento se observa en el módulo de **Cer V** pero no en el de **Cer MP** es necesario tomar en cuenta la organización funcional intermodular cortico-cerebelosa descrita por Bower y cols. (1981) que es una organización topográfica compleja de tipo puntiforme entre la corteza sensoriomotora y los hemisferios cerebelosos.

9. El hecho de utilizar dos módulos de proyecciones somatosensoriales topográficamente constantes, uno en el lóbulo paramediano de proyección somatosensorial de vibrisas y otro en el lóbulo pirámide de proyección somatosensorial de miembro posterior facilitó la localización, manipulación, registro y análisis de las actividades de los mismos.

10. Puesto que este adelantamiento se observa en el módulo de **Cer V**, ubicado en el lóbulo paramediano (neocerebelo), se puede suponer que puesto que evolutivamente hablando este lóbulo es más reciente y tiene funciones más complejas, sería más fácil y probable encontrar la existencia de mecanismos plásticos más rápidos que en el módulo de **Cer MP** del lóbulo pirámide (vermis, paleocerebelo), que evolutivamente hablando es más “antiguo” y aparentemente menos plástico.

11. Aunque aún no se puede saber en donde ocurre este mecanismo plástico una hipótesis sería que debido a que la latencia del componente “b” en el módulo de **Cer V** es la que más se modifica y que esta representa la máxima activación sináptica local, el proceso plástico predictivo pudiera generarse a nivel de los glomérulos cerebelosos locales, aumentando tal vez, la sensibilidad a las fibras aferentes de conducción más rápidas.

12. En la literatura, el concepto de plasticidad se maneja esencialmente en términos de un aumento o disminución de la magnitud de las respuestas o de una reorganización de los mapas somatosensoriales, sin embargo, no se hace énfasis en que la plasticidad podría expresarse también en términos de cambios en la temporización de las respuestas, inclusive en acciones predictivas tal como se describe en el presente trabajo.

13. Debido a que se ha propuesto que si el cerebelo “aprende” es porque la corteza cerebral le “enseña”(Thach y cols., 1992), este trabajo podría ser útil para entender los mecanismos sinápticos subyacentes del aprendizaje cortico-cerebeloso.

14. En resumen, por medio de las técnicas de micromapeo, del modelo de epilepsia experimental y considerando la organización funcional intermodular cortico-cerebelosa, se pueden observar comportamientos funcionales no descritos anteriormente por ejemplo, en este caso mecanismos de plasticidad sináptica entre estos sistemas.

Referencias

- Abrams, R. A., Meyer, D. E. y Kornblum, S. (1990). Eye-hand coordination: oculomotor control in rapid aimed limb movements. *J. Exp. Psychol.*, 16: 248-267.
- Adrian, E. D. (1943). Afferent areas in the cerebellum connected with the limbs. *Brain*, 66: 289-315.
- Aguilar, F. (2003). Plasticidad Cerebral. 1ª. Parte. *Rev. Med. IMSS.*, 41: 55-64.
- Ajmone-Marsan, C. (1969). Acute effects of topical epileptogenic agents. En H. H. Jasper, A. A. Ward y A. Pope (Eds.) *Basic mechanisms of the epilepsies*. Boston: Little Brown. pp. 299-319.
- Alexander, G. E. y Crutcher, M. D. (1990). Neural representations of the target (goal) or visually guided arm movements in three motor areas of the monkey. *J. Neurophysiol.*, 64: 164-178.
- Allen, G., Buxton, R. B., Wong, E. C. y Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275: 1940-1943.
- Allman, J. M. (2003). *El cerebro en evolución*. Barcelona, España: Ariel Neurociencia. pp. 39-50.
- Altman, J. y Bayer, S. A. (1997). Development of the cerebellar system. In relation to Its Evolution, Structure, and Functions. Londres: CRC.
- Arends, J. J. (1997). Sensory representation in the cerebellum and control circuits of motion. *Eur. J. Morphol.*, 35: 234-245.
- Armengol, J. A. (1998). Centros y vías nerviosas II. Médula espinal, tronco del encéfalo y cerebelo. En J. M. Delgado-García, A. Ferrús, F. Mora y F. Rubia (Eds.) *Manual de neurociencia*. Madrid: Síntesis. pp. 380-392.
- Ayala, F., Sping Ling y Vasconetto, C. (1970). Penicillin as an epileptogenic agent: Its effects on an isolated neuron. *Science*, 167: 1257-1260.
- Barnes, G. R. y Asselman, P. T. (1992). Pursuit of illuminated moving targets in human. *J. Physiol.*, 445: 617-637.
- Bear, M. F. y Malenka, R. C. (1994). Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 4: 389-399.
- Becerril, D. V. M. (2002). Estudio comparativo del arreglo de las proyecciones somatosensoriales entre lóbulos de paleo y neocerebelo. Tesis de licenciatura. Facultad de psicología. UNAM. México. pp. 58-83.

- Ben-Ari, Y. y Represa, A. (1990). Brief seizure episodes induce long-term potentiation and mossy fibre sprouting in the hippocampus. *TINS*, 13: 312-318.
- Bliss, T. V. y Gardner-Medwin, A. R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232: 357-374.
- Bliss, T. V. y Lomo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232: 331-356.
- Botterell, E. H. y Fulton, J. F. (1938). Functional localization in the cerebellum of primates. II. Lesions of midline structures (vermis) and deep nuclei. *J. Comp. Neurol.*, 69: 63-87.
- Bower, J. M. (1997). Is the cerebellum sensory for motor's sake, or motor for sensory's sake: the view from the whiskers of rat?. En C. I. DeZeeuw, P. Strata y J. Voogd (Eds.). *The cerebellum: From structure to control*. Vol. 114, *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier. pp. 463-496.
- Bower, J. M., Beermann, D. H., Gibson, J. M., Shambes, G. M. y Welker, W. (1981). Principles of organization of a cerebro-cerebellar circuit. Micromapping the projections from cerebral (SI) to cerebellar (granule cell layer) tactile areas of rats. *Brain Behav. Evol.*, 18: 1-18.
- Bower, J. M. y Woolston, D. C. (1983). Congruence of spatial organization of tactile projections to granule cell and purkinje cell layers of cerebellar hemispheres of the albino rat: vertical organization of cerebellar cortex. *J. Neurophysiol.*, 49: 745-766.
- Boyden, E. S., Katoh, A. y Raymond, J.L. (2004). Cerebellum-dependent learning: The role of multiple plasticity mechanisms. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27: 581-609.
- Brown, S. H., Kessler, K. R., Hefter, H., Cooke, J. D. y Freund, H. J. (1993). Role of the cerebellum visuomotor coordination. I. Delayed eye and arm initiation in patients with mild cerebellar ataxia. *Exp. Brain Res.*, 94: 478-488.
- Bundman, M. C. y Gall, C. M. (1994). Ultrastructural plasticity of the dentate gyrus granule cells following recurrent limbic seizures. II. Alterations in somatic synapses. *Hippocampus*, 4: 611-622.
- Buonamano, D., y Mauk, M. (1994). Neural network model of the cerebellum: Temporal discrimination and the timing of motor responses. *Neural Comput.*, 6: 38-55.
- Campbell, D. T. y Stanley, J. C. (1979). *Diseños experimentales y cuasiexperimentales en la investigación social*. Amorrortu editores. Argentina. pp. 54-56.
- Chez, C. (1991). The cerebellum. En E. R. Kandel, J. H. Schwartz y T. M. Jessel (Eds.) *Principles of neural science* (3a. ed.) New York: Elsevier. pp. 626-647.

- Cooper, I. S., Amin, I., Rikian, M., Waltz, J. M. y Poon, T. P. (1976). Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. *Arch. Neurol.*, 33: 559-570.
- Coussens, C. M. y Teyler, T. J. (1996). Protein kinase and phosphatase activity regulate the form of synaptic plasticity expressed. *Synapse*, 24: 97-103.
- Davenport, J., Schwindt, P. C. y Crill, W. E. (1979). Epileptogenic doses of penicillin do not reduce a monosynaptic GABA-mediated postsynaptic inhibition in the intact anesthetized cat. *Exp. Neurol.*, 65: 552-572.
- Delgado-García, J. M. (2001). Estructura y función del cerebelo. *Rev. Neurol.*, 37: 635-642.
- Dow, R. S. (1938) The electrical activity of the cerebellum and its functional significance. *J. Physiol.*, 94: 67.
- Doyon, J. (1997). Skill learning. En J. D. Schmahmann (Ed.) *The cerebellum and cognition*. Vol. 41. *International Review of Neurobiology*. San Diego: Academic Press. pp. 273-294.
- Eccles, J. C. (1979). Introductory remarks. En J. Massion y K. Sasaki (Eds.) *Cerebro-cerebellar interactions*. North Holland: Elsevier, Biomedical Press. pp. 1-9.
- Ekerot, C. E., Garwicz, M. y Jörntell, H. (1997). The control of forelimb movements by intermediate cerebellum. En C. I. De Zeeuw, P. Strata y J. Voogd (Eds.) *The cerebellum: From structure to control*. Vol. 114. *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier. pp. 423-429.
- Feeney, D. M., Gullotta, A. y Pittman, J. C. (1977). Slow-wave sleep and Epilepsy: Rostral thalamus and forebrain lesion suppress spindles and seizures. *Exp. Neurol.*, 56: 212-226.
- Fisher, R. S. (1989). Animal models of the epilepsies. *Brain Res. Rev.*, 14: 245-278.
- Flumerfelt, B. A. y Hryciyshyn, A. W. (1985). Precerebellar and red nucleus. The rat nervous system. En G. Paxinos (Ed.) *Hindbrain and spinal cord*. Australia: Academic Press. pp. 221-250.
- Franz, E., Ivry, R. y Helmuth, L. (1996). Reduced timing variability in patients with unilateral cerebellar lesions during bimanual movements. *J. Cogn. Neurosci.*, 8: 107-118.
- Gao, J. H., Parsons, L. M., Bower, J. M., Xiong, J., Li, J. y Fox, P. T. (1996). Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science*, 272: 545-547.
- González, L., Shumway, C., Morissette, J. y Bower, J. M. (1993). Developmental plasticity in cerebellar tactile maps: Fractured maps retain a fractured organization. *J. Comp. Neurol.*, 332: 487-498.

- Gibbon, J. y Church, R. (1990). Representation of time. *Cognition*, 37: 23-54.
- Grill, S. E., Hallett, M., Marcus, C., y McShane, L. (1994). Disturbances of kinaesthesia in patients with cerebellar disorders. *Brain*, 117: 1433-1447.
- Gruart, A. y Delgado-García, J. M. (1992). Respiration-related neurons recorded in the deep cerebellar nuclei of the alert cat. *Neuroreport*, 3: 365-368.
- Gruart, A., Guillazo-Blanch, Fernández-Más, R., Jiménez-Díaz, L. y Delgado-García, J. M. (2000). Cerebellar posterior interpositus as an enhancer of classically conditioned eyelid responses in alert cats. *J. Neurophysiol.*, 84: 2680-2690.
- Hámori, J. Jakab, R y Takács, J. (1997). Morphogenetic plasticity of neuronal elements in cerebellar glomeruli during deafferentation-induced synaptic reorganization. *J. Neural Transpl. Plas.*, 6:11-20.
- Haroian, A. J., Massopust, L. C. y Young, P. A. (1981.). Cerebellothalamic projections in the rat: an autoradiographic and degeneration study. *J. Comp. Neurol.*, 197: 217-236.
- Hebb, D. O. (1949). *The organization of behavior*. New York: Wiley & Sons.
- Helmuth, L. y Ivry, R. (1996). When two hands are better than one: Reduced timing variability during bimanual movements. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.*, 22 : 278-293.
- Helmuth, L. y Ivry, R. (1997). The neuropsychology of sequential behavior. En R. Brown (Ed.) *The neuropsychology of Movement*.
- Hore, J., Wild, B. y Diener, H. (1991). Cerebellar dysmetria at the elbow, wrist and fingers. *J. Neurophysiol.*, 65: 563-571.
- Houk, J. C. (1997). On the role of the cerebellum and basal ganglia in cognitive signal processing. En C. I. De Zeeuw, P. Strata y J. Voogd (Eds.) *The cerebellum: From structure to control*. Vol. 114. *Progress in Brain Research*. Amsterdam: Elsevier. pp. 543-552.
- Houk, J. C., Keifer, J. y Barto, A. G. (1993). Distributed motor commands in the limb premotor network. *Trends Neurosci.*, 16: 27-33.
- Hutton, J. T., Frost, J. D. y Foster, M. (1972). The influence of the cerebellum in cat penicillin epilepsy. *Epilepsia*, 13: 401-408.
- Ito, M. (1993). Movement and thought: Identical control mechanism by the cerebellum. *Trends Neurosci.*, 16: 448-450.
- Ivry, R. (1993). Cerebellar involvement in the explicit representation of temporal information. En P. Tallal, A. M. Galaburda, R. R. Llinás y C. Von Euler (Eds.) *Temporal information*

processing in the nervous system: Special reference to dyslexia and dysphasia. Vol. 682. New York: New York Academy of Sciences. pp. 214-230.

Ivry, R. (1997). Cerebellar timing systems. En J. D. Schmahmann (Ed.) *The cerebellum and cognition*. Vol. 41. *International Review of Neurobiology*. San Diego: Academic Press. pp. 555-573.

Ivry, R. y Diener, H. C. (1991). Impaired velocity perception in patients with lesions of the cerebellum. *J. Cogn. Neurosci.*, 3: 355-366.

Ivry, R. B. y Hazeltine, R. E. (1995). The perception and production of temporal intervals across a range of durations: evidence for a common timing mechanism. *J. Exp. Psychol. Hum. Percept.*, 21: 1-12.

Ivry, R. B. y Keele, S. W. (1989). Timing functions of the cerebellum. *J. Cogn. Neurosci.*, 1: 136-152.

Ivry, R. B., Keele, S. W. y Diener, H. C. (1988). Dissociation of the lateral and medial cerebellum in movement timing and movement execution. *Exp. Brain Res.*, 73: 167-180.

Jasper, H., Ward, A. y Pope, A. (1969). *Basic mechanisms of the epilepsies*. Boston: Little, Brown and Company.

Jenkins, I. H., Brooks, D. J., Nixon, P. D., Frackowiak, R. S. y Passingham, R.E. (1994). Motor sequence learning: A study with positron emission. *J. Neurosci.*, 14: 3775-3790.

Jinnai, D., Mukawa, I., Iwata, Y. y Kobayashi, K. (1980). Forel-H-tomy for treatment of intractable epilepsy. En J. A. Wada y J. K. Penry (Eds.). *Advances in Epileptology*. New York: Raven Press. pp. 227-236.

Johansson, R. S. y Westling, G. (1984). Roles of glabrous skin receptors and sensorimotor memory in automatic control of precision grip when lifting rougher or more slippery objects. *Exp. Brain Res.*, 56: 550-564.

Jordan, M. (1994). Computational aspects of motor control and motor learning. En H. S. Heuer (Eds.) *Handbook of motor control*. Berlin: Springer-Verlag. pp.1-65.

Julien, R. M. y Laxer, K. D. (1974). Cerebellar responses to penicillin-induced cerebral cortical epileptiform discharge. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 37: 123-132.

Kaas, J. H. (2001). Sistema Somatosensorial. En M. T. T Wong-Riley (Ed.) *Secretos de las neurociencias*. México: Mc Graw-Hill Interamericana.

Kaas, J. H., Merzenich, M. M. y Killackey, H. P. (1983). The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Ann. Rev. Neurosci.*, 6: 325-356.

- Kaas, J. H. y Neeraj, J. (2001). Plasticidad neuronal. En M. T. T. Wong-Riley (Ed.) Secretos de las neurociencias. México: Mc Graw-Hill. pp. 407-419.
- Kamiya, H. y Zucker, R. S. (1994). Residual Ca^{2+} and short-term synaptic plasticity. *Nature*, 371: 603-606.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H. y Jessell, T. M. (2001). Principios de Neurociencia. Madrid, España: Mcgraw-Hill Interamericana. 4a. ed.
- Keele, S. W. y Ivry, R. (1991). Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks?. En A. Diamond (Ed.) The development and neural bases of higher cognitive functions. Vol. 608. New York: New York Academy of Sciences. pp. 179-211.
- Kehoc, E. J., Horne, P. S. y Horne, A. J. (1993). Discrimination learning using different CS-US intervals in classical conditioning of the rabbit's nictitating membrane response. *Psychobiology*, 21: 277-285.
- Larsell, O. (1951). The comparative anatomy and histology of the cerebellum. Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Leiner, H. C. y Leiner, A. L. (1997). How fibers subserve computing capabilities: Similarities between brains and machines (Inter. Rev. Neurob.). En J. D. Schmahman (Ed.) The cerebellum and cognition. Vol. 4. San Diego: Academic Press. pp. 535-553.
- Leiner, H. C., Leiner, A. L. y Dow, R. S. (1993). Cognitive and language functions of the human cerebellum. *Trends Neurosci.*, 16: 444-447.
- Llinás, R. y Walton, K. D. (1990). Cerebellum. En G. M. Shepher (Ed.) The synaptic organization of the brain. Oxford: Oxford University Press. pp. 214-245.
- Llinás, R. y Welsh, J. P. (1993). On the cerebellum and motor learning. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 3: 958-965.
- López, V. L. M. (2000). Asimetría modular cerebelosa en ratas hembra y macho: correlatos conductuales. Tesis de licenciatura. Facultad de psicología. UNAM. México.
- Malenka, R. C. y Nicoll, R. A. (1993). NMDA-receptor-dependent synaptic plasticity: multiple forms and mechanisms. *Trends Neurosci.*, 16: 521-527.
- Martínez, M. y Salgado, A. (1992a). Organización somatosensorial modular cerebelosa y foco penicilínico cortical en la rata. *Mem. Cong. Nac. Cienc. Fisiol.*, 35: C161.
- Martínez, M. y Salgado, A. (1992b). Registro unitario simultáneo en distintos campos de proyección somatosensorial cerebelosa durante un cuadro de epilepsia experimental. *Arch. Ins Nac Neurol. y Neuroc.*, 7: 98-99.

- Massopust, L. C., Hauge, D. H., Ferneding, J. C., Doubek, W. G. y Taylor, J. J. (1985). Projection system and terminal localization of dorsal column afferents: An autoradiographic and horseradish peroxidase study in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 237: 533-544.
- Mathern, G. W., Babb, T. L., Micevych, P. E., Blanco, C. E. y Pretorius, J. K. (1997). Granule cell mRNA levels for BDNF, NGF, and NT-3 correlate with neuron losses or supragranular mossy fiber sprouting in the chronically damaged and epileptic human hippocampus. *Mol. Chem. Neuropathol.*, 30: 53-76.
- Matsumoto, H. y Ajmón-Marsan, C. (1964a). Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Interictal manifestations. *Exp. Neurol.*, 9: 286-304.
- Matsumoto, H. y Ajmón-Marsan, C. (1964b). Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: Ictal manifestations. *Exp. Neurol.*, 9: 305-326.
- Matthies, H. (1988). From molecular mechanisms to behavior. *Activ. Nerv. Suppl.*, 30: 2-17.
- McNamara, J. O. (1994). Cellular and molecular basis of epilepsy. *J. Neurosci.*, 14: 3413-3425.
- McNamara, J. C., Bryne, M. C., Dasheiff, R. M. y Fitz, J. G. (1980). The kindling model of epilepsy: A review. *Prog. Neurobiol.*, 15: 139-159.
- Meberg, P. J., Gall, C. M. y Routtenberg, A. (1993). Induction of F1/GAP-43 gene: expression in hippocampal granule cells after seizures. *Mol. Brain Res.* 17: 295-299.
- Miall, R. C. (1998). Sensory guidance of movement. *Novartis Foundation Symposium*, 218: 272-290.
- Miall, R. C., Haggard, P. N., y Cole, J. D. (1995). Evidence of a limited visuo-motor memory used in programming wrist movements. *Exp. Brain Res.*, 107: 267-280.
- Miall, R. C., Weir, D. J., Wolpert, D. M. y Stein, J. F. (1993). Is the cerebellum a Smith Predictor? *Behav.*, 25: 203-216.
- Michaelis, E. K. (1998). Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Prog. Neurobiol.*, 54: 369-415.
- Molinari, M., Petrosini, L. y Grammaldo, L. G. (1997). Spatial event processing. En J. D. Schmahmann (Ed.) *The cerebellum and cognition*. Vol. 41. *International Review of Neurobiology*. San Diego: Academic Press. pp. 217-230.
- Morin, G. (1979). *Fisiología del sistema nervioso central*. Barcelona: Toray Masson. pp. 123-163.
- Mountcastle, V. B. (1997). The columnar organization of the cortex. *Brain*, 120: 701-722.

- Mullan, S., Vailati, G., Karasick, J. y Mailia, M. (1967). Thalamic lesions for the control of epilepsy. *Arch. Neurol.*, 16: 277-285.
- Muller, F. y Dichgans, J. (1994). Dyscoordination of pinch and lift forces during grasp in patients with cerebellar lesions. *Exp. Brain Res.*, 101: 485-492.
- Nawrot, M. y Rizzo, M. (1995). Motion perception deficits from midline cerebellar lesions in human. *Vision Res.*, 35: 723-731.
- Oscarsson, O. (1980). Functional organization of olivary projection to the cerebellar anterior lobe. En J. Courville, C. De Montigny y Y. Lamarre (Eds.) *The inferior olivary nucleus: Anatomy and physiology*. New York: Raven Press. pp. 279-289.
- Ozawa, S., Kamiya, H. y Tsuzuki, K. (1998). Glutamate receptors in the mammalian central nervous system. *Prog. Neurobiol.*, 54: 581-618.
- Paulignan, Y., MacKenzie, C., Marteniuk, R. y Jeannerod, M (1990). The coupling of arm and movements during prehension. *Exp. Brain Res.*, 79: 431-543.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. L., Mintun, M. y Raichle, M. E. (1988). Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, 331: 585-589.
- Pollard, H., Khrestchatisky, M., Moreau, J., Ben-Ari, Y. y Represa, A. (1994). Correlation between reactive sprouting and microtubule protein expression in epileptic hippocampus. *Neuroscience*, 61: 773-787.
- Prince, D. A. (1968). The depolarization shift epileptic neurons. *Exp. Neurol.*, 21: 467-485.
- Qiao, X. y Noebels, J. L. (1993). Developmental analysis of hippocampal mossy fiber outgrowth in a mutant mouse with inherited spike-wave seizures. *J. Neurosci.*, 13: 4622-4635.
- Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., MacLeod, A. K., Pardo, J. V., Fox, P. T. y Petersen, S. E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb. Cortex*, 4: 8-26.
- Ramírez, S., Sevilla, N. y Salgado, A. (2006). Efecto del desarrollo en medio ambiente enriquecido y empobrecido sobre la organización de proyecciones somatosensoriales al lóbulo paramediano del cerebelo. *Mem. Cong. Nac. Soc. Mex. Cien. Fisiol.* 49: C218.
- Represa, A., Jorquera, I., Le Gal La Salle, G. y Ben-Ari, Y. (1993). Epilepsy induced collateral sprouting of hippocampal mossy fibers: does it induce the development of ectopic synapses with granule cell dendrites? *Hippocampus*, 3: 257-268.

- Rivera, M. C (1996) Modelo de inducción de crisis convulsivas por administración sistémica de sustancias que no pasan barrera hematoencefálica. Fac. Med. Universidad de Colima. Tesis de maestro en Ciencias Fisiológicas. Especialidad en Farmacología.
- Robertson, E. M. y Miall, R. C. (1997). Neurons in the lateral cerebellum coding for a particular motor task, but not for the motor commands. *J. Physiol.*, 501: 38-39.
- Rojas, O., Salgado, A., López, L. y Becerril, V. (1998). Evolución de la organización modular cerebelosa. Inferencias teóricas en la evolución del cerebelo humano. *Mem. Cong. Nac. Soc. Mex. Cien. Fisiol.* 41: C65.
- Rosenzweig, M. R., Leiman, A. L. y Breedlove, S. M. (2001). *Psicología Biológica. Una Introducción a la Neurociencia Conductual, Cognitiva y Clínica.* Barcelona, España: Ariel, S. A.
- Rubio-Donadieu, F. (1989). Generalidades y clasificación de la epilepsia. En A. Feria-Velasco, D. Martínez de Muñoz, y F. Rubio-Donadieu (Eds.) *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario.* 2ª. Ed. México: Trillas. pp. 19-27.
- Rusakov, D. A., Richter- Levin, G., Stewart, M. G. y Bliss, T. V. (1997). Reduction in spine density associated with long-term potentiation in the dentate gyrus suggests a spine fusion-and- branching model of potentiation. *Hippocampus*, 7: 489-500.
- Salgado, A., Briones, R. y Fernández-Guardiola, A. (1982). Purkinje cell responses to a cerebral penicillin-induced epileptogenic focus in the cat. *Epilepsia*, 23: 597-606.
- Salgado, A., y Ramírez S. (2004). Potenciación intermodular cortico-cerebelosa. *Mem. Cong Nac. Soc. Mex. Cien. Fisiol.* 171: C228.
- Sasaki, K. (1979). Cerebro-cerebellar interconnections in cats and monkeys. En J. Massion y K. Sasaki (Eds.) *Cerebro-cerebellar interactions.* North Holland: Elsevier, biomedical press. pp. 105-124.
- Schmahmann, J. D. (1997). Rediscovery an early concept. En J. D. Schmahmann (Ed.) *The cerebellum and cognition.* Vol. 41. *International Review of Neurobiology.* San Diego: Academic Press. pp. 3-27.
- Schmahmann, J. D. y Pandya, D. N. (1997). The cerebro-cerebellar system. En J. D. Schmahmann (Ed.) *The cerebellum and cognition.* Vol. 41. *International Review of Neurobiology.* San Diego: Academic Press. pp. 31-59.
- Schmahmann, J. D. y Sherman, J. C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121: 561-579.
- Segovia, S. y Guillamón, A. (2000). *Psicobiología del desarrollo.* España: Ariel Psicología. pp. 31-73 y 112-131.

- Sevilla, N. y Salgado, A. (2007) Plasticidad intermodular cortico-cerebelosa: respuestas vermianas a espigas penicilínicas corticales. *Mem Cong. Nac. Soc. Mex. Cien. Fisiol.* 50: C111.
- Shambes, G. M., Gibson, J. M. y Welker, W. (1978). Fractured somatotopy in granule cell tactile areas of rat cerebellar hemispheres revealed by micromapping. *Brain Behav. Evol.*, 15: 94-140.
- Shidara, M., Kawano, K., Gomi, H. y Kawato, M. (1993). Inverse-dynamics model eye movement control by Purkinje cells in the cerebellum. *Nature*, 365: 50-52.
- Singer, W. (1995). Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science*, 270: 758-764.
- Snider, R. S. y Stowel, A. (1944). Receiving areas of the tactile, auditory, and visual systems in the cerebellum. *J. Neurophysiol.*, 7: 331-257.
- Solis, H. y Arauz, J. (1989). Modelos Experimentales de Epilepsia. En A. Feria-Velasco, D. Martínez de Muñoz, y F. Rubio-Donadieu (Eds.) *Epilepsia. Un enfoque multidisciplinario*. 2ª. Ed. México: Trillas. pp. 74-97.
- Thach, W. T., Goodkin, H. P. y Keating, J. G. (1992). The cerebellum and the adaptative coordination of movement. *Ann. Rev. Neurosci.*, 15: 403-442.
- Thompson. R. (1990). Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. *Phil. Trans. R. Soc.*, 329: 161-170.
- Topka, H., Valls-Sole, J., Massaquoi, S., y Hallet, M. (1993). Deficit in classical conditioning in patients with cerebellar degeneration. *Brain*, 116: 961-969.
- Umetani, T. (1990). Topographic organization of the cerebellar nucleocortical projection in the albino rat: an autoradiographic orthograde study. *Brain Res.*, 507: 216-224.
- Van Donkelaar, P. y Lee, R. G. (1994). Interactions between the eye and hand motor systems: disruptions due to cerebellar dysfunction. *J. Neurophysiol.*, 72: 1674-1685.
- Van Reempts, J., Dikova, M., Werbrouck, L., Clincke, G. y Borgers, M. (1992). Synaptic plasticity in rat hippocampus associated with learning. *Behav. Brain Res.*, 51: 179-183.
- Voogd, J. y Bigaré, F. (1980). Topographical distribution of olivary and cortico-nuclear fibers in the cerebellum: a review. En J. Courville, C. De Montigny, y Y. Lamarre (Eds.) *The inferior olivary nucleus: Anatomy and physiology*. New York: Raven Press. pp. 207-234.
- Voogd, J., Gerrits, N. M. y Marani, E. (1985). Cerebellum. En G. Paxinos (Ed.). *The rat nervous system*. Vol. 2. Hindbrain and spinal cord. Australia: Academic Press. pp. 251-292.

- Voogd, J. y Ruigrok, T. J. (1997). Transverse and longitudinal patterns in the mammalian cerebellum. En C. I. De Zeeuw, P. Strata y J. Voogd (Eds.). *The cerebellum: From structure to control*. Vol. 114. Progress in Brain Research. Ámsterdam: Elsevier. pp. 21-37.
- Waiker, A. E. y Johnson, H. C. (1945). Convulsive factors in commercial penicillin. *Arch. Surg.*, 50: 69-73.
- Welker, C. (1976). Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. *J. Comp. Neur.*, 166: 173-190.
- Welker, W., Blair, C. y Shambes, G. M. (1988). Somatosensory projections to cerebellar granule cell layer of Giant Bushbaby Galago Crassicaudatus. *Brain Behav. Evol.*, 31: 150-160.
- Welker, W. y Shambes, G. M. (1985). Tactile cutaneous representation in cerebellar granule cell layer of the opossum, *didelphis virginia*. *Brain Behav. Evol.*, 27: 57-79.
- Wing, A. y Kristofferson, A. (1973). Response delays and the timing of discrete motor responses. *Percept. Psychophys.*, 14: 5-12.
- Wolpert, D. M. y Miall, R. C. (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural Netw.*, 9: 1265-1279.
- Woodruff-Pak, D. S., Papka, M. y Ivry, R. B. (1996). Cerebellar involvement in eyeblink classical conditioning in humans. *Neuropsychology*, 10: 443-458.
- Yeo, C. H. (1991) Cerebellum and classical conditioning of motor responses. En J. R. Wolpaw, J. T. Schmidt, y T. M. Vaughan (Eds.) *Activity-driven CNS changes in learning and development*. Vol. 627. New York: New York Academy of Sciences. pp. 292-304.

ANEXO 1

Se ha descrito que en el cerebelo existen proyecciones somatosensoriales que son constantes, es decir que están presentes en todas las ratas. Esto indicaría que cada uno de los lóbulos del cerebelo procesan de manera preferencial una o más zonas corporales. En el lóbulo paramediano estas proyecciones somatosensoriales constantes son las de labio inferior y de vibrisas (López, 2000). Mientras que en el lóbulo pirámide, las proyecciones somatosensoriales constantes y cuasi somatotópicas son las de miembro posterior, región femoral, región lumbar y cola (Becerril, 2002). De acuerdo con esto, se decidió utilizar dos módulos de proyecciones somatosensoriales constantes, uno en el lóbulo paramediano, que sería de proyección somatosensorial de vibrisas y otro en el lóbulo pirámide de proyección somatosensorial de miembro posterior que facilitaron la localización, manipulación y registro de los mismos módulos.

Por otro lado, como se mencionó en la justificación de este trabajo, en los experimentos llevados a cabo por Martínez y Salgado (1992 a y b) fueron colocadas las micropipetas de registro unitario en los módulos de proyección somatosensorial de labio inferior en corteza y cerebelo, fue útil cambiar de módulo de proyección somatosensorial para saber si este adelantamiento podría ser generalizable a otros módulos de proyección somatosensorial diferentes.

ANEXO 2

Se utilizó el modelo de epilepsia experimental porque mediante él se han descritos cambios plásticos e inclusive se ha mencionado que ocurre un proceso similar al de la potenciación a largo plazo.

Gran parte del conocimiento que se tiene de los mecanismos celulares que subyacen al aprendizaje y la memoria provienen de estudios llevados a cabo en el hipocampo en el cual, la potenciación a largo plazo (LTP) de la transmisión sináptica es producida por un tren de estimulación eléctrica de alta frecuencia o por medio de bloqueadores de canales de potasio. Además, el hipocampo es una región susceptible a la actividad epileptógena y con relativa frecuencia, origina crisis epilépticas, en especial parciales complejas, estas crisis activan los receptores NMDA y refuerzan las conexiones entre las neuronas excitatorias. Aunque varios modelos de generación de actividad epileptógena son similares a la LTP, el que se encuentra más relacionado es el modelo de crisis del lóbulo temporal denominado kindling (McNamara, 1994).

Recientes estudios han revelado que episodios de epilepsia parciales complejos producen cambios duraderos que son similares a los que ocurren con la potenciación a largo plazo, puesto que comienza una serie de eventos que incluyen cambios en la expresión génica, el brote (sprouting) de fibras y el establecimiento de nuevos contactos sinápticos (Ben-Ari y Represa, 1990)