

03068

1 lej

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS

PROFESIONALES Y POSGRADO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN

CIENCIAS FISIOLÓGICAS

MODELO DEL MECANISMO GENERADOR DE ESPIGAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS

PRESENTA

ENRIQUE SOTO EGUIBAR

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
HIPOTESIS PRINCIPAL	4
EL MODELO	5
Introducción	5
Descripción del Modelo	7
Fundamentos del Modelo	14
Umbral	14
Período Refractorio	14
Cambios de Excitabilidad	16
Operación del Modelo	18
PREPARACION Y METODOS	21
CLASIFICACION DE AFERENTES UTRICULARES	23
Aferentes Tipo I	23
Aferentes Tipo II	23
Aferentes Tipo III	25
Papel de los distintos tipos de aferentes	25
Equilibrio	26
Audición	26
SINCRONIZACION DE LAS DESCARGAS	30
Análisis del modelo para producir sincronización	33
RELACION FRECUENCIA DE DESCARGA-FRECUENCIA DE ESTIMULO	38
Aferentes Tipo I	38
Aferentes Tipo II	38
Discusión	40
CURVAS DE GANANCIA	42
Método	42
Aferente Tipo I	47
Aferente Tipo II	51
Aferente Tipo III	54
Validez del Método	58
OPERACION DEL MODELO Y ANALISIS DE SU CAPACIDAD PARA PRODUCIR ADAPTACION	61

Conceptos fundamentales	61
Adaptación y Tipos de aferentes	62
Modelaje del proceso de adaptación	67
DISCUSION	72
Generalidad de los resultados	72
Comparación con otros modelos	74
CONCLUSIONES.....	84
BIBLIOGRAFIA	86
APENDICE # 1	93
APENDICE # 2	99

INTRODUCCION

El papel del sistema vestibular es el de informar al sistema nervioso sobre cambios de posición a los que se ve sometida la cabeza del animal. El sistema nervioso utiliza esta información para producir reflejos para el equilibrio y la locomoción.

El sistema vestibular detecta las fuerzas asociadas con el movimiento de la cabeza por medio de estructuras especializadas: las máculas del utrículo y del sáculo son los sensores de aceleraciones lineales, en tanto las crestas de los canales semicirculares lo son de aceleraciones angulares. Cada mácula consiste de una membrana sensorial (formada por células ciliadas y de sostén), que sostiene una carga, el otolito. Este otolito está compuesto de cristales de carbonato de calcio, embebidos en una matriz glicoproteica. Debido a su densidad las aceleraciones lineales producen en el otolito un desplazamiento inercial, que es el estímulo efectivo para generar una respuesta de las células ciliadas sensitivas. En lo que respecta a los canales semicirculares, las células sensitivas se encuentran localizadas en las crestas ampulares de estos canales, y sus cilios están embebidos en una cúpula que ocluye la luz del canal. Las rotaciones de la cabeza producen un desplazamiento inercial del líquido endolinfático que se encuentra en el interior de los canales, generando con ello una deflexión de la cúpula y de los cilios, y un cambio de potencial en la célula ciliada.

Los canales semicirculares en número de tres, tienen una disposición tal, que son capaces de detectar aceleraciones angulares en cualquier plano.

A los procesos que dan origen a la flexión de los cilios de las células sensitivas y su consecuente respuesta, se les conoce de manera global como acoplamiento mecánico (De Vries, 1950).

Las células ciliadas, son células sensoriales especializadas que se caracterizan por tener una forma alargada y en uno de sus extremos un ramillete de prolongaciones (estereocilias), de las cuales solo uno es un cilio verdadero (Kinocilio).

Se conoce poco respecto a los mecanismos fisiológicos de las células ciliadas, particularmente no se conoce aún el mecanismo de transducción y las hipótesis explicativas son escasas. (Davis, 1961; Flock, 1965).

Se sabe que el estímulo óptimo es una fuerza que actúe paralelamente a un eje que intersecta el haz de estereocilios y va al Kinocilio. La flexión de los cilios en la dirección del kinocilio despolariza a la célula y la flexión en dirección contraria la hiperpolariza (Flock, 1965). El efecto de una fuerza es mínimo cuando se dirige perpendicularmente al eje de excitación (Fernández y Goldberg, 1976 a,b,c).

Las células ciliadas hacen sinapsis con la aferente primaria, sinapsis de la cual se sabe poco, desconociéndose el tipo de transmisor, así como la respuesta de la aferente ante la estimulación sináptica. De la descarga basal de las aferentes puede inferirse que estas están sujetas a una acción constante de tipo tónico, por parte de las células ciliadas.

El registro de las aferentes ha permitido determinar que la respuesta de estas ante estimulación vibratoria de alta frecuencia no es lineal (Loweinstein y Roberts, 1951). Así como también demostrar

que las curvas de ganancia- frecuencia tienen una pendiente positiva y no son planas como en un acelerómetro (Fernández y Goldberg, 1976 c).

En este trabajo se pretende simular mediante un modelo computacional, las características de respuesta de los órganos otolíticos del sistema vestibular. Particularmente se modela el mecanismo de conversión analógico-digital, esto es, el proceso mediante el cual, una señal continua de amplitud dependiente del estímulo, es transformada en una sucesión de potenciales de acción, donde la información es codificada por los tiempos en que estos ocurren y no por su forma. (Ferkel y cols., 1969).

En la primera parte del trabajo se propone el modelo de funcionamiento del mecanismo generador de espigas, luego se presentan los resultados experimentales que nos permiten clasificar las fibras aferentes utriculares en tres grupos, y se analiza la capacidad del modelo para reproducir, por variaciones cuantitativas de sus parámetros la respuesta dinámica de los diversos tipos de aferentes. Para el estudio de las características de la respuesta dinámica se introduce un método estadístico. Se discute el proceso de adaptación, y se analiza la capacidad del modelo para reproducir la adaptación que se encuentra experimentalmente. Por último se procede a una discusión general.

HIPOTESIS PRINCIPAL

Las propiedades fisiológicas del mecanismo generador de espigas, son suficientes para explicar la existencia de diferentes tipos de aferentes vestibulares. Este mecanismo permite explicar las características de respuesta, las curvas de ganancia, la adaptación y el enfesamiento en los aferentes vestibulares. La existencia de tipos de aferentes se debe a cambios cuantitativos en los parámetros del mecanismo generador de espigas.

EL MODELO

Introducción

La intención principal del modelaje del sistema nervioso es la de esclarecer las relaciones sobre las estructuras y su función en base a la operación. Así, los modeladores tratan con los mecanismos dinámicos de operación de sistemas y subsistemas, en un intento de esclarecer las relaciones entre las estructuras y su función. Es conveniente aclarar acerca del término modelo, que en cierto sentido, todo el quehacer científico consiste en establecer modelos, muchas veces conceptuales (Mac Gregor y Lewis, 1977). En este trabajo, al utilizar el término modelo, nos referimos específicamente a la construcción de modelos computacionales, que permiten analizar hasta qué grado se puede simular el comportamiento de un sistema en base a la operación de los diversos mecanismos que lo componen. Entonces, la utilidad de un modelo computacional queda sujeta a la existencia de un modelo conceptual, que puede ser formalizado o profundizado por el análisis del comportamiento del modelo computacional.

Desde un punto de vista estricto, este trabajo es más una simulación que un modelo; en él se presuponen los parámetros de subsistemas y se analiza la influencia de estos en las relaciones entrada-salida del sistema en su conjunto. Los parámetros presupuestos tienen necesariamente un correlato fisiológico y toman valores susceptibles de ocurrir en un sistema orgánico.

Existen diversas formas de establecer modelos para la actividad repetitiva de fibras nerviosas. Destacan los modelos fundamentados en las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (1952 a) (Kernell y Sjöholm,

1972, 1973; Cooley y Dodge, 1966; Jack, Noble y Tsien, 1975; 1981; Fartridge, 1982).

Este tipo de modelos requieren mucho tiempo de computación y en general la interpretación de los resultados está oscurecida por la interdependencia de los parámetros que aparecen en estas ecuaciones.

Otro tipo de modelos más sencillos se fundamentan en el equivalente eléctrico de la membrana. Tienen su origen en el trabajo de Hodgkin (1946), quien sostiene que el tiempo de respuesta está relacionado con el tiempo necesario para la carga pasiva de la membrana hasta que se alcanza el umbral. Según este modelo la membrana está representada por un circuito equivalente RC. Al pasar una corriente a través de la membrana su potencial variará hasta que en algún momento alcance el umbral. En este momento se produce un potencial de acción, luego del cual el potencial de membrana vuelve a coincidir con el potencial de reposo, y comienza otro ciclo de variaciones pasivas del potencial de membrana.

Otro enfoque fué propuesto por Adrian (1926) y sostiene que la descarga repetitiva de los axones está controlada fundamentalmente por el curso temporal de la refractariedad. Jack, Noble y Tsien (1975) sostienen que este último enfoque parece ser el más apropiado en el caso de fibras mielínicas.

En este caso la corriente depolarizante producirá una variación de potencial y cuando este potencial alcance el umbral, se producirá una descarga, seguida por un período refractario absoluto (donde no se pueden producir nuevas descargas) y por un período refractario relativo (donde el umbral estará aumentando).

Nosotros elegimos este último enfoque, que hemos denominado "modelo de refractariedad", para la modelación de la descarga repetitiva de aferentes utriculares. Este utiliza el concepto de refractariedad funcional introducido por Rosenblueth y col. (1949). Hemos escogido este tipo de modelo debido a que, como ya anotamos, los modelos de conductancias iónicas requieren de grandes sistemas computacionales y en general la interpretación de los resultados se ve oscurecida por la interdependencia de los parámetros; y los modelos del tipo del integrador con pérdidas, nos parecen conceptualmente insuficientes de acuerdo con elementos que se introducen en la discusión.

Creemos que el modelo de refractariedad permite reproducir adecuadamente las relaciones entrada-salida del sistema y la sencillez del modelo facilita la interpretación de sus resultados.

Parece muy interesante estudiar hasta que grado los diversos modelos propuestos para la descarga repetitiva pueden ser equivalentes. Puede demostrarse que la formulación matemática necesaria para el modelo de refractariedad, incluye como un caso particular la formulación usada para el caso del "integrador con pérdida y disperso". Para no interferir con el orden natural en la exposición de este trabajo incluimos esta demostración en el apéndice 1.

Descripción del Modelo.

Todo sistema sensorial convierte alguna forma de energía en cambios en la descarga del nervio correspondiente. Esta transformación se realice mediante una secuencia de pasos elementales (Davis,

1961), que nosotros hemos esquematizado para el caso de un órgano otolítico en la Figura 1. El primer cambio consiste en un acoplamiento mecánico que transforma a las aceleraciones lineales que actúan sobre el otolito en movimientos de los cilios de las células receptoras. En la siguiente transformación, el mecanismo de transducción mecanoeléctrica convierte el movimiento de los cilios en una señal eléctrica; el potencial receptor. El estudio con registro intracelular del potencial receptor en las células ciliadas (Sand y Cols., 1975, Hudspeth 1977) ha permitido demostrar una relación aproximadamente lineal entre la deflexión de los cilios y la respuesta de la célula.

Hudspeth (1977) ha encontrado que la estimulación mecánica directa y de baja amplitud de los cilios, produce un cambio de potencial intracelular que sigue en toda la estimulación, modificándose conforme se aumenta la amplitud hasta tener una respuesta sinusoidal, para estimulación con desplazamientos triangulares de 3mm.

(Fig. # 2A). Este mismo autor ha encontrado una respuesta no lineal en las curvas de intensidad de estímulo contra potencial intracelular. Esta no linealidad se caracteriza por una relación en forma de S (Fig. # 2B), y una respuesta de mayor intensidad en el sentido de la despolarización que con la hiperpolarización. Respecto a estas no linealidades cabe anotar que:

a).- La parte cercanamente lineal de la respuesta; se produce para desplazamientos entre -0.5 y $+0.5 \mu\text{m}$, que corresponde precisamente a los desplazamientos máximos encontrados en el sistema vestibular por Malcom y Becherd (1962).

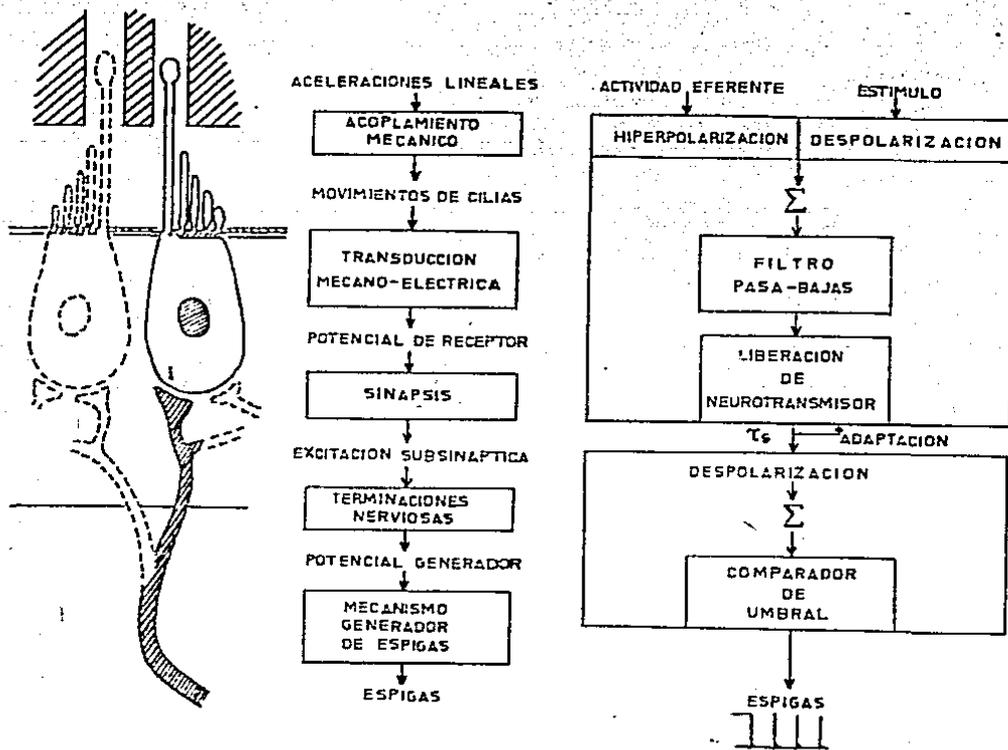


Fig. # 1 ... Codificación Utriclar. A la izquierda se presenta un esquema de las estructuras involucradas, desde el otolito, las células ciliadas y las fibras aferentes. En el centro los mecanismos que intervienen en la codificación. En los cuadros los elementos que componen el sistema, fuere de ellos el resultado de la operación de dicho elemento del sistema. A la derecha los elementos que se han considerado relevantes en el modelo, y como estos se han modelado.

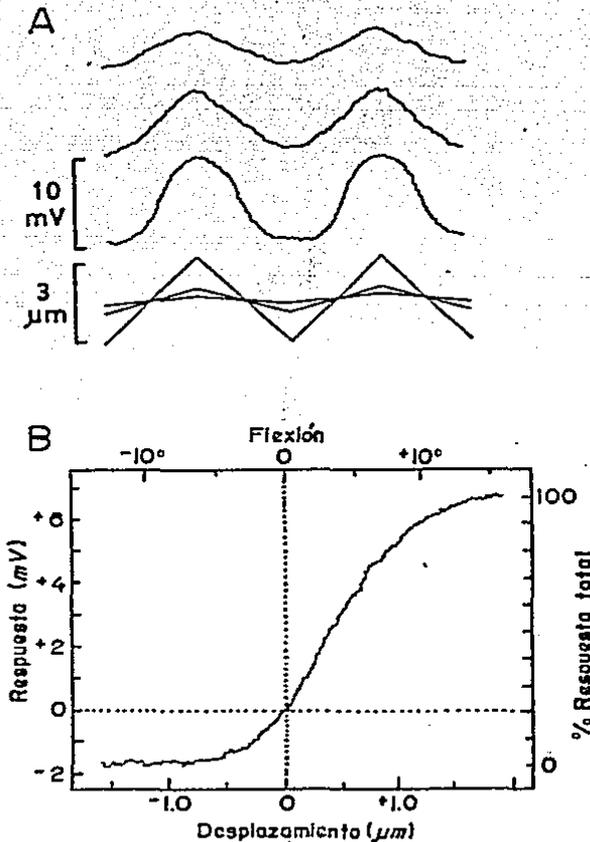


Fig. # 2.- En la parte A de la figura se muestra el potencial que se registra en la célula ciliada cuando se estimula ésta con desplazamientos triangulares de diferentes amplitudes. Puede observarse como para desplazamientos de hasta $3 \mu\text{m}$ la respuesta es prácticamente sinusoidal. B: Se muestra una gráfica de intensidad de estímulo (desplazamiento), contra respuesta. Puede observarse una respuesta no lineal de la célula ciliada, que se caracteriza por una curva de tipo sigmoidea. Es necesario apuntar que en condiciones fisiológicas no se producen desplazamientos de los cilios mayores a $1 \mu\text{m}$, por lo cual la respuesta caería en la región lineal de la curva (Figura tomada de Hudspeth, y Corey, 1977).

b).- La no linealidad que Hudspath (1977) encuentra en la respuesta se produce en condiciones en las que los cilios no están sometidos al peso del otolito. Puede entonces pensarse que la fuerza que ejercen los otolitos flexiona parcialmente a los cilios, desplazando hacia arriba el cero de la gráfica, llevando así la respuesta a la región lineal. En base a estos hallazgos se propone que el proceso de transducción es un proceso cercanamente lineal, y que una entrada sinusoidal produce cambios de potencial modulados sinusoidalmente en la célula. Este proceso presenta fenómenos de saturación que se ponen de manifiesto en condiciones experimentales, y no en condiciones fisiológicas.

Debe aclararse que hasta el momento actual se desconoce que tipo de iones generan el potencial receptorial en las células ciliadas. La célula ciliada tiene además otra entrada que modifica su potencial, esta es la inervación eferente, que se ha demostrado, es capaz de producir una hiperpolarización (Art y cols., 1982) de las células ciliadas.

Hemos modelado estos mecanismos de manera sencilla, suponiendo que la célula hace una suma de los cambios de potencial que en ella se generan, y dependiendo del resultado de esta suma se libera mayor o menor cantidad de neurotransmisor en la sinapsis. (Fig. # 1).

Los cambios eléctricos en la célula ciliada modulan la actividad de la sinapsis eferente. Esta es una sinapsis poco estudiada; la evidencia indica que es de tipo quírico (Sand y cols., 1975; Smith y cols., 1981). Se desconoce el tipo de transmisor químico de la sinapsis, así como las características de los potenciales postinápticos

de las terminales aferentes. Resulta entonces difícil establecer un modelaje aceptable de la actividad de esta sinapsis, por tal motivo hemos decidido considerarle únicamente como un elemento responsable de un retardo t_g , y responsable también de la adaptación que se produce a nivel del receptor y no de la aferente (Ver más adelante en el análisis sobre adaptación). La sinapsis se modela como un filtro; con retardo t_g , que produce una adaptación por retroalimentación y con corte de altas frecuencias. En la aferente se efectúa una suma- ción de los potenciales sinápticos que dependiendo que alcancen o no el umbral producen una espiga. Es necesario considerar que las fi- bras aferentes están sujetas a una activación sináptica aleatoria permanente, que se manifiesta en la descarga espontánea de estas fi- bras, y que hace el equivalente a mantener un estímulo constante so- bre la célula, requisito indispensable para modelar una célula usan- do las ideas de Adrian (1928).

Está fuera de los límites de este trabajo analizar las influen- cias más finas de los mecanismos sinápticos y de transducción meca- no-eléctrica; la complejidad intrínseca de estos subsistemas, así co- mo el escaso conocimiento que se tiene de ellos obligan a ser caute- loso. Hemos modelado estos subsistemas de la manera más sencilla, y sus parámetros se han mantenido invariantes en el proceso de computa- ción. Es necesario aclarar que en ningún momento se pretende despre- ciar la influencia que pudieran tener en el proceso de codificación.

Hemos atribuido a la transducción mecano-eléctrica y a la sinap- sis ciertas propiedades, como lo es, al producir adaptación, retardo y corte de altas frecuencias. Estas propiedades se convierten, luego

de probado el modelo, en predicciones.

Estos presupuestos de tipo metodológico nos permiten operar con un modelo sencillo de tipo monocompartimental (Perkel, Mulloney y Sudelli, 1961) con el que resulta relativamente fácil operar, e interpretar los resultados.

Llamemos Mecanismo Generador de Espigas (MGE), al proceso mediante el cual una despolarización graduada (Pot. Generador), genera potenciales todo o nada. Esta despolarización graduada es producida por la actividad integrada de los procesos que se producen en la célula ciliada y la activación sinéptica.

Suponemos que se produce un incremento en la permeabilidad iónica de la membrana, debido a la actividad sinéptica con la consiguiente generación de una corriente entrante. Esto genera a su vez en la zona de disparo una despolarización, que en caso de alcanzar el umbral produce una respuesta todo o nada.

Debe anotarse que el umbral no es estático, sino dinámico, y dependiente de múltiples factores. Particularmente, en el caso de respuestas repetitivas, luego de dispararse una espiga hay un período durante el cual no puede producirse otra espiga, el período refractario absoluto (PRA). Al terminar el PRA, el umbral tiene un valor relativamente elevado, que disminuye siguiendo una función temporal determinada, y la próxima espiga se producirá cuando el potencial de membrana vuelve a alcanzar el umbral. Para la evolución temporal del umbral trabajaremos bajo dos suposiciones. En un caso la evolución del umbral después de la descarga de una espiga es siempre el mismo. En el otro caso, la descarga de cada espiga es

seguida por un aumento del umbral y estos cambios se acumulan con el número de espigas que se descargan.

Fundamento del Modelo

El modelo que proponemos, tiene un fundamento en la teoría clásica de generación del potencial de acción (PA). No se hacen supuestos riesgos, y los procesos referidos son en la actualidad ampliamente conocidos y aceptados.

Umbral.

El modelo supone que se produce un potencial de acción, si y solo si el estímulo tienen una intensidad mínima necesaria (Mountcastle, 1980; Aidley, 1971; Thompson, 1967; Adrian y Zotterman, 1926). En otras palabras la condición umbral se alcanza cuando el estímulo excede un valor crítico en el cual el movimiento de corriente iónica neta, generada por el cable como un todo es en la dirección entrante (Jack, Noble y Tsien, 1975).

Es el momento en que se activa en la membrana la conductancia al sodio ($g_{Na}^{i\ddot{a}}$), y con ella el proceso autorregenerativo del potencial de acción (Hodgkin, 1937).

Período Refractorio.

El modelo incluye también la existencia de un Período Refractorio Absoluto (PRA) y uno Relativo (PRR) luego de la generación de cada nueva espiga.

El P.R.A. es durante la fase inicial de Potencial de Acción y la membrana no responde a ningún estímulo, a pesar de la intensidad

que este pueda alcanzar (Mountcastle, 1960). Puede uno legítimamente atribuir a la cinética de los canales de sodio que una vez abiertos se cierran rápidamente quedando en un estado conformacional que no es susceptible de volver a abrirse.

El P.R.R. se describe como el período posterior al P.R.A. durante el cual si bien se puede producir un potencial éste se produce solo ante estímulos muy intensos, y conforme pase el tiempo el estímulo requerido es menor. A este período también se le conoce como período subnormal.

"A estos procesos de refractariedad frecuentemente se les describe como cambios de Umbral. Inicialmente el Umbral es infinito P.R.A.; luego declina gradualmente, P.R.R. a lo normal". (Mountcastle, 1960).

A partir de esta concepción es que en este trabajo pueden usarse de manera indiferente los términos refractariedad o aumento del Umbral.

Tal como fue propuesto por Adrian (1926) hemos considerado que el período refractario es el elemento de más peso en la determinación de las características de respuesta de una célula. Esto parece especialmente cierto para descargas repetidas de rápida frecuencia. (Hodgkin, 1948; Fourtes y Mantegazzini, 1962).

Hemos estudiado la influencia que tiene dicho período en la capacidad de nuestro modelo para estimular la actividad de una determinada fibra.

Particularmente hemos simulado el período refractario con diversas ecuaciones (Exponencial, Hiperbólica, Sumatoria de exponen-

ciales). Estudiando así la influencia real de éste en la descarga repetitiva.

Estos cambios en el umbral de la célula o período refractario, son el resultado de los procesos de inactivación y activación de diversas conductancias de la membrana, cuya resultante, es precisamente modificar la excitabilidad celular. Cabe así pensar, que el período refractario relativo tendrá su base molecular en varios procesos como pueden ser: desactivación lenta de la conductancia al potasio (g^k), reactivación lenta del canal Na^+ (Kernell y Sjöholm, 1973; Hodgkin y Huxley, 1952).

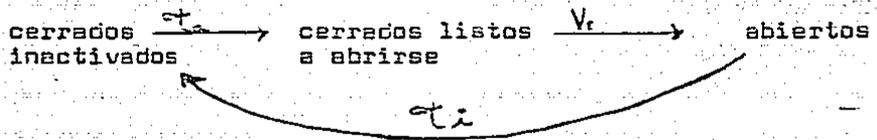
Cambios de Excitabilidad

El modelo supone que luego de la generación de cada nueva espiga, se producen cambios que modifiquen la evolución del P.R.R. de las subsiguientes.

Este es un proceso que ha sido invocado por otros autores y principalmente en el caso de modelos que intentan explicar el proceso de adaptación. Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar este aumento del umbral, como podrían ser; cambios en la inactivación de la g^k (Kernell y Sjöholm, 1973; Baldissera, Gustaffsson y Parmiggiani, 1973); cambios en el ambiente iónico debidos a la actividad de la propia neurona (Sergman, 1970); activación de una bomba electrogénica tipo $Na^+ - K^+$ ATP asa, cuya función corre paralela a la concentración de Na^+ intracelular (Scriven 1981; Skolove y Cooke, 1971); activación de una corriente lenta de K^+ (Fartridge, 1962). También se ha demostrado que puede intervenir de manera importante

una corriente de K^+ dependiente de Ca^{++} (Meech, 1975), conductancia que puede jugar un papel importante en el proceso de adaptación, ya que presenta fenómenos de acumulación, que la modifican de acuerdo a los potenciales antecedentes (Lewis y Wilson, 1982; Hermann y Hertzung, 1982).

Otra manera de entender cambios lentos y acumulativos de excitabilidad es en términos de los estados fisiológicos del canal de Na^+ , para el cual se ha propuesto tiene 3 estados funcionales.



Donde t_i sería equivalente a h en las ecuaciones de Hodgkin y Huxley (1952) y representa la inactivación de canales de Na^+ ; V_c es el equivalente a m^3 y representa la activación o apertura de los canales de Na^+ ; y t_a sería una tercera constante, que determina el paso de los canales de un estado funcional en que no pueden abrirse a un estado en que sí pueden abrirse.

Si el número total de canales es uno, y la excitabilidad depende de la relación entre canales cerrados listos a abrirse y cerrados inactivados.

$$E = \frac{\text{(cerrados listos a abrirse)}}{\text{(cerrados e inactivados)}}$$

En el estado de reposo la excitabilidad sería cercana a uno, durante el F.R.A. la excitabilidad es cero, y durante el F.R.R. se

acercaría exponencialmente de cero a uno.

Aunque funcionalmente sean distinguibles un P.R.R. y un P.R.A., los dos tienen su origen en un mismo proceso molecular, que es la in capacidad del canal de sodio para abrirse.

Los cambios de excitabilidad ante estímulos constantes, se deberían a un desplazamiento hacia la izquierda del equilibrio entre diferentes estados funcionales. Este desplazamiento del equilibrio se debería a un cambio en el valor de ϕ_a , que Adelman y Falti (1969) han demostrado, puede deberse a una acumulación externa de K^+ .

Entendemos entonces que en la célula se producen cambios aún no comprendidos del todo, a nivel molecular, que tienden a disminuir la excitabilidad por un proceso de reactivación lenta del canal de Na^+ .

Operación del Modelo

Habiendo descrito los fundamentos del modelo, estamos en situación de describir como es que este opera. Ante estímulos de intensidad umbral o mayor, se genera en la membrana un potencial que se sigue de un P.R.A. y un P.R.R.. El P.R.R. se modela con un aumento de umbral dependiente del tiempo desde la última espiga.

$$U(t) = f(t) + U_0.$$

$U(t)$ es el umbral en el instante t .

U_0 es el umbral de reposo (sin espigas previas)

$f(t)$ la función que determina la evolución del umbral, que puede ser cualquier función del tiempo que tienda a cero.

Hemos elegido para operar el modelo funciones razonables desde

el punto de vista fisiológico. Se generará un segundo potencial si y solo si el valor de umbral se ha recuperado suficientemente luego del disparo, encontrándose la curva de umbral y el estímulo, o sea cuando:

$$E(t) = U(t)$$

siendo $E(t)$ el estímulo.

Para estímulos de intensidad constante, la actividad repetida depende entonces del retorno del umbral al nivel de disparo (Fig. # 3). En nuestro modelo la forma en que evoluciona el umbral depende de los disparos previos, acumulando con cada disparo un cierto aumento de umbral (a_i en la Fig. # 3), el valor del umbral en el tiempo (t) vendrá dado por:

$$U_u(t) = \sum_{i=0}^n f(t-t_i) + U_0$$

Donde los tiempos t_i corresponden a los instantes en los que se produjeron disparos de la fibra, anteriores a (t).

Así, en el modelo estudiamos precisamente como puede influir la recuperación del umbral en el disparo repetitivo de una célula, observando que el umbral es un proceso dinámico, que depende tanto del estado actual, como de estados previos.

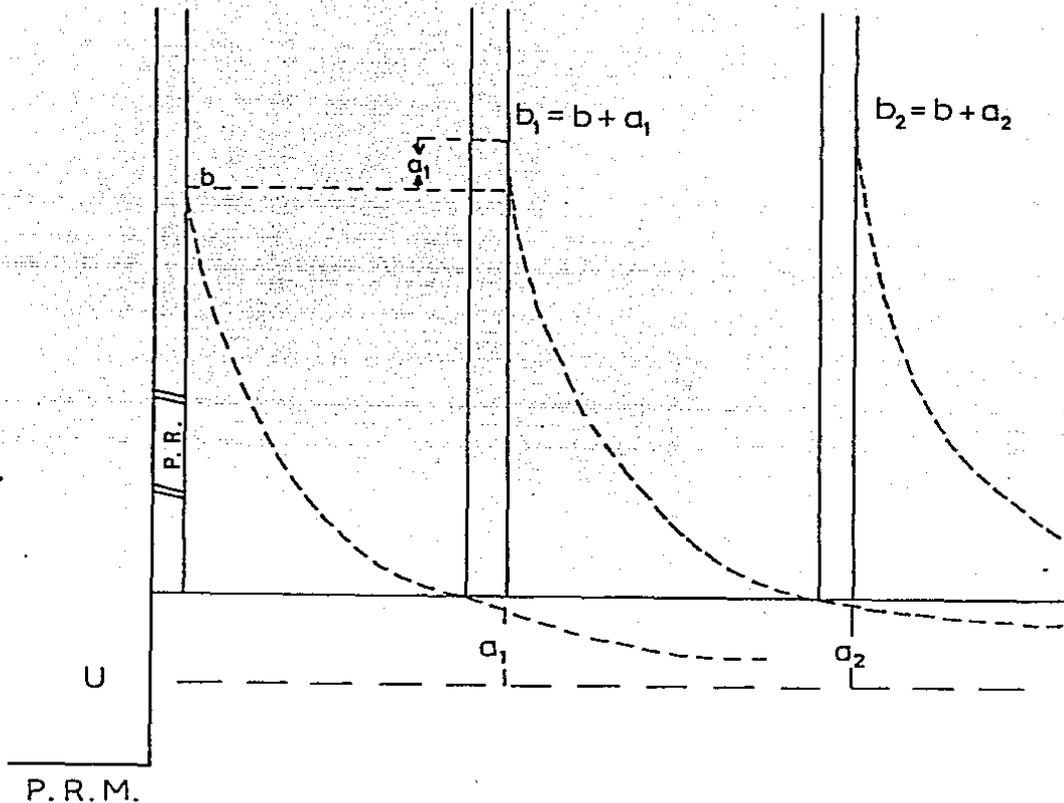


Figura # 3.- En la figura se muestra un esquema general del modelo, en ella se representan las curvas de evolución del Umbrales mediante la línea punteada. En la segunda espiga se muestra como es que se suma la refractariedad residual, a_1 . La suma de la refractariedad residual hace que el punto del cual se desprende el origen de la curva de Umbrales sea cada vez más alto, alargándose así el intervalo entre las espigas. P.R.: Período Refractorio Absoluto U.: Umbrales de reposo. P.R.M.: Potencial de reposo de la membrana. $a_1, a_2 \dots a_n$. Refractariedad residual. b_1, b_2, b_n punto de inicio de la curva de evolución del Umbrales.

PREPARACION Y METODOS

Los resultados experimentales en base a los cuales se construye el modelo, fueron obtenidos usando la preparación de oído aislado de elasmobranchio (Budelli Macadar 1979), similar a la usada por Lowenstein y Roberts (1949). En esta preparación una vez aislada la cabeza del animal (Rhinobatos Productus, pez guitarra), se procede mediante la disección de la porción lateral a localizar el sistema vestibular, y particularmente la región donde las fibras aferentes abandonan el utrículo. La preparación permite la selección visual de las aferentes (Fig. # 4). mientras que en otras preparaciones, la determinación del origen de la fibra registrada se basa en las características de la respuesta.

La preparación fué montada en una plataforma que puede ser sometida a inclinaciones o vibración estimulando así al sistema vestibular (Fig. # 4). El movimiento de la plataforma se registró por medio de un acelerómetro.

El registro de la actividad de las aferentes se obtuvo mediante una pinza fina con la que se sostiene un haz de fibras y que actúa como electrodo. El electrodo indiferente se coloca en la cabeza del animal directamente (Fig. # 4). El haz sostenido por la pinza, es disecado hasta que se registran las espigas de una o dos fibras.

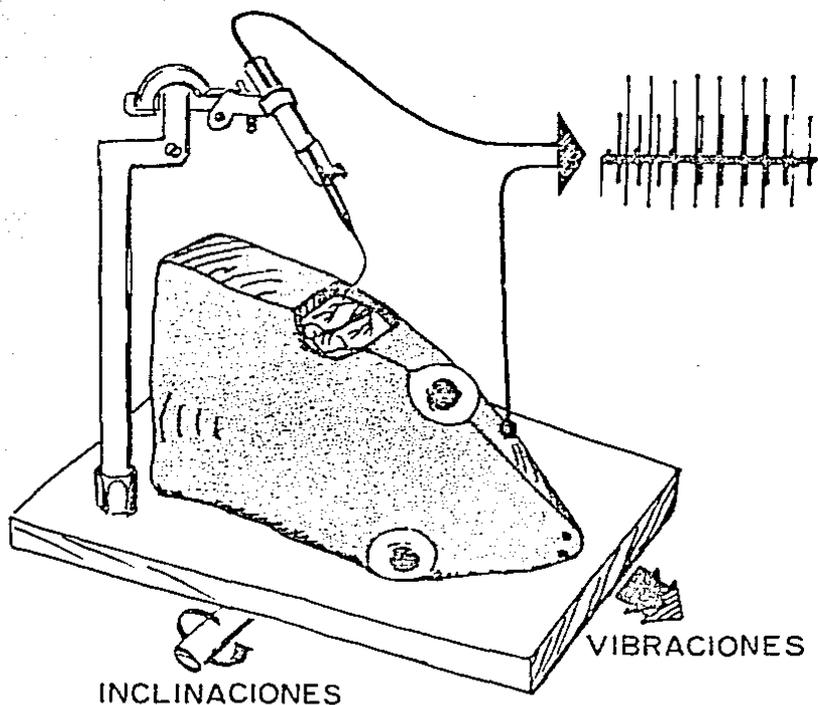


Fig. # 4.- Método de estimulación y registro. La cabeza del animal se fijó a una plataforma formando un ángulo de 60° con el plano horizontal. La dirección de la vibración fué rostro-caudal. Las inclinaciones de la cabeza se hicieron alrededor de un eje horizontal perpendicular a la dirección de la vibración. Se registraron las espigas producidas por 1 ó 2 fibras usando como electrodo activo la pinza que sostenía un haz de fibras y con el electrodo de referencia ubicado en la cabeza del animal. Se incluye el registro de la actividad de 2 neuronas (tomado de Sudelli y Macadar, 1979).

CLASIFICACION DE AFERENTES UTRICULARES

En los experimentos iniciales se observaron las características de las aferentes utriculares en la búsqueda de criterios cualitativos para su clasificación. Consideramos como criterios adecuados: a) la actividad espontánea de la fibra, b) la respuesta ante inclinaciones de la cabeza, c) la respuesta a vibraciones. Estos criterios permitieron clasificar tres grupos homogéneos de fibras a las que se les denominó tipo I, II y III. (Gudelli y Macadar, 1979 y 1981).

Aferente tipo I.

Cuando la cabeza del animal se mantiene fija, las fibras tipo I disparan espontáneamente de manera regular, como se muestra en el histograma de intervalos (Fig. # 5). Al inclinar la cabeza, la respuesta consiste en una variación fésico-tónica de la frecuencia de descarga. Al estimular con una vibración sinusoidal las aferentes tipo I responden siguiendo la frecuencia de dicha vibración siempre y cuando esta sea cercana a la frecuencia de disparo espontánea. En la Fig. # 5, la fibra tipo I descarga espontáneamente a una frecuencia de 41 espigas por segundo. Al aplicar una vibración de 58 Hz, la frecuencia de descarga aumenta a 58 espigas por segundo. Cuando la frecuencia del estímulo es de 34 Hz, la frecuencia de descarga baja a 34 espigas por segundo.

Aferentes tipo II.

La descarga espontánea y la respuesta a inclinaciones de la cabeza de las aferentes tipo II son similares a las de tipo I (Fig.

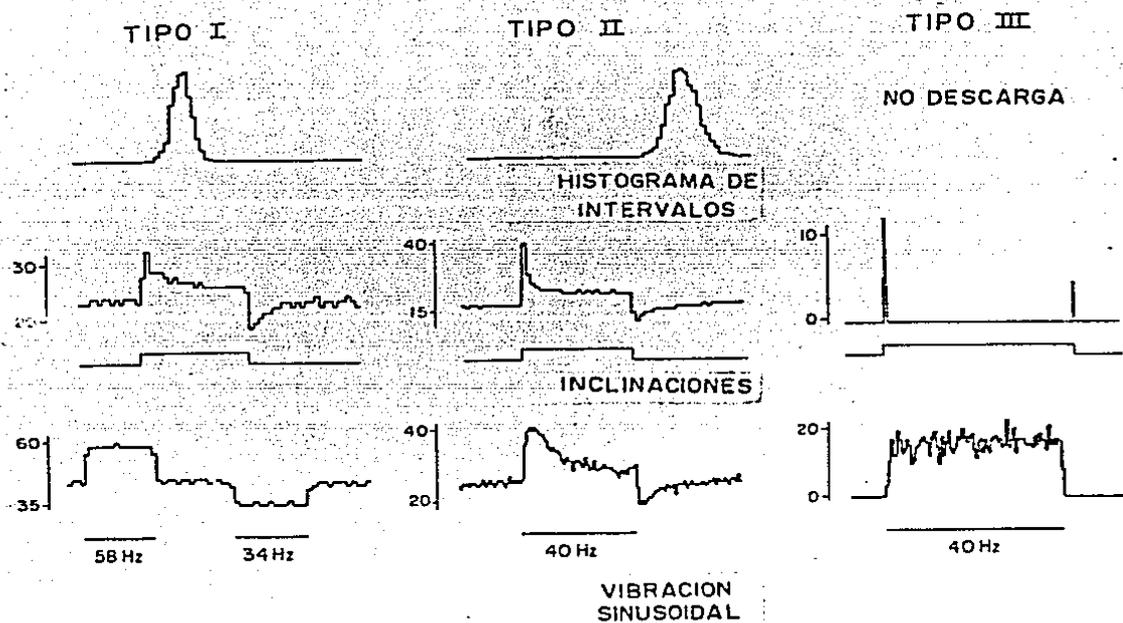


Fig. # 5.- Tipos de aferentes. En las columnas se muestra el tipo de respuesta obtenido ante diversos tipos de estimulación (renglones) para los tres tipos de aferentes utriculares del sistema vestibular del pez guitarra. Las aferentes tipo I responden a la estimulación con inclinaciones aumentando su frecuencia y adaptando de manera fásico-tónica; no adaptan con estimulación vibratoria. Las tipo II, responden a las inclinaciones también adaptando de manera fásico-tónica, pero estas fibras sí muestran adaptación de tipo lento a la estimulación vibratoria. Las fibras tipo III, única que no tienen una frecuencia basal de disparo, responden de manera completamente fásica a las inclinaciones. Ante estimulación vibratoria responden de manera sostenida y sin adaptar. (tomado de Sudelli y Macadar, 1979).

5). Lowenstein y Roberts (1949), teniendo en cuenta estas características, agruparon estos dos tipos de aferentes juntos y los llamaron receptores de gravedad. Las diferencias entre fibras tipo I y II se hacen evidentes al estimular con vibraciones: las aferentes tipo II aumentan su frecuencia de descarga independientemente de la frecuencia de estímulo usada, a diferencia de las tipo I que para algunas frecuencias de estimulación disminuyen su frecuencia de descarga. (Fig. # 5).

Aferentes tipo III.

Estas aferentes no presentan actividad espontánea (Fig. # 5). Al someter la cabeza a inclinaciones disparan sólo durante las transiciones de una posición a la otra, de manera totalmente fásica (Kaccedar y col. 1975). Responde a estímulos vibratorios con una descarga mantenida (Lowenstein y Roberts, 1951).

Papel de los distintos tipos de aferentes.

Cabe destacar aquí, la importancia general que tiene el no conformarse simplemente con describir tipos de fibras, sino profundizar en el análisis de la significación funcional que esto pudiera tener, así como también en el estudio de los elementos que originan estos diferentes tipos de respuestas ante un mismo estímulo. Creemos que el modelaje es una herramienta especialmente útil para abordar este último problema, ya que permite situar con bastante precisión el origen de posibles diferencias sin necesidad de pensar en sistemas celulares cualitativamente diferenciados, sino simplemente en variaciones cuantitativas estratégicas, que generen cambios cua-

litativos en el comportamiento del sistema desde el punto de vista de la codificación sensorial.

Equilibrio. Podemos considerar que los diferentes tipos de aferentes llevan una información diferente al cerebro (Goldberg y Fernández 1975). La capacidad de los aferentes utriculares para responder a altas frecuencias permiten que el animal sea capaz de detectar rápidamente movimientos bruscos de la cabeza. Si se aplica un movimiento brusco a la cabeza del animal, las aferentes utriculares responderán en formas diferentes y complementarias. La respuesta más clara será la de las tipo III, que consistirá en una andanada de potenciales de acción. Ya que estas aferentes son sensibles a frecuencias relativamente altas, el movimiento será codificado rápidamente. Sin embargo, la información transmitida por aferentes tipo III no le permite al sistema nervioso central, la discriminación entre un cambio de posición y un estímulo vibratorio. Para hacer posible esta discriminación deberá considerarse el cambio de frecuencia de disparo de las fibras tipo I y II. La información de las fibras tipo II será codificado más rápido porque, como veremos más adelante, estas fibras responden a frecuencias más altas que las tipo I. Los resultados de nuestro modelo nos permitirán mostrar si diferencias cuantitativas en los parámetros del mecanismo generador de espigas pueden ser responsables de la existencia de tres tipos de aferentes capaces de transmitir información complementaria de los movimientos de la cabeza al sistema nervioso central.

Audición. Para discutir la percepción sonora, debemos considerar en primer lugar la relación entre el estímulo acústico natural

para los elasmobranchios y el estímulo vibratorio usado por nosotros. Las ondas sonoras, debajo del agua tienen dos componentes diferentes: presión y desplazamiento. La relación entre ambos depende de la distancia a la fuente sonora. La onda de desplazamiento decae rápidamente con la distancia y es efectiva sólo a pocos metros de la fuente sonora (en el campo cercano). La onda de presión puede alcanzar distancias mayores (el campo lejano). Esta onda podrá estimular a animales con vejiga natatoria, pero no podrá hacerlo en animales que carecen de ella (Chapman y Sand, 1974). Un sonido de 100 Hz tendrá bajo el agua longitud de onda de aproximadamente 16 m y producirá un cambio de presión prácticamente uniforme sobre el animal. Los peces que carecen de vejiga natatoria u otra estructura comprimible no podrán detectar esta onda de presión. En peces con vejiga natatoria, al ser ésta deformada, por la onda de presión, se producirán movimientos de todas las estructuras vecinas incluyendo el sistema vestibular. Este movimiento puede ser detectado por las células pilosas. Dicho de otra manera, la vejiga natatoria interfiere con la onda de presión para generar una fuente sonora secundaria que tendrá a la vez onda de presión en el campo lejano y una de vibración en el campo cercano. Esta onda de vibración es la que puede estimular a las células pilosas. Los peces que carecen de vejiga natatoria (como los elasmobranchios) no son sensibles a la onda de presión y no oyen en el campo lejano.

Como la densidad del cuerpo de los elasmobranchios es similar a la del agua que los rodea la onda de vibración moverá al animal como un todo. La otoconia, que esté formada por partículas más densas que

que el agua y los tejidos circundantes, ofrece mayor resistencia a la vibración, generando un movimiento relativo que mueve el aparato ciliar de las células pilosas. Este movimiento ha sido considerado un paso necesario en el mecanismo de transducción mecano-eléctrica de los sistemas de células pilosas (Flock, 1965). Ya que las vibraciones de todo el cuerpo son el estímulo acústico natural de los elasmobranchios, una vibración del utrículo es preferible a un sonido en el aire para simular un estímulo acústico.

Experimentos conductuales han aportado evidencia convincente de que la onda de vibración es el estímulo efectivo en la audición de algunos elasmobranchios (Kelly y Nelson, 1975). El utrículo no puede ser descartado, entonces, como órgano auditivo en estos peces. Las aferentes tipo III son similares a las cocleares de mamíferos (Kiang, 1965) Las aferentes tipo I y II también son sensibles a frecuencias cercanas a la frecuencia de descarga espontánea (entre 15 y 50 Hz), pudiendo por lo tanto transmitir información acuática. Sin embargo, las aferentes tipo I y II no responden con un código simple a estímulos vibratorios como lo hacen las células tipo III. Si ellas fueran las únicas aferentes que llevaran información acuática, la detección de un sonido sería una tarea complicada para el sistema nervioso central.

Para valorar el papel de cada tipo de aferente utricular en la audición, será necesario determinar los umbrales de cada uno para distintas frecuencias y compararlos con resultados conductuales. Esta comparación (Budelli y Macadar, 1979 y 1981) muestra que todos

los tipos de aferentes utriculares responden a vibraciones con sensibilidad suficientemente alta como para intervenir en la codificación de señales auditivas.

Habiendo definido nuestro modelo y los resultados experimentales que se pretenden simular, pasaremos al análisis de la capacidad del modelo para reproducir las características de respuesta de los diversos tipos de aferentes. Conviene anotar que nos interesa lo-
gar, a pesar de las simplificaciones ya señaladas, un modelo completo, que permita, con variaciones cuantitativas de sus parámetros, reproducir características de codificación de la información sensorial en el sistema vestibular.

SINCRONIZACION DE LAS DESCARGAS.

Estudiaremos en qué condiciones la descarga de las espigas en la aferente se sincronizará con un estímulo de tipo sinusoidal. Experimentalmente se encuentra una diferencia entre las fibras tipo I y II, ésta consiste en la capacidad de las fibras tipo I de descargar siguiendo la frecuencia del estímulo, en tanto las fibras tipo II no presentan este comportamiento. Este fenómeno se conoce en inglés como "phase locking", es debido a que la aferente, descarga alrededor de una fase fija en cada ciclo del estímulo, al estimular con frecuencias cercanas a la frecuencia espontánea de la fibra (Fig. # 6). Por carecer de un término más adecuado en español para denominar el "phase locking", seguiremos a los autores que usan la palabra sincronización (Ascoli y col., 1974).

Esta sincronía significa que cada ciclo de un estímulo sinusoidal produce una y solo una descarga de espiga en la célula aferente, y que esta descarga guarda una relación de fase aproximadamente fija con el estímulo.

La sincronización ha sido ampliamente estudiada usando el modelo del integrador con pérdida (Hodgkin, 1948; Rensigno y col., 1970; Knight., 1972 a, b; Stein y cols., 1972; Ascoli y cols., 1974 y 1977; Fohlmeister y cols., 1974, 1977 a, b; Erbi y cols., 1975; Foggio y Torre, 1977; Angelini y Petracchi, 1978; Bruckstein y Zeevi 1979; Zeevi y Bruckstein 1981). Con dicho modelo se logra fácilmente reproducir este fenómeno, pero difícilmente se logran modelar fibras que no presentan sincronización. El problema es entonces simular el comportamiento de las fibras tipo II, que como hemos anotado no se

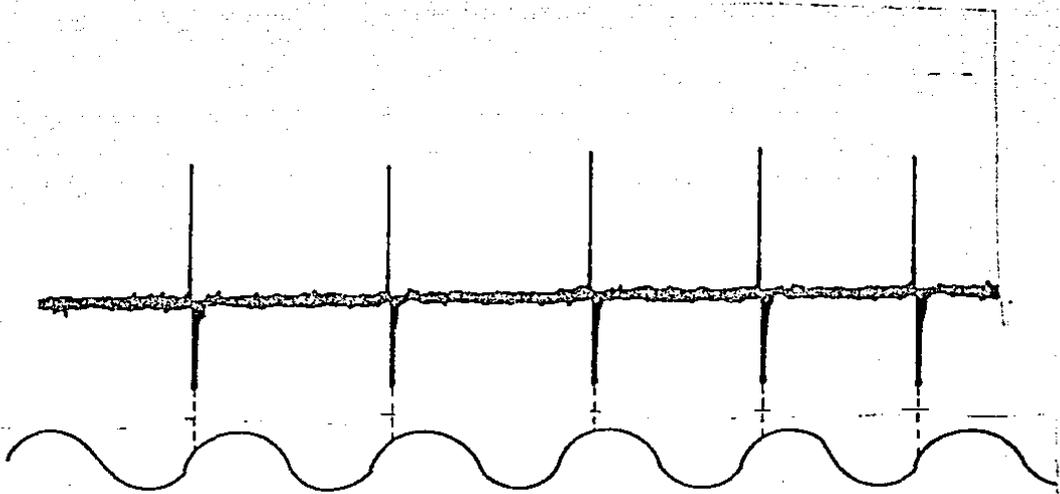


Fig. # 6.- Sincronización de las descargas. Una fibra que descarga espontáneamente a una frecuencia de 42 espigas por segundo, comienza a descargar en una fase fija de un estímulo de 50 Hz. Arriba se registre la actividad de la fibra y abajo el estímulo aplicado. El análisis de la respuesta en fase permite asegurar, para fibras con descarga espontánea que estas están respondiendo ante el estímulo.

sincronizan con la frecuencia del estímulo. Es además deseable, lograr con un mismo modelo reproducir el comportamiento de las fibras tipo I y II.

Es interesante el estudiar la sincronización, a pesar de ser un evento muy particular, porque nos está informando sobre diferentes características de codificación en las aferentes. Por otro lado, su estudio tiene importancia para analizar la bondad de un modelo de descarga repetitiva, ya que son los elementos como éste los que nos permitirán decidir entre modelos semejantes (Angelini y Patracchi, 1978).

El análisis de nuestro modelo nos ha permitido reproducir fenómenos que se observan cuando se estudia la sincronización como son: a) desaparición de la sincronización cuando se incrementa la intensidad del estímulo manteniendo una frecuencia constante. Este fenómeno paradójico es típico del modelo del integrador con pérdidas (Angelini y Patracchi, 1978), y se produce también en el modelo que proponemos. Puede observarse experimentalmente que este proceso se produce cuando se estudia la respuesta de las aferentes vestibulares ante intensidades crecientes de estímulo. (Fig. # 47: b) Se reproduce también la pérdida de sincronización que se presenta cuando, para una intensidad de estímulo constante, se aumenta la frecuencia de estimulación, evento sin mayor relevancia para el análisis del modelo.

Nos interesa estudiar con nuestro modelo si somos capaces de reproducir el comportamiento de fibras tipo II, que como hemos anotado no se sincronizan. Particularmente hemos analizado las condi-

ciones necesarias para que se produzca una descarga en fase, pensando en que este hecho dependerá de las relaciones que guardan entre sí la evolución del umbral luego de una descarga y la forma del estímulo.

En la figura # 7 se muestra esta situación. En ella se ilustra como ante una cierta evolución del umbral $U(t)$ y un estímulo $E(t)$, no se producirá sincronización en cualquier fase del ciclo de estimulación.

(En el caso de la figura # 7 nunca se producirán descargas sin crónicas para fases menores que γ). Puede observarse como ante un mismo estímulo, puede o no producirse sincronización dependiendo de los parámetros de evolución del umbral.

Análisis del modelo para producir sincronización.

Hemos intentado, sin éxito deducir una expresión explícita del período para el cual, dada una descarga en el instante t_0 se producirá una nueva en el instante $t_0 + T$ donde T es el período del estímulo.

Hemos debido proceder por simulación computacional para determinar la capacidad de nuestro modelo para reproducir los fenómenos observados en las aferentes utriculares. Particularmente nos interesa encontrar los parámetros del modelo que nos permiten simular fibras que no presentan sincronización. En la figura # 6 se muestran los resultados obtenidos. Puede observarse en las gráficas de frecuencia contra amplitud de estimulación que se produce un intervalo, (áreas sombreadas en la figura # 6) definido por las frecuencias máxima y mínima para las cuales se producirá sincronización,

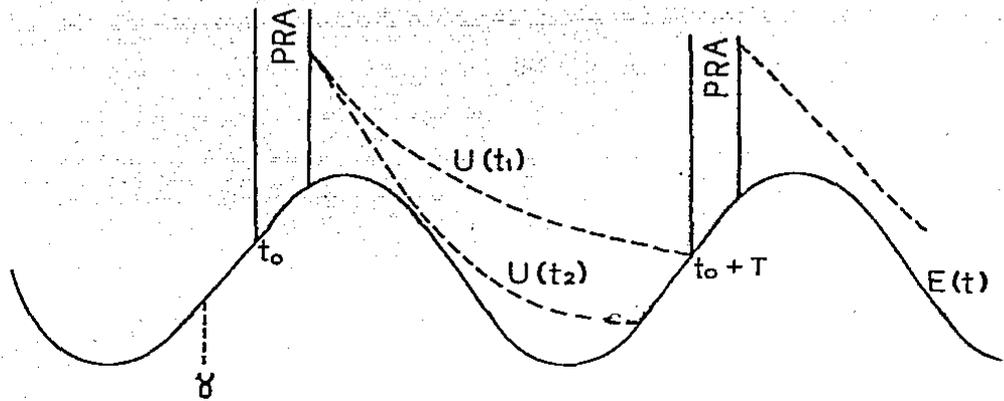


Fig. 7.- Condiciones para la sincronización. La descarga de espigas se sincroniza en determinada fase (en el instante t_0) del estímulo sinusoidal $E(t)$, si la siguiente descarga se produce en la fase $\alpha + 2\pi$ correspondiente al instante $t_0 + T$; donde T es el período del estímulo. Puede verse la influencia que tendrá la forma de evolución del umbral $U(t)$, ya que si bien $U(t_1)$ producirá sincronización, $U(t_2)$ no la producirá. Puede observarse también que dada $U(t_1)$ sincronización es posible solo, para valores de fase mayores a α , o de lo contrario el umbral se encontrará con el estímulo antes de $\alpha + 2\pi$.

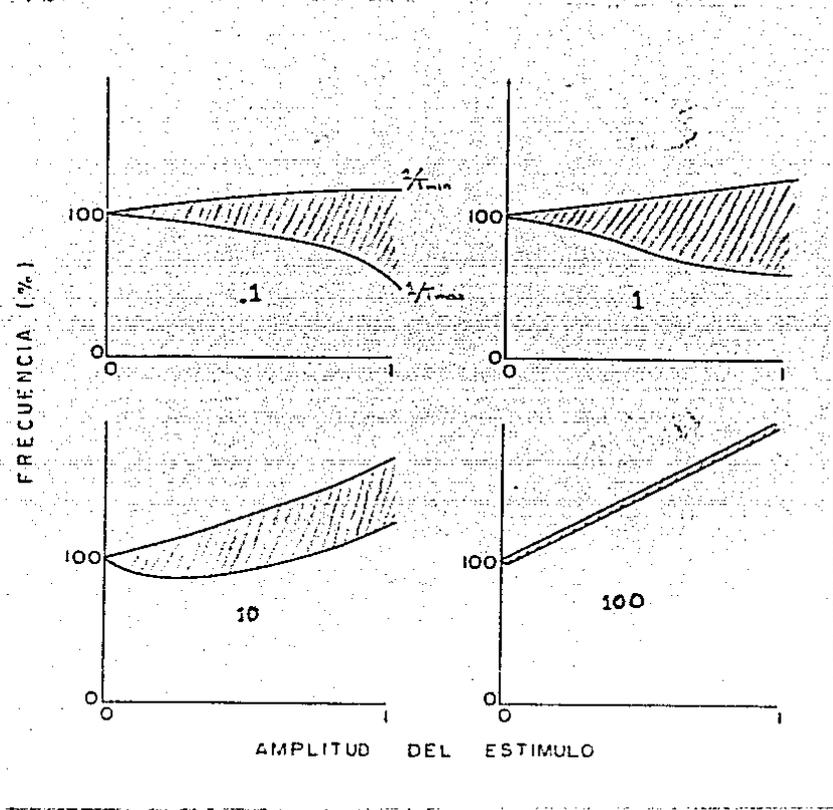


Fig. 6.- Se muestran 4 gráficas de frecuencia (expresada como porcentaje de la frecuencia espontánea), en función de la amplitud del estímulo (expresada como profundidad de modulación). En cada gráfica se muestran 2 curvas (que corresponden a T_{\min} y T_{\max}), entre las cuales se define un área (sombreada), que corresponde a los valores de intensidad de estímulo y frecuencia para los que la neurona se sincroniza con el estímulo. Cada gráfica corresponde a distintos parámetros de evolución del umbral (números 100, 10, 1 y .1 = Cte. de tiempo). Puede verse como al cambiar los parámetros de operación del modelo aumenta o disminuye notoriamente la probabilidad de que la célula se sincroniza con el estímulo.

dada una intensidad del estímulo. Este intervalo no solo depende del estímulo, sino, como era de esperarse, depende también de la evolución del umbral, especialmente de la constante de tiempo de la exponencial con que se ha simulado la evolución del umbral.

Puede observarse que para constantes de tiempo medianas las frecuencias para los cuales se produce sincronización varían en un rango mayor que los valores para los que se produce sincronización cuando la constante de tiempo es grande. (gráfica que se produce con 100 en la Fig. # 8).

Constantes de tiempo grandes nos permitirán entonces modelar fibras tipo II, ya que el rango de frecuencias del estímulo que producen sincronización es tan pequeño, que es prácticamente imposible de encontrar experimentalmente; dada la existencia de variaciones no controladas en las fibras aferentes.

Este resultado prueba que podemos modelar las aferentes Tipo I y Tipo II con un modelo común en el que variamos el valor numérico de uno de los parámetros. Observando este resultado desde un ángulo distinto constatamos que, cambios cuantitativos de un parámetro pueden llegar a generar diferencias cualitativas en el comportamiento global del sistema.

Es interesante destacar la equivalencia matemática entre nuestro modelo y el del integrador con pérdidas (Apéndice 1), ya que con este último modelo no se ha reportado que se logren simular fibras que no descargan en fase. De esta manera puede asegurarse que dicho modelo deberá para determinada selección de parámetros reproducir el comportamiento de fibras que no sincronizan. La determina-

ción de estos parámetros, que permiten reproducir fibras tipo II con el integrador con pérdidas, nos ha llevado a la conclusión de que este es un modelo insuficiente, ya que se requieren constantes de tiempo no realistas fisiológicamente para simular estas aferentes. (Soto, Budelli y González, 1982).

RELACION FRECUENCIA DE DESCARGA-FRECUENCIA DE ESTIMULOS.

Aferentes Tipo I.

Cuando se analiza la relación entre la frecuencia de estimulación y la frecuencia de descarga se encuentra que la frecuencia de disparo de las aferentes tipo I, es similar a la frecuencia de estimulación, en tanto esta se mantenga en un rango cercano a la frecuencia espontánea de descarga de la fibra (Fig. # 9, Experimental).

Operando el modelo del MGE que hemos propuesto, se encuentra que este reproduce el comportamiento de las fibras tipo I, ya que también se produce un seguimiento de la frecuencia de estímulo, para frecuencias cercanas a la frecuencia espontánea de la fibra (Fig. # 9 Modelo). Para modelar este comportamiento se usan valores de la constante de tiempo cercanos a 10. Estos valores han permitido reproducir fibras que entran en fase. Se encuentra una discordancia entre el modelo y los datos experimentales en el hecho de que las curvas de frecuencia de estímulo contra frecuencias de descarga producidas por el modelo presentan un segundo de pico, que revela una relación de seguimiento de una descarga cada dos ciclos del estímulo (Fig. # 9, Modelo). El hecho de que experimentalmente no se produzca enfasamiento uno a dos, se pueda deber a que la ganancia del filtro que precede al mecanismo generador de espigas está cortando la respuesta a altas frecuencias. Los resultados de nuestro modelo presentan similitudes llamativas con resultados de seguimiento presentes en otros sistemas (Perkel y col., 1964; Segundo, 1979).

Aferentes Tipo II.

Para modelar este tipo de aferentes usaremos valores grandes de

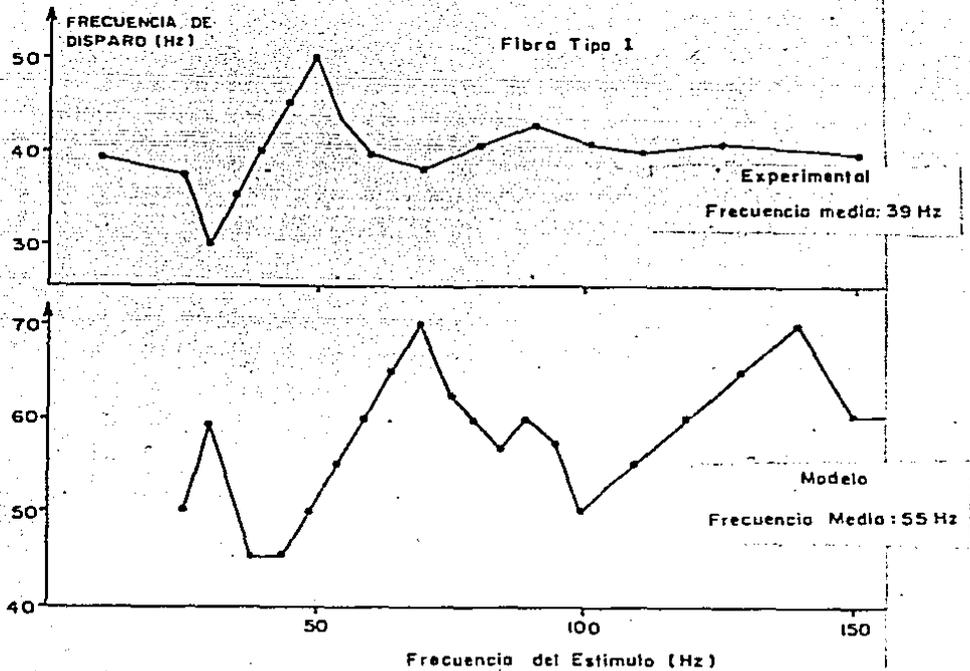


Fig. # 9.- La figura muestra las gráficas de frecuencia de disparo (ordenadas), contra frecuencia de estimulación (abscisas); para fibras tipo I. Se comparan los resultados obtenidos con el modelo con los resultados obtenidos experimentalmente. Ambas curvas presentan un máximo en su frecuencia de disparo, para frecuencias de estimulación cercanas a la frecuencia espontánea de la célula. Para frecuencias mayores del estímulo se encuentra experimentalmente una respuesta plana, donde la frecuencia de descarga de la célula no aumenta cuando se aumenta la frecuencia de estimulación. La curva producida por el modelo muestra un segundo pico de frecuencia en frecuencias de estimulación múltiplo de la frecuencia espontánea de disparo.

la constante de tiempo ($\tau = 100$), que han permitido simular fibras que no entran en fase. En estas condiciones se obtienen aumentos de la frecuencia de descarga de la fibra, para todas las frecuencias de estimulación (Fig. # 10). Este resultado coincide completamente con los resultados experimentales.

Discusión. El ajuste de los resultados del modelo con los experimentales para la relación frecuencia de estímulo-frecuencia de descarga, no agrega nada a los resultados presentados en la sección sobre descarga en fase para las fibras tipo I. Sin embargo el hecho de que el modelo de las aferentes tipo II ajuste también a los resultados experimentales, aumentando la frecuencia de descarga para todas las frecuencias de estimulación, nos indica que el modelo que elegimos pone en evidencia características sustanciales y no circunstanciales del MGE.

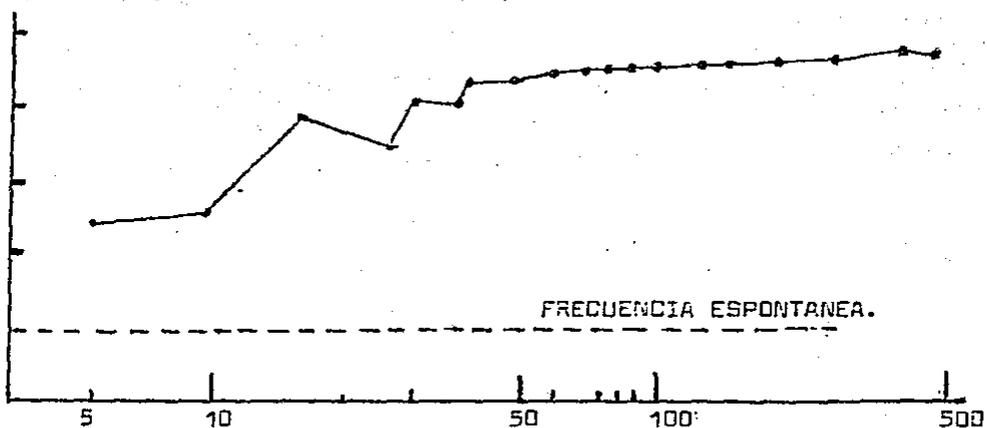


Fig. # 10.- Se muestra la gráfica de frecuencia de disparo (Ordenadas), en función de la frecuencia de estimulación (abscisa) producida por la operación del modelo. Como hemos anotado, las curvas experimental y del modelo se caracterizan por ser bastante planas, y con pequeñas oscilaciones para todo el rango de frecuencias de estimulación usado.

CURVAS DE GANANCIA

Otra característica de la respuesta dinámica de las aferentes utriculares a modelar con las curvas de ganancia. Este modelaje nos permitirá valorar mejor el modelo propuesto y por otro lado, valorar al método propuesto para estimar la ganancia de las aferentes utriculares. Haremos en primer lugar una breve descripción del método para luego presentar los resultados experimentales y del modelo para los distintos tipos de fibra.

Método. Para el análisis dinámico del funcionamiento utricular es necesario medir la sensibilidad de las diferentes aferentes ante estímulos vibratorios de diferentes frecuencias. En el caso de las fibras Tipo III, este análisis es sencillo, ya que estas fibras no descargan espontáneamente. Entonces, la determinación del umbral o de su inversa (la sensibilidad) puede hacerse fácilmente determinando el estímulo mínimo que produce espigas. Por el contrario en las fibras Tipo I y II, este análisis se complica porque la descarga espontánea hace que la determinación de la sensibilidad deba hacerse usando métodos estadísticos.

Así, el análisis de los resultados y el estudio de la relación entre el estímulo y la respuesta requiere de la utilización de métodos especiales, ya que la simple inspección de la relación entre las espigas que descarga la aferente primaria y el estímulo, no permiten aclarar cuantitativamente su relación. En la Figura # 11 se muestran los registros hipotéticos obtenidos al aplicar una vibración sinusoidal a una neurona. La simple inspección del estímulo y la respuesta (Figura # 11 A), no es suficiente para determinar la

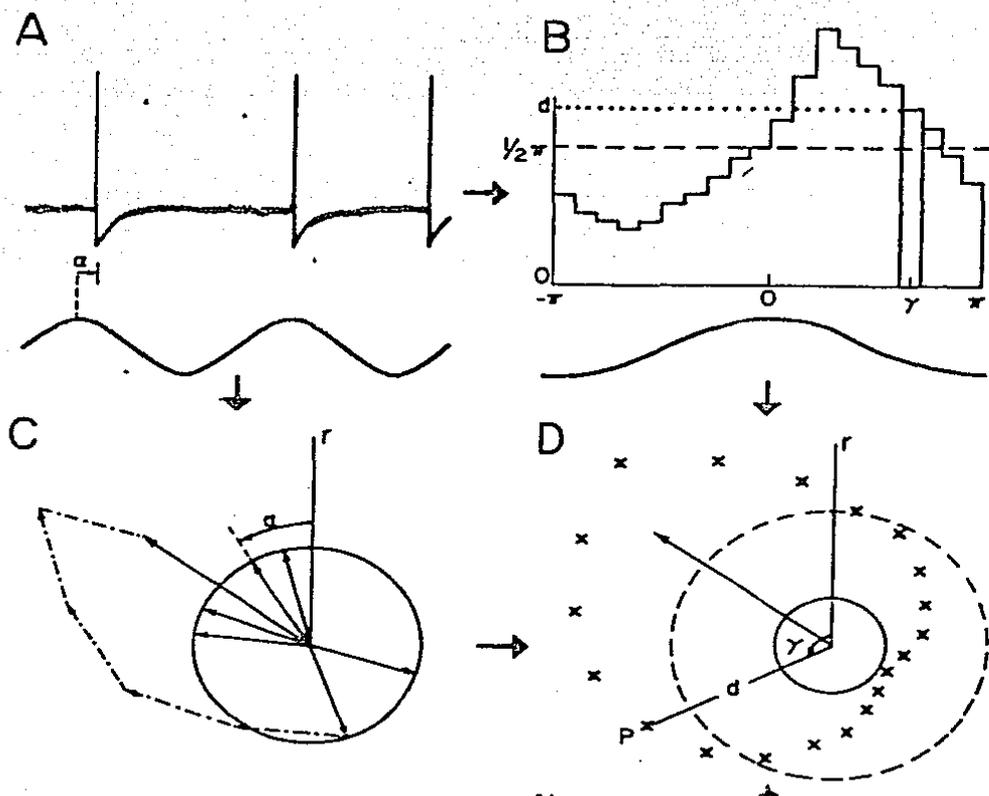


Fig. # 11.- Procedimiento estadístico. A: registro de descargas aferentes (arriba) y de la salida del acelerómetro (abajo). B: histograma de ciclo usando los resultados de la neurona A. C: distribución circular donde las espigas de A se representan como vectores y donde se calcula el vector promedio. D: representación polar del histograma de ciclo, el vector promedio y su región de confianza.

existencia de una relación estímulo-respuesta. Uno de los métodos utilizados para analizar éste tipo de relaciones es el uso de histogramas de ciclo (Figura # 11B), en los cuáles se escoge un intervalo, de la sinusoide y se acumulan sobre él, áreas iguales por cada evento que cae en ese intervalo. Este tipo de análisis permite un análisis adecuado, aunque la fase media y la varianza dependerán del intervalo de fase que se defina.

Para probar estadísticamente que la fibra está respondiendo al estímulo, debemos probar la hipótesis nula (la no dependencia de la frecuencia de disparo de la neurona con respecto a la vibración mecánica). Una forma de resolver este problema es considerar como variable aleatoria a la fase del estímulo sinusoidal en la que se produce la descarga (Mardia, 1972). Una muestra de valores de esta variable está representada en la figura # 11C, por vectores unitarios en un eje de coordenadas polares, donde los ángulos (α) de los vectores con respecto a una dirección fija del plano (r) representa la relación de fases entre la espiga y la máxima aceleración del estímulo. Si no hay relación entre el estímulo y la actividad aferente, las espigas se producirán con la misma probabilidad en cualquier punto del ciclo y los vectores estarán uniformemente distribuidos en el círculo. En este caso, el promedio de todos los vectores será pequeño y caerá con probabilidad del 95% dentro de una región de confianza cuyo radio puede ser calculado (Cudelli y Macadar, 1979; Mardia, 1972). En la figura # 11D, cada barra del histograma de ciclo está representada por un punto P del plano, cuya distancia (d) a un punto fijo es equivalente a la altura de la barra. figura # 11B y el

ángulo (∞) con una dirección (r) representa la fase del punto medio de la base de la barra. Para analizar las características de la respuesta de aferentes Tipo I y II, usamos la representación polar del histograma de ciclo, el vector promedio y la región de confianza (representada por una línea sólida) como se presentan en la figura # 11D. Por último definiremos el vector ganancia como el cociente entre el vector promedio y la amplitud del estímulo medida tomando como unidad la aceleración de la gravedad (g). La ganancia puede ser convertida en espigas/s y se multiplica por el doble de la frecuencia de disparo.

En la figura 12 se muestra una aplicación del método descrito a resultados experimentales. En esta figura se muestran espigas registradas junto con el estímulo vibratorio; el histograma de ciclo en coordenadas cartesianas y polares y el vector promedio con su región de confianza para cuatro amplitudes diferentes de un estímulo de 50 Hz. La relación entre el estímulo vibratorio y la descarga de la fibra no puede ser detectada por inspección visual de los registros oscilográficos (Figura # 12A); sin embargo, se hace evidente para la amplitud mayor (0.034 g) en el histograma de ciclo (Figura # 12B). Al usar la prueba recién descrita, la hipótesis nula es rechazada para estímulos de .011g (Figura # 12C). En este caso definiremos como umbral al mínimo estímulo para el cual el vector promedio cae fuera de la región de confianza. Merece destacarse como un caso especial en estos histogramas polares, la representación obtenida cuando la célula descarga significativamente en 2 fases del ciclo en vez de una sola. A pesar de que obtengamos un solo vector

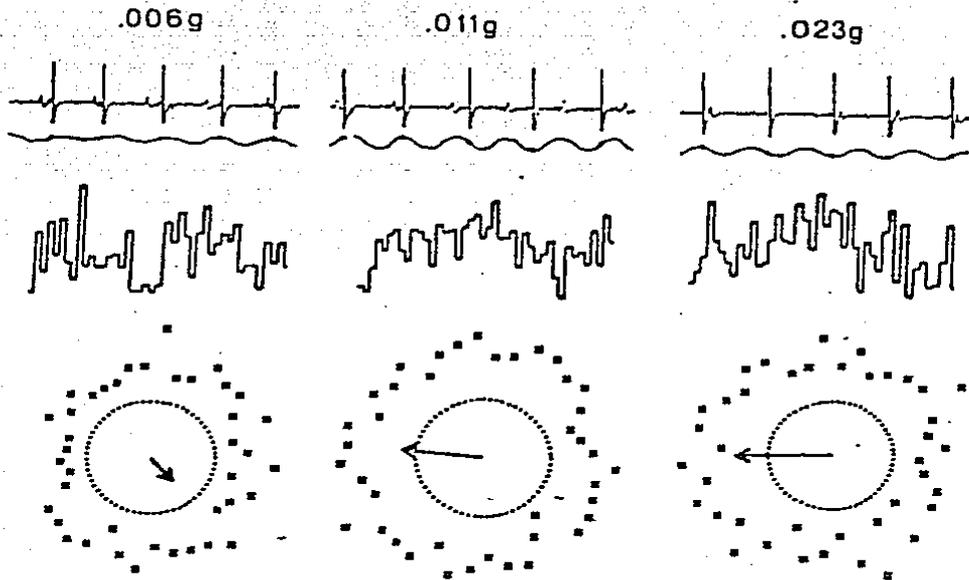


Fig. # 12.- Respuesta a estímulos vibratorios. En cada columna se representa la respuesta de aferentes utriculares ante estímulos de diferente amplitud. A: magnitud del estímulo, espigas y forma del estímulo. B: probabilidad de disparo en función de la fase del estímulo (histograma de ciclo). C: representación polar del histograma de ciclo. La flecha representa el vector medio en una escala arbitraria y el círculo es la región de confianza correspondiente. (tomado de Sudelli y Macadar, 1979).

promedio, realmente existen dos regiones de significación. Tal es el caso en las aferentes tipo II, a alta frecuencia de estimulación éstas células se sincronizan significativamente en dos fases del ciclo. Este fenómeno se reproduce también para las células I y III a bajas frecuencias de estímulo. (Fig. # 14 y 19) El histograma generado en estos casos, lo hemos denominado de "doble bucle", ya que presentan una dispersión de puntos alrededor del vector resultante que remedan dos asas. (Fig. # 18).

Aferentes Tipo I.

La ganancia en este tipo de células muestra, como era de esperarse, un máximo para frecuencias de estimulación cercanas a la frecuencia espontánea de disparo. Puede observarse un aumento tanto en la ganancia, como en el grado de sincronización cuando un estímulo de amplitud fija y frecuencia variable se aproxima a la frecuencia espontánea de la fibra (Fig. # 13). El hallazgo de que las curvas de ganancia y fase en función de la amplitud no son rectas horizontales, indica que el proceso de codificación no es lineal.

Para estudiar de manera completa el comportamiento de estas fibras se combinaron diversas intensidades de estimulación y diversas frecuencias, para obtener una indicación precisa de la ganancia del sistema. (Fig. # 14).

Que la ganancia máxima corresponde a la frecuencia más cercana a la frecuencia de descarga espontánea de la fibra puede ser reproducido utilizando nuestro modelo de aferente Tipo I de las secciones anteriores. En la Figura # 15 se presentan superpuestas las curvas de ganancia experimental y del modelo. Puede observarse que am-

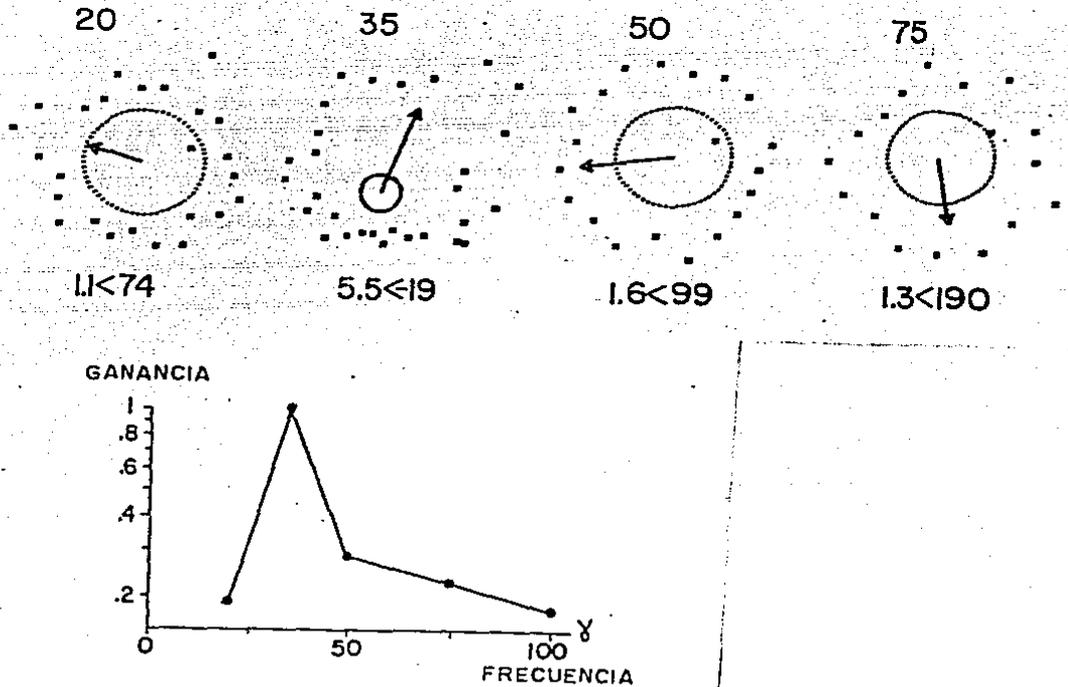


Fig. # 13.- Comportamiento dinámico de una fibra tipo I. Arriba los histogramas de ciclo de representación polar, el vector medio y su región de confianza para un estímulo de frecuencia variable (numeros superiores). Abajo de cada histograma de ciclo los valores de ganancia y fase de la ganancia. Abajo a la izquierda: la curva de ganancia en función de la frecuencia, la curva tiene un pico máximo para frecuencias de estimulación cercanas a la frecuencia espontánea de disparo de la célula.

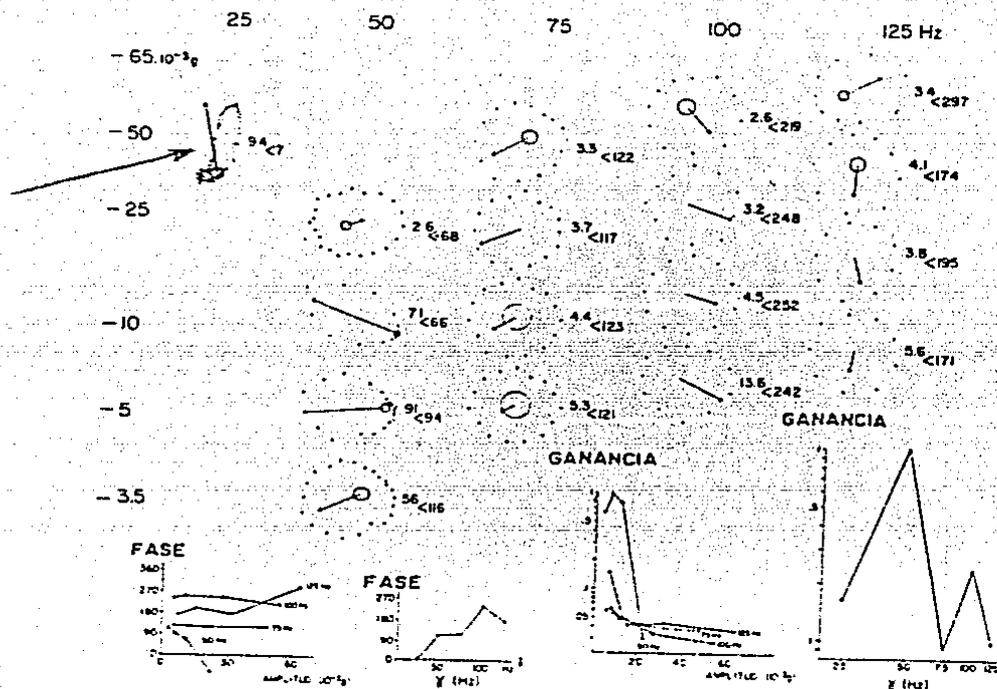


Fig. # 14.- Comportamiento dinámico de una fibra tipo I. Cada columna incluye respuestas a estímulos sinusoidales de la misma frecuencia y diferentes amplitudes representadas por el histograma de ciclo en coordenadas polares, el vector medio y la región de confianza. Las ordenadas indican la amplitud pico a pico de las aceleraciones medidas usando como unidad 10^{-3} g. Los números a la derecha de cada histograma representan la amplitud y la fase de la ganancia. Las gráficas de abajo son de izquierda a derecha: la fase como función de la amplitud del estímulo para diferentes frecuencias; la fase correspondiente al menor estímulo efectivo para producir una respuesta para cada frecuencia en función de la frecuencia; la ganancia como función de la amplitud del estímulo para diferentes frecuencias, y la ganancia para el menor estímulo efectivo en función de la frecuencia. Diferencias en el sombreado identifican dos bucles en la respuesta a 25 Hz (Flecha grande). (Tomando de Budelli y Kaccadar, 1979).

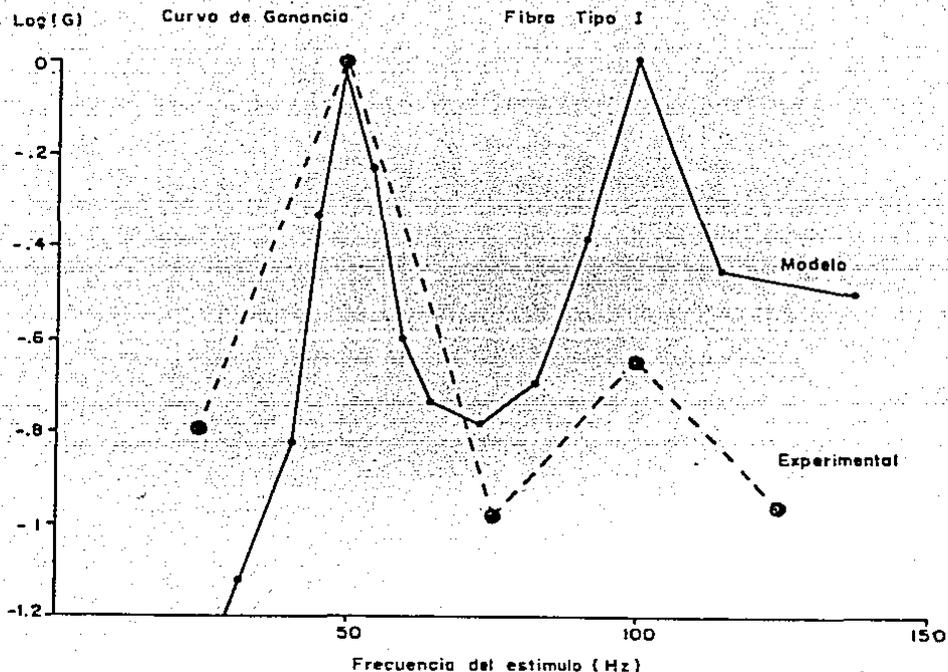


Fig. # 15.- Se muestra la gráfica de Ganancia (ordenadas) contra la frecuencia de Estímulo (abscisa) obtenida del modelo en línea continua, comparada con la experimental para las aferentes tipo I. Como podrá observarse ambas curvas presentan un pico máximo de ganancia para estimulación con frecuencias cercanas a la frecuencia basal de disparo, coincidiendo de manera bastante adecuada la curva experimental con la del modelo. Para frecuencias altas de estimulación se pierde la coincidencia entre ambas curvas haciéndose mucho mayor la ganancia del modelo que la experimental. Este hecho obliga a involucrar un mecanismo de filtrado para las altas frecuencias previo al M.C.E.

bas presentan máximos relativos, a la frecuencia espontánea de disparo y a una frecuencia doble de ésta. Para los resultados experimentales, el máximo correspondiente a la frecuencia doble es menor que el otro, lo que no sucede en el modelo. Esta diferencia indica que el filtro previo al MGE corta la respuesta a las altas frecuencias como ya fué sugerido en la sección anterior.

Aferentes Tipo II. La dependencia de la ganancia en la amplitud del estímulo es menos pronunciada en las aferentes Tipo II, en comparación con las Tipo I. El máximo de la curva de ganancia de las fibras Tipo II corresponde a frecuencias mayores que la frecuencia de descarga espontánea y el pico correspondiente es menos pronunciado que en las células Tipo I (Figura # 16).

Hemos simulado el comportamiento dinámico de las aferentes Tipo II usando nuestro modelo de este tipo de neuronas. La curva de ganancia es una función ascendente con una pendiente de aproximadamente 3dB por octava. Esto quiere decir que el MGE propuesto actúa como un filtro pesa altas. En la Figura # 17 se comparan estos resultados con los obtenidos experimentalmente. En éstos se puede observar una fase ascendente seguida de otra descendente. La fase ascendente podría ser generada, al menos en parte, por el MGE. La fase descendente deberá ser atribuida a un corte de altas producido por el filtro previo al MGE.

Otro hecho que nos ha llamado la atención en las respuestas de las fibras Tipo II es la aparición de diagramas en flor con dos bucles para frecuencias mayores a la frecuencia de descarga espontánea.

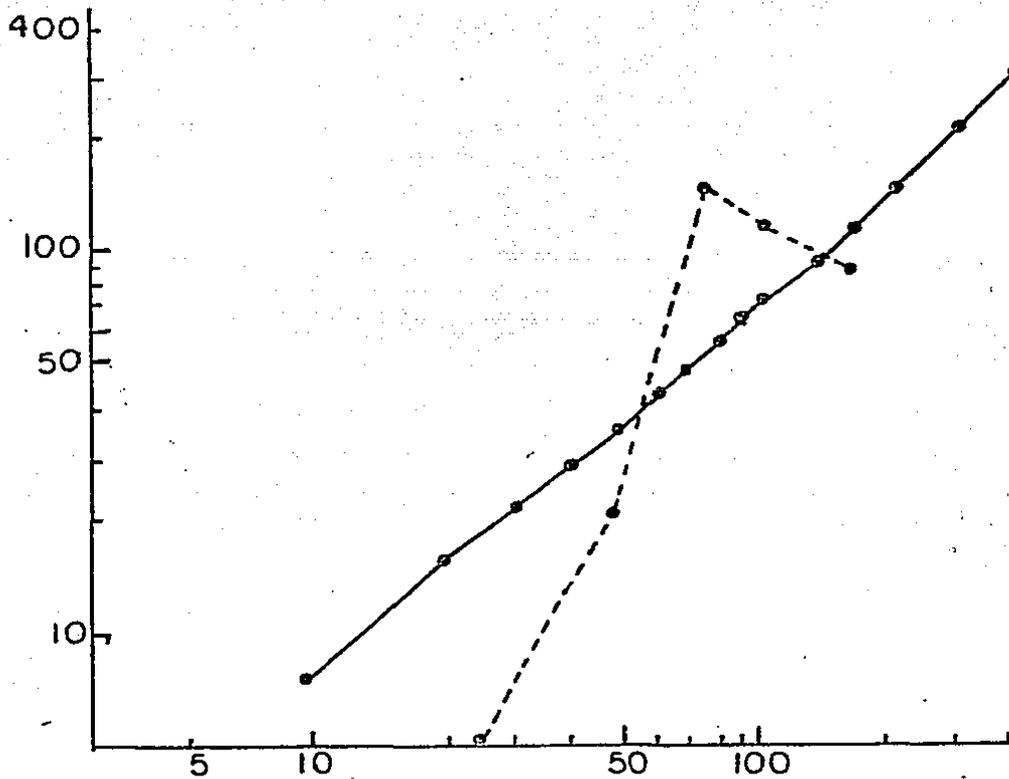


Fig. # 17.- Gráfica de la ganancia (ordenadas) en función de la frecuencia de estimulación (abscisa). La línea continua muestra la curva generada por el modelo y la línea punteada la curva experimental. Se puede observar un incremento en la ganancia de los dos tipos de fibras cuando se va incrementando la frecuencia del estímulo, hasta que en un cierto nivel la ganancia obtenida experimentalmente empieza a disminuir, en tanto la producida por el modelo continúa aumentando. Este comportamiento de la fibra experimental puede explicarse como un filtrado de las altas frecuencias.

nea y amplitudes intermedias. La utilización de nuestro modelo de aferente Tipo II para simular el comportamiento de estas fibras es capaz de reproducir también este fenómeno como se muestra en la Figura # 18.

Aferentes Tipo III. Aunque para estas fibras es posible estudiar la sensibilidad directamente (ya que normalmente no descargan), utilizamos con ellas también el método estadístico para la determinación de la ganancia con el objeto de determinar la generalidad y validez de este método (Figura # 19). La ganancia obtenida con este método es comparada con la curva de sensibilidad obtenida mediante la determinación del umbral de disparo para distintas frecuencias. La curva de ganancia es considerablemente más plana que la de sensibilidad.

Las fibras Tipo III difieren de las Tipo I y II en dos propiedades dinámicas: a) el pico de la curva de ganancia es mucho menos definido que en los otros tipos, b) la ganancia es una función decreciente de la amplitud del estímulo, con pendiente similar para todas las frecuencias.

Para establecer un modelo de las fibras Tipo III, es necesario suponer que el umbral es mayor que los potenciales generadores producidos por estímulos constantes.

Para modelar completamente una fibra tipo III, elegiremos el filtro previo (ganancias para cada frecuencia), de manera que coincida con la curva de sensibilidad. Los resultados se presentan en la Figura # 20 junto con los resultados experimentales. Puede apreciarse que en ambos casos la curva de ganancia es prácticamente ho-

Neuronas Tipos I o II
Frecuencia de estímulo > Frecuencia de disparo

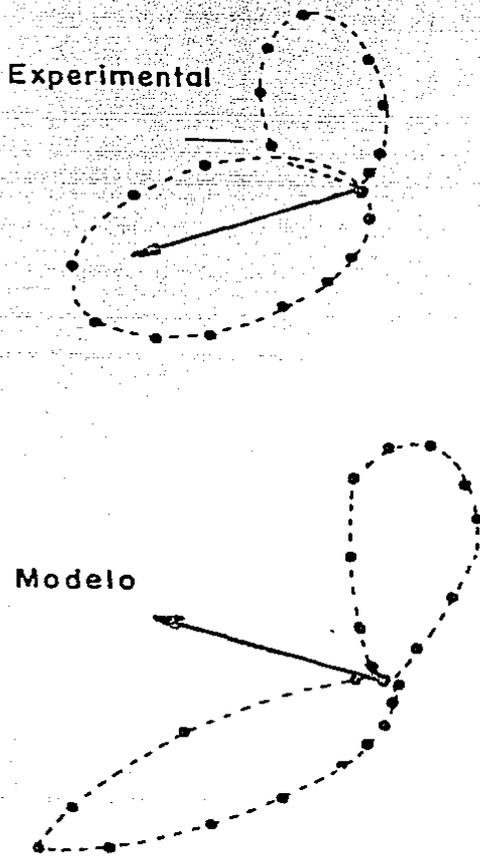


Fig. # 18.- Doble bucle en aferentes tipo II. Este tipo de respuesta refleja el que la célula está disparando en fase con respecto a dos puntos de la senoide. Este comportamiento se puede producir por un fenómeno como el que se presenta en la figura # 30 B; puede verse que el modelo reproduce del todo este comportamiento.

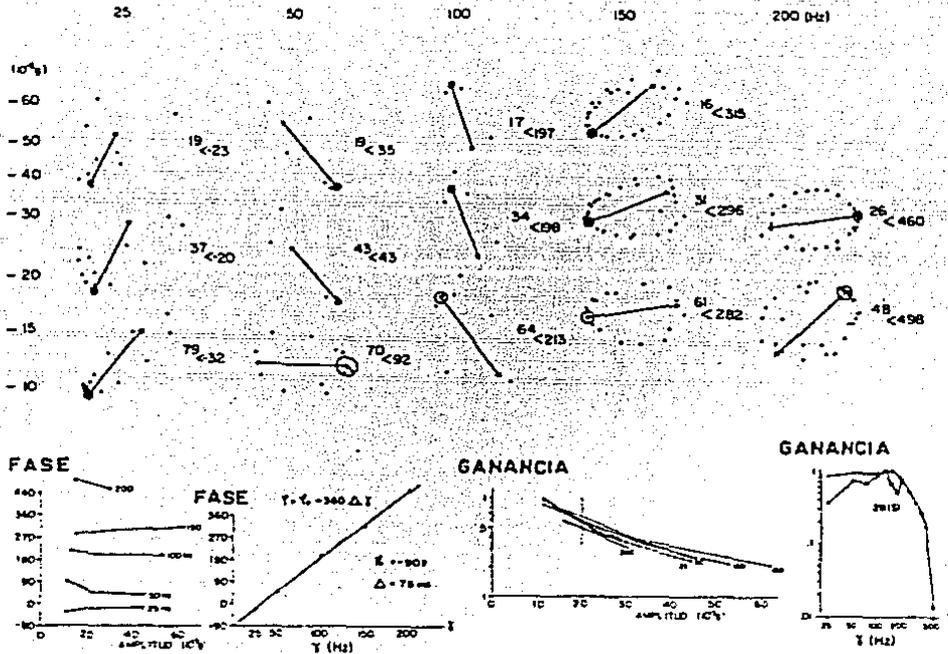


Fig. # 19.- Comportamiento dinámico de aferente tipo III. Igual que en la Fig. # 14. La primera gráfica de abajo representa la fase de la ganancia como función de la amplitud del estímulo para diferentes frecuencias. La segunda representa la fase correspondiente a la parte horizontal de las curvas de la izquierda en función de la frecuencia. La tercera representa la ganancia como función de la amplitud del estímulo para diferentes frecuencias. En la última se representa la ganancia estimada por interpolación para una amplitud del estímulo de $20 \cdot 10^{-3}$ g, en función de la frecuencia (línea continua) y la curva de sensibilidad (línea cortada) (Tomado de Succelli y Macadzer, 1979).

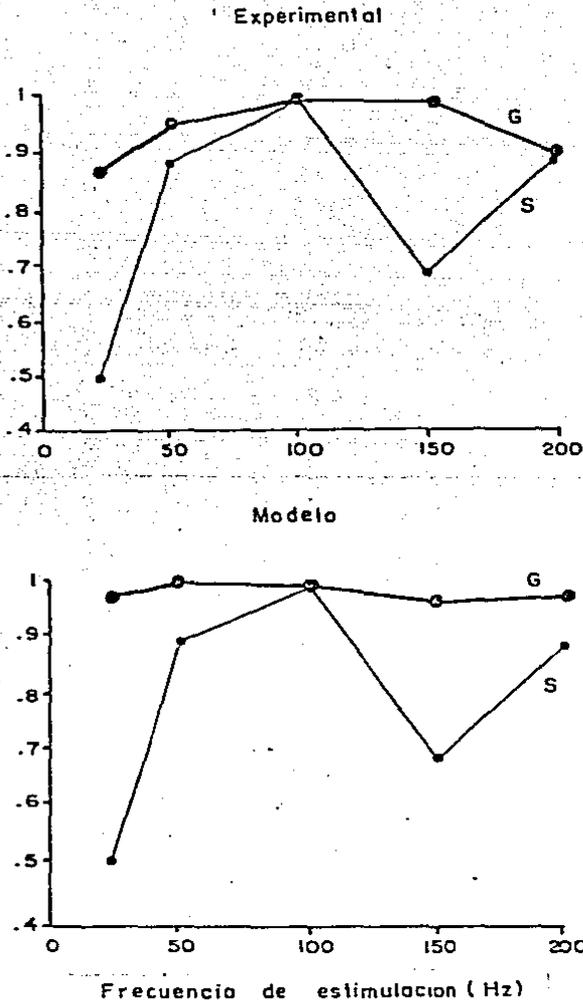


Fig. # 20.- Curva de ganancia (G) y sensibilidad (S.) para una fibra tipo III. Se comparan los resultados experimentales con los del modelo, puede verse que en ambos casos la curva de ganancia es prácticamente plana, no así la curva de sensibilidad que presenta picos para ciertas frecuencias.

horizontal y no cuenta con los detalles de la curva de sensibilidad. Esto indica que la curva de ganancia no proporciona información acerca del proceso de codificación sensorial en aferentes que no des cargan espontáneamente.

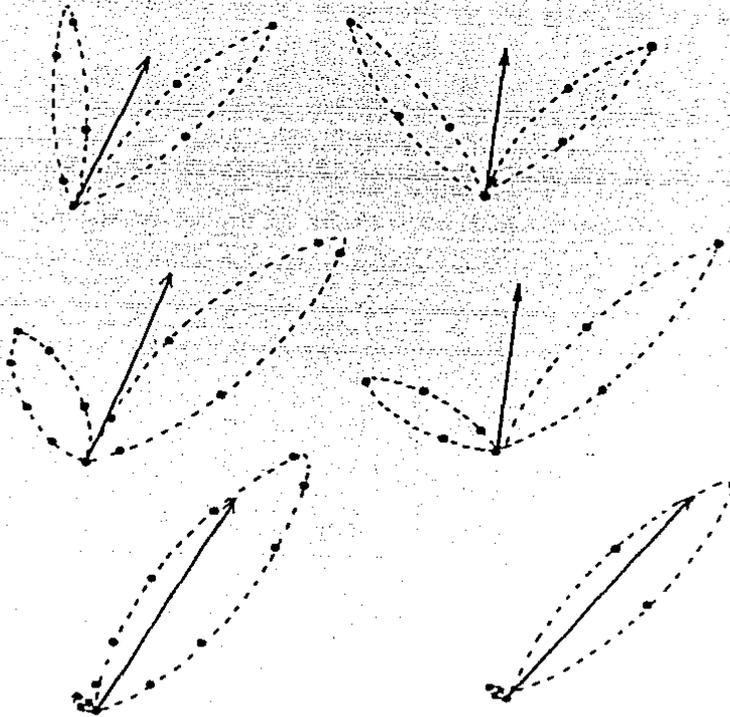
En este tipo de fibras, también se produce sincronización en dos fases del ciclo con estimulación sinusoidal de baja frecuencia. Puede observarse que el modelo reproduce los resultados experimenta les en cuanto a la aparición de un segundo lazo para intensidades crecientes del estímulo, y el ángulo de este lazo con respecto al primero va disminuyendo progresivamente. (Fig. # 21). La única dife rencia apreciable entre los resultados del modelo y los experimenta les radica en que el ángulo entre los dos lazos en los resultados experimentales es menor que en el modelo.

Validaz del Método. Otra utilidad que tiene la modelación es la posibilidad de probar los métodos de procesamiento propuestos. Ya que en el modelo se pueden variar los parámetros independientemente, se puede estudiar también como influyen estos en los resultados obte nidos al realizar cierto tipo de procesamiento. En este caso, trata- mos de establecer como influyen diversos parámetros del M&E en los valores de la ganancia del sistema obtenidos, usando el método esta- dístico propuesto (Budelli y Macadar, 1979).

Al elegir los parámetros de manera que el modelo simule las ca- racterísticas de las fibras Tipo I, se obtiene una curva de ganancia que presenta máximos de similar amplitud, cuando la frecuencia del estímulo es un múltiplo de la frecuencia de descarga espontánea de la fibra (Figura # 15). La diferencia entre los dos valores máximos

EXPERIMENTAL

MODELO



Neurona Tipo III

Estimulo Sinusoidal 25 Hz

Fig. # 21.- Histogramas de ciclo de representación polar para aferentes tipo III. Los resultados experimentales a la izquierda y los del modelo a la derecha. Puede observarse que en ambos casos se producen histogramas de doble bucle, que se modifican al cambiar la intensidad de estímulo.

obtenidos en la fibra aferente, indicaría entonces, que la ganancia del filtro que modela las transformaciones previas al MGE, es mayor cuando la frecuencia del estímulo coincide con la de la descarga de la fibra que cuando coincide con el doble de ésta.

Cuando los parámetros elegidos modelan una fibra Tipo II la curva de ganancia obtenida no presenta máximos relativos, siendo una curva ascendente (Figura # 17). Las diferencias entre esta curva y la experimental también nos estaría indicando características del filtro que precede al MGE.

Cuando se simula una fibra Tipo III, la curva de ganancia resulta casi completamente horizontal; esto coincide con los resultados experimentales (Figura # 20). En este caso podemos estimar la curva de ganancia del filtro previo de nuestro modelo mediante la curva de sensibilidad. Eligiendo una curva de ganancia de este filtro de manera que nos dé una curva de sensibilidad como la hallada experimentalmente, la curva de ganancia obtenida es horizontal. Este resultado nos está indicando que para el caso de las fibras Tipo III, la curva de ganancia no nos indica nada acerca de las características del MGE ni del filtro previo.

Es así evidente que el método usado, reporta ventajas únicamente en el caso de fibras con descarga espontánea, y da poca información en el caso de fibras silenciosas.

OPERACION DEL MODELO Y ANALISIS DE CAPACIDAD
PARA PRODUCIR ADAPTACION.

Conceptos Fundamentales.

La adaptación es una propiedad general de los sistemas sensoriales. El sistema vestibular comparte esta propiedad (Macedar y Cols., 1975) y presenta características particulares en este proceso.

El concepto de adaptación se considera aquí tal y como fué propuesto originalmente por Adrian y Zotterman (1926): "La adaptación es una declinación gradual en el ritmo de disparo, la cual ocurre ante un estímulo estacionario". La respuesta de un receptor cuando principia un estímulo constante es un máximo inicial de actividad, seguido de un decremento hasta un nivel inferior de la actividad previa o hasta cero.

Como consecuencia de este proceso el número de células centrales activadas al inicio de un estímulo es mucho mayor que el número de células activas durante la persistencia del mismo.

Es necesario distinguir entre adaptación, habituación y acomodación. La habituación es un proceso característico del Sistema Nervioso Central (Harris, 1943), que se produce ante una estimulación monótona, y conlleva a una desaparición gradual de la respuesta.

La acomodación es un concepto relacionado con la fisiología del nervio, y consiste en los cambios de excitabilidad observados en una neurona ante rasgos linealmente crecientes de estimulación eléctrica. Este proceso tendría una base molecular semejante a la que hemos propuesto para la adaptación.

La adaptación se diferencia claramente de la habituación y la

acomodación debido a que en contraposición a estos, la adaptación es un proceso periférico de órganos receptores, y capaz de producirse no solo a nivel axónico sino también a nivel sináptico y receptorial.

El proceso de adaptación ha servido como base para clasificar los receptores sensoriales en dos tipos, fásicos y tónicos, según muestran adaptación rápida o lenta. (Nakajima y Onodera, 1969 a, b),

La importancia del proceso de adaptación en la codificación sensorial y consecuentemente en la percepción, queda claramente ilustrada cuando se nota que puede explicar hechos, como el desvanecimiento de las imágenes visuales cuando éstas permanecen estáticas. (R.F. Thompson, 1967).

Adaptación y tipos de Aferentes en el Sistema Vestibular.

En caso del S.V. se sostuvo durante muchos años y hasta recientemente que no existía adaptación. Por ejemplo Loe y cols. (1973) sostienen que en el gato las fibras sensibles a la posición no adaptan. Puede uno comprobar también en los trabajos de Lowenstein y Roberts (1949) que estos autores no mencionan la existencia de dicho proceso a pesar de que en su trabajo existe evidencia del mismo. No es hasta el año de 1975 en que Macadar y cols. (1975), usando la preparación del oído aislado de elasmobranchio determinan que la mayoría de fibras aferentes del utrículo adaptan. Posteriormente Budelli y Macadar (1979) encuentran mediante el uso de diversos tipos de estimulación que parte de este proceso de adaptación se produce a nivel del M.G.E.

Se puede observar en la Figura # 22, que el curso de la adaptación para inclinaciones se puede dividir en un componente rápido y

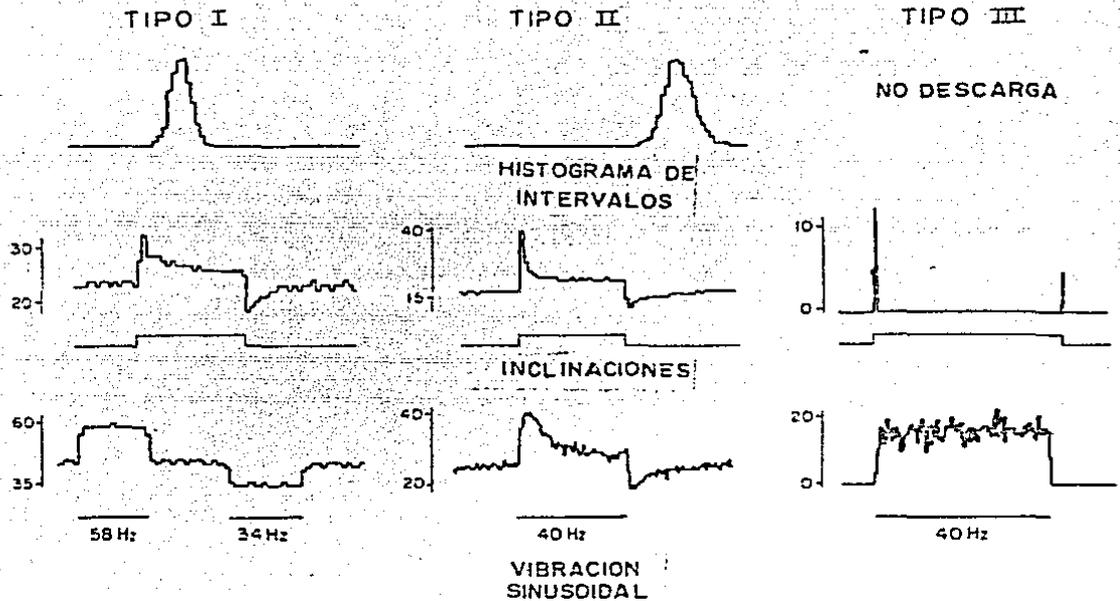


Fig.# 22.- Tipos de aferentes. Se muestra la respuesta obtenida ante diversos tipos de estimulación (renglones), para los tres tipos de aferentes utriculares. Las aferentes tipo I (columna Izquierda) responden a las inclinaciones aumentando su frecuencia de descarga y adaptando de manera fásica tónica; no adaptan con estimulación vibratoria. Las tipo II, responden a las inclinaciones de la misma manera, y se diferencian de las tipo I por presentar adaptación lenta ante la estimulación con vibración. Las fibras tipo III (columna derecha), no tienen frecuencia espontánea de descarga, y responden de manera fásica a las inclinaciones, ante estimulación vibratoria responden de manera sostenida y sin adaptar. (Tomado de Budelli y Macadar, 1979).

y otro lento. Este hecho junto con el que la adaptación producida por corriente eléctrica sea diferente a la producida por el estímulo fisiológico, hace pensar en dos componentes del proceso de adaptación, uno debido a la actividad de la neurona aferente, y el otro debido a que uno de los mecanismos previos al MGE (sinapsis o transductor mecano eléctrico), no se comporte linealmente (Nakajima y Onodera, 1969 a, b).

Respecto al sitio en el que se produce la adaptación, esto se puede averiguar comparando la respuesta producida por el estímulo natural (inclinaciones o vibración en el S.V.), con la respuesta producida por inyección de corriente directamente en la aferente primaria. Este procedimiento permite demostrar donde se produce la adaptación, ya que al inyectar corriente directamente en la aferente se están eliminando todas las influencias que pueda tener la célula receptora en la respuesta.

Mediante este procedimiento se ha encontrado, que la estimulación eléctrica en la aferente primaria del sistema vestibular, produce una adaptación de tipo lento, Fig. # 23. Esta adaptación no es igual a la producida por estimulación natural, que se caracterize por tener dos fases: una de adaptación rápida y otra de tipo lento (Fig. # 28).

De esta manera podemos inferir que:

a).- La adaptación rápida se produce en los mecanismos que actúan a nivel de la célula cilada (transducción mecano-eléctrica, potencial-receptorial y sinapsis), habiéndose propuesto en nuestro modelo que se produce esta adaptación a nivel sináptico;

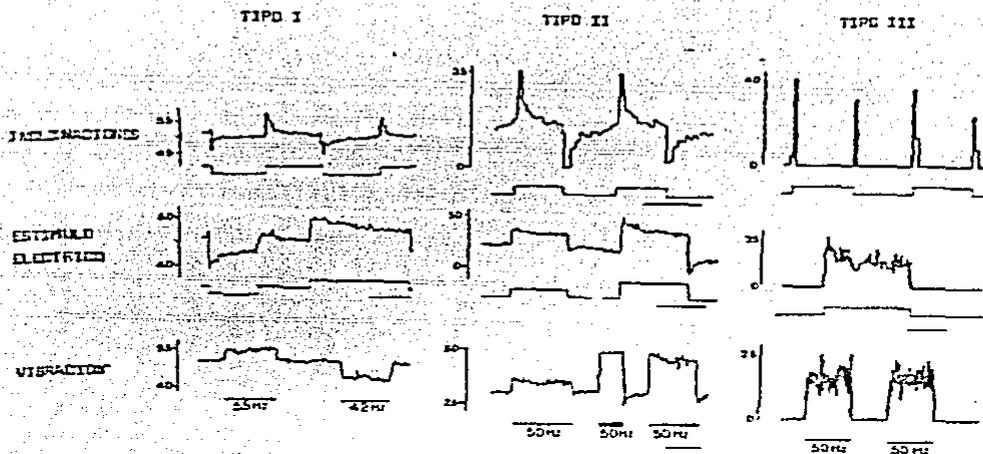


Fig. # 23.- Gráficas de frecuencia de descarga, para los 3 tipos de eferentes utriculares ante diversos tipos de estimulación. En la parte superior la respuesta a inclinaciones. Puede observarse la respuesta física de las aferentes tipo II (Derecha, Arriba). Las fibras tipo I y II responde, adaptando primero rápidamente y luego más lentamente hasta estabilizarse. En el centro se observa que ante estimulación eléctrica directa de la aferente los 3 tipos de fibras adaptan lentamente. En la parte inferior se observa que solo las fibras tipo II adaptan ante estimulación vibratoria.

b).- La adaptación de tipo lento se produce a nivel de la fibra aferente, como lo demuestra el hecho de que esta adaptación persiste ante estímulos que se saltan la célula ciliada.

Modelaje del proceso de Adaptación

Se operó con diversas ecuaciones para simular la evolución del umbral. Se encontró que la simulación de la recuperación del umbral con una ecuación hiperbólica y con acumulación de aumentos del umbral, genera un proceso de adaptación continua, el cual nunca se estabiliza en una frecuencia como sucede en las aferentes utriculares. La demostración explícita de ésta tendencia se encuentra en el apéndice 2.

La operación del modelo cuando la evolución del umbral, se modela mediante una sumatoria de exponenciales:

$$U = \sum_{i=1}^n A_i \cdot e^{-(t/\tau_i)}$$

produce diversos grados de adaptación, con estabilización de la descarga, lográndose producir desde una adaptación ultrarrápida, o de tipo fásico (Fig. # 24), hasta una adaptación de tipo lento (Fig. # 25).

En base a estos resultados es satisfactoria la capacidad del modelo para reproducir el proceso de adaptación, especialmente cuando se considera la adaptación que se produce a nivel de la aferente (Fig. # 23). Al comparar la adaptación obtenida operando el modelo con la adaptación que se produce en las aferentes ante estimulación con vibraciones o inclinaciones, encontramos que el modelo no es capaz de reproducir este tipo de adaptación, en tanto no se considera la influencia de la sinapsis, y del proceso de transducción. (Smith y Brechman, 1982; Hartman y Klinke, 1980; Segal y Outerbridge, 1982

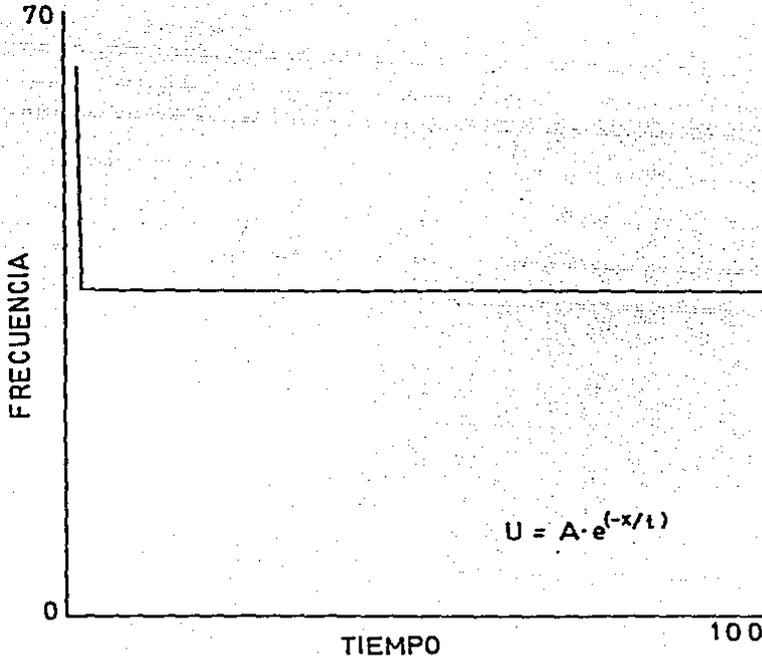


Fig. # 24.- Se presenta la gráfica de Frecuencia contra tiempo que se produce operando el modelo en base a una exponencial como ecuación del umbral. Como podrá observarse, se presenta una adaptación muy rápida que no coincide de ningún modo con la observada experimentalmente. (ver Fig. # 5).

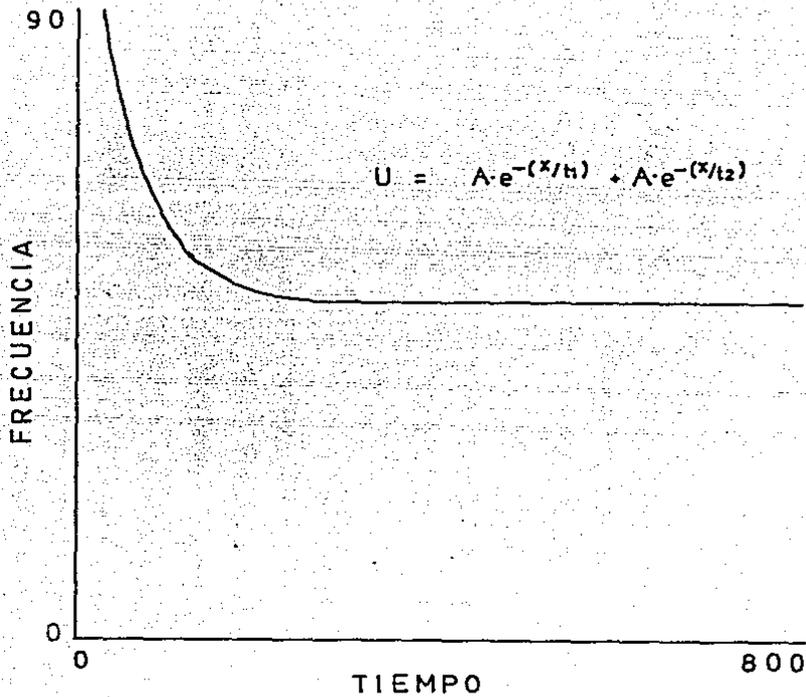


Fig. # 25.- Se presenta una gráfica de Frecuencia contra tiempo de las producidas mediante la operación del modelo operado en base a una sumatoria de exponenciales, como podrá observarse el tipo de adaptación se parece bastante a la obtenida experimentalmente, y cambiando los parámetros de la ecuación se puede obtener adaptación más rápida o más lenta que la mostrada en esta gráfica.

a y b).

Experimentalmente se encuentra en las fibras tipo I, que la estimulación con inclinaciones produce una adaptación rápida seguida de otra de tipo lento; en cambio ante estimulación con vibración sinusoidal prácticamente no adaptan (Fig. # 23 y Fig. #22). En estas mismas fibras, tipo I, la estimulación eléctrica de la aferente produce una adaptación de tipo lento exclusivamente.

Las fibras tipo II presentan una adaptación más uniforme de curso temporal lento, y que se reproduce de manera bastante adecuada con la estimulación eléctrica de la aferente. (Fig. # 23 y Fig. # 22).

Las fibras tipo III, que no tienen una descarga espontánea, responden de manera fásica ante estimulación con inclinaciones, y ante estimulación vibratoria no presentan adaptación; la inyección de corriente en la aferente produce una descarga sostenida, con adaptación lenta (Fig. # 23 y Fig. # 22).

Estos resultados llevan en conjunto a pensar que los mecanismos previos al MGE son los responsables de la adaptación de tipo rápido, ya que esta adaptación rápida no se produce cuando se estimula a la aferente directamente; en tanto el MGE es el responsable de la adaptación de curso temporal lento que se produce siempre independientemente de que el estímulo pase por la célula ciliada o no.

El modelo produce una simulación satisfactoria de la adaptación propia del MGE y predice un comportamiento del tipo de adaptación a nivel de los mecanismos que operan en la célula ciliada.

Particularmente hemos supuesto al inicio de este trabajo que esta adaptación se produciría a nivel de la sinapsis (Smith y Brachman 1982; Segal y Outerbridge, 1982).

DISCUSION

El estudio de los mecanismos de codificación sensorial es en la actualidad, un campo abierto de la investigación en Neurofisiología. A pesar de los grandes avances logrados, quedan aún muchos elementos por aclararse. Uno de estos elementos, y quizá de los más importantes, es el precisar la influencia del mecanismo generador de espigas en la codificación. El MGE es el proceso subyacente a la conversión Análogo-Digital que ocurre en los receptores sensoriales. De su funcionamiento dependen los elementos trascendentes para la transmisión de la información entre el receptor y el Sistema Nervioso Central.

En este trabajo hemos centrado nuestro esfuerzo en la construcción y análisis de un modelo del MGE. Debe quedar claro que este es un modelo posible entre muchos otros; la importancia del modelo radica en su capacidad de explicar de manera sencilla, cómo se genera el patrón de descarga en las aferentes primarias del Sistema Vestibular, y cómo ante una misma entrada células homogéneas pueden responder de manera diferenciada transmitiendo así, información referente a diversas características del estímulo. Este proceso está en la base de la percepción sensorial, y de ahí, la importancia de profundizar en su conocimiento.

Generalidad de los Resultados.

Los resultados presentados fueron obtenidos en un elasmobranchio, pero no son específicos de estos animales. La sensibilidad a estímulos de alta frecuencia ha sido descrita en aferentes saculares

de la rana (Cazzin y Lannou, 1976) y de peces dorados (Fay, 1978), y ha sido inferida de la frecuencia de resonancia de los otolitos en peces (de Vries, 1950). La existencia de aferentes con diferentes propiedades se han reportado en monos (Fernández y Soldberg, 1976 a y b) y en la rana (Cazzin y Lannou, 1976). En el sáculo de la rana se registraron fibras Tipo I y III (Cazzin y Lannou, 1975; Cazzin y Lannou 1976). La ausencia de fibras Tipo III en los órganos otolíticos de los mamíferos condujo a concluir que todas las aferentes otolíticas descargan espontáneamente (Goldberg y Fernández, 1975). Esta conclusión puede ser prematura, ya que la ausencia de fibras silenciosas, puede ser el resultado de la técnica de muestreo utilizada en estos experimentos (Fernández y Goldberg, 1976 a y c; Loz y col., 1973; Tomko y cols., 1981). Por otro lado, es posible que las fibras silenciosas aparezcan exclusivamente en los órganos otolíticos de las especies que no tienen cóclea, en las cuáles las fibras Tipo III podrían llevar información acústica.

La descarga en una fase fija del estímulo, cuando su frecuencia es cercana a la de descarga espontánea de la aferente, es una característica que se repite en muchos aferentes sensoriales. Además de presentarse en los elasmobranquios se ha reportado en los órganos otolíticos de la rana (Cazzin y Lannou, 1976) y en canales semicirculares de peces (Hartman y Klinke, 1980), en el ojo lateral del limulus (Ascoli y col., 1974, 1977; Barbi y col., 1975; Angelini y col., 1980), en el receptor de estiramiento del acocil (Fohlmeister y col., 1977 a y b) y en el huso neuromuscular (Poppale y Bowman, 1970; Poppale y Chen, 1972).

El modelo de integrador con pérdida (Stein y col., 1972; Kinght 1972 (a); Michaelis y Chaplain, 1973; Poggio y Torre, 1977) ha sido utilizado con éxito para modelar el comportamiento de aferentes de receptores relativamente sencillos y las características de motoneuronas. Observamos que tanto el integrador con pérdida como modelos basados en la refractariedad que sigue a cada disparo pueden simular los resultados obtenidos al estudiar el comportamiento dinámico de aferentes sensoriales. Esto nos indica que algunas de las particularidades de la codificación sensorial deben repetirse en distintos receptores, porque simplemente están poniendo en evidencia las propiedades del MGE comunes a todos ellos. De ser así, estas características deben reproducirse en otras neuronas, como efectivamente sucede en las motoneuronas (Eide y col., 1969).

Comparación con otros modelos.

Respecto a otros modelos que estudian también la descarga repetitiva de axones, es necesario discutir las ventajas de unos y otros, analizar la capacidad para explicar y prevenir diversas características del sistema, destacando en esta discusión los elementos experimentales que sustentan dichos modelos. Particularmente nos interesa comparar nuestro modelo con el del integrador con pérdidas, que es el modelo con que más se ha trabajado.

En su forma más sencilla el modelo del integrador con pérdidas establece, que es el tiempo en que se carga pasivamente la membrana, el que determina el momento en que una célula dispara (Fig. #, 26 B) Hodgkin (1948) argumenta que el umbral, o más bien la refractariedad,

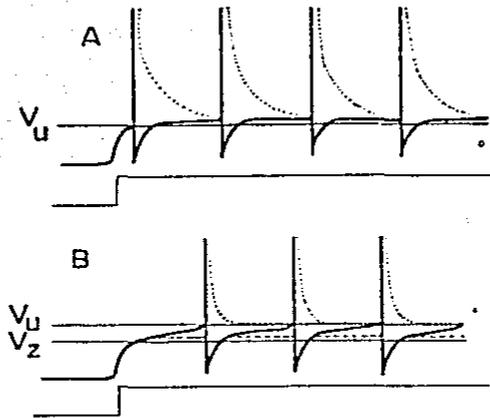


Fig. # 26.- Mecanismos propuestos para explicar la respuesta repetitiva. El primer impulso se dispara cuando la membrana se despolariza al nivel V_u . En A, se muestra el caso en el que el umbral (línea punteada) se recupera lentamente, determinando así la frecuencia y características de respuesta (Modelo de recuperación del umbral). En B, se muestra el caso en que el umbral se recupera rápidamente y el momento de disparo es determinado por la despolarización de la membrana (integrador con pérdida). Al nivel V_z se generan respuestas locales. (tomado de Fuortes y Montegazzini, 1962).

tiene poca importancia en la determinación de la descarga repetitiva, porque su retorno a la normalidad luego de un potencial es muy rápido. Este modelo tiene su fundamento en el equivalente eléctrico de la membrana (Jack y cols., 1975), en el que ésta se modela por un circuito RC. El tiempo de carga de la membrana, para que ésta al cance el umbral, estará dado por el tiempo necesario para cargar el condensador. Cuando el potencial de membrana alcanza el umbral se produce la espiga, durante la cual el condensador se descarga.

De acuerdo a este modelo se infieren una serie de propiedades que deberá tener la descarga repetida del axón, si realmente los me canismos que la determinan son los enunciados.

Diversos autores han estudiado experimentalmente las propiedades de la descarga repetitiva. Se ha encontrado que el modelo del integrador con pérdida es incapaz de explicar una serie de eventos, que resultan explicables por otros modelos.

El modelo del integrador con pérdidas, predice que la estimulación de una célula con corriente continua, será más eficiente que la estimulación con pulsos, ya que la corriente continua cargará más rápido a la membrana. Chapman (1966) ha estudiado esta situación experimentalmente, encontrando que para bajas frecuencias la corriente continua ciertamente es más eficiente; cuando aumenta la frecuencia de descarga la estimulación con pulsos resulta mucho más eficiente, que la estimulación con corriente continua. (Fig. # 27).

Este resultado indica, que si bien a bajas frecuencias es la car ga pasiva de la membrana la que determina el momento de disparo, con forme aumenta la frecuencia, y el intervalo entre las espigas se ha-

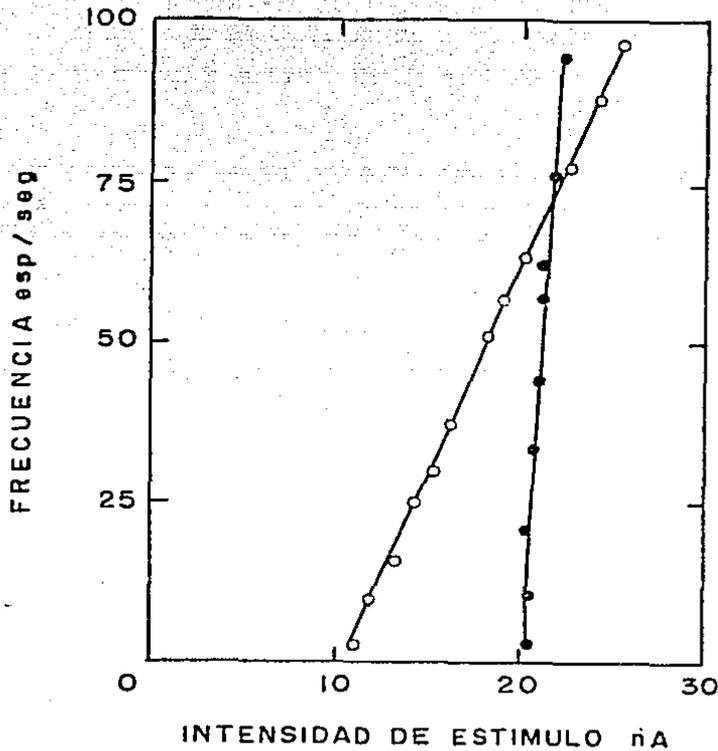


Fig. # 27.- Se muestra en la gráfica de frecuencia contra intensidad de estímulo, que la estimulación con corriente continua (O-G), es más eficiente para producir respuesta a bajas frecuencias que la estimulación con pulsos (C-C); se puede ver también, cómo, al aumentar la frecuencia, la estimulación con pulsos resulta más eficiente. (tomado de R.A. Chapman, 1966).

ce más corto los períodos refractarios influyen de manera cada vez más determinante en el momento de la descarga. El mismo Hodgkin (1948) deja abierta esta posibilidad al acotar sus resultados a las bajas frecuencias.

El modelo del integrador con pérdidas predica también, que todos los intervalos en un tren deberán ser iguales, y la latencia entre el inicio del estímulo y el primer potencial deberá también ser igual a estos intervalos. Fuortes y Mantegazzini (1962) han analizado experimentalmente el tiempo de latencia y la duración de los intervalos en un tren; han encontrado casos en que la latencia es mucho más corta que el resto de intervalos, y evidentemente los intervalos entre espigas no son uniformes. (Fig. # 28).

Estos resultados experimentales son elementos importantes para pensar, que el modelo del integrador con pérdidas, a pesar de su amplia aceptación, no es un modelo adecuado para explicar de manera completa los procesos que originan el patrón de la respuesta repetitiva, haciéndose necesario el pensar en otro tipo de modelo.

Los modelos fundamentados en las ideas de Adrian y Zotterman (1926), tienen una mayor capacidad explicativa.

Particularmente en el caso de nuestro modelo, hemos demostrado que el integrador con pérdidas es un caso particular del mismo. Consecuentemente este modelo tiene necesariamente una mayor capacidad para explicar diversos procesos.

Por otro lado, desde el punto de vista experimental, Chapman (1966) ha generado evidencia que apoya claramente el modelo de recuperación del umbral. Se ha demostrado que en un tren de espigas el

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

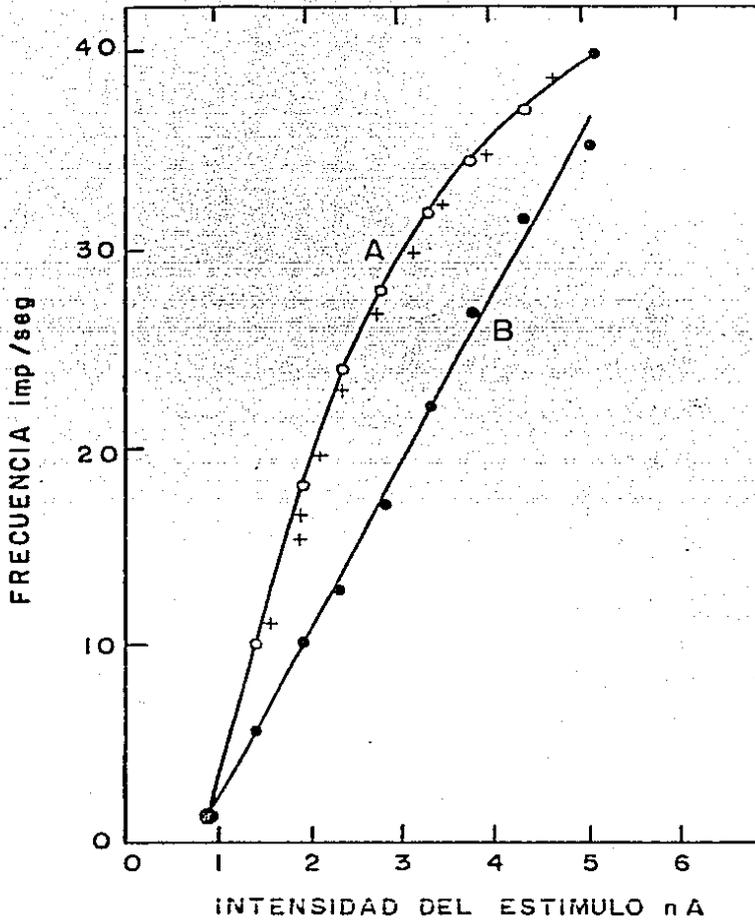


Fig. # 28.- Se muestra la relación entre la frecuencia del primero (O-O), y el último intervalo (●-●) de un tren evocado por un estímulo de 1/seg. de duración. Puede verse que la frecuencia de disparo siempre es mayor en los primeros disparos. (tomado de Fuertes y Mantegazzini, 1962).

intercalar un potencial catelectrotónico, en lugar de acortar el intervalo entre las espigas lo alarga (Rosenblueth y cols., 1949; Chapman, 1966). Este es un fenómeno explicable únicamente en base a la proposición, de que sea el umbral el que determine el momento de la descarga.

El elemento más importante a demostrar, para sostener que el umbral, y los cambios que en él se producen, son el elemento esencial que determina la descarga repetitiva en axones, sería la medición del umbral luego de una descarga o un tren.

Fourtes y Mantegazzini (1962) han analizado esta situación, de mostrando que el período refractario medido luego de un tren de espigas, es mucho más largo que el período refractario luego de una sola espiga. Estos autores apuntan que es como si algo se acumulara, y la cantidad de corriente necesaria para producir la enésima espigas, es mayor que la necesaria para producir la espiga anterior. (Fig. #29).

Este resultado es una prueba experimental directa del proceso que en nuestro modelo hemos denominado como acumulación de refractariedad.

Vemos, así que el modelo del integrador con pérdida a pesar de tener un fundamento estructural y teórico sólido, no explica una serie de eventos fisiológicos. Por otro lado creemos que si bien los modelos fundamentados en el análisis de las diversas corrientes iónicas de la membrana presentan una fundamentación experimental muy sólida, tienen el inconveniente de la matemática compleja que requieren, así como de grandes sistemas computacionales que permitan su operación. Pensamos que el tipo de modelo propuesto en este trabajo

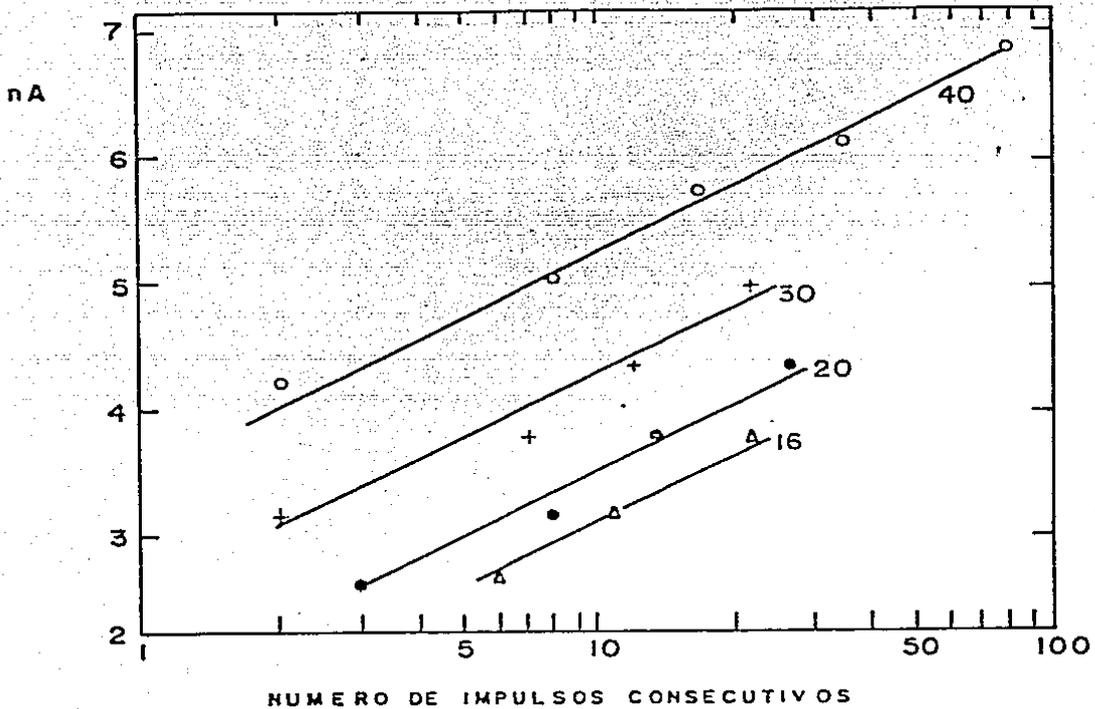


Fig. # 29.- Se muestra el aumento de la refractoriedad con impulsos sucesivos. En las abscisas se muestra el número de impulsos consecutivos obtenidos con trenes de pulsos de estimulación a frecuencias indicadas en cada caso. Las ordenadas miden la intensidad de los pulsos de corriente de estimulación. La intensidad del estímulo requerida para producir una serie de impulsos a una estimulación de determinada frecuencia puede considerarse como una medida de excitabilidad. (Tomado de Fuortes y Mantegazzini, 1962).

no es incompatible con este tipo de modelos más complejos, y que bien pueden hacerse equivalentes. Esto hace particularmente interesante el trabajo en este campo ya que el conocimiento profundo de las características de disparo de las aferentes primarias del sistema vestibular (Fernández y Goldberg, 1976a, b, c; Budelli y Macadar, 1979, 1981) requiere de una explicación que dé cuenta de la manera más coherente. No debemos conformarnos con la descripción y consecuente clasificación de fibras, sino debemos ir al mecanismo íntimo que origina estas diferencias, obteniendo así un conocimiento completo de la dinámica neuronal. Creemos que el modelo propuesto de recuperación del umbral tiene la virtud de dar cuenta de la mayoría de las características de disparo de las aferentes utriculares de una manera sencilla (si no consideramos su parte matemática, necesariamente formal) y con una amplia fundamentación teórica y experimental.

¿Por qué un modelo sencillo en el que se considera una sola ecuación es capaz de simular adecuadamente un sistema complejo, más aún, cuando otros autores (Lewis y Wilson, 1982; Partridge, 1982, Scriven, 1981), requieren de formulaciones complejas para lograr resultados semejantes?. Creo que la respuesta a este interrogante puede darse pensando nuestro modelo como un modelo sintético, en donde el análisis exhaustivo que otros autores hacen de las diversas conductancias iónicas de la membrana queda aquí sintetizado en la forma de evolución del umbral. Cabe perfectamente el pensar que en última instancia lo que diversas conductancias han de generar, es una cierta excitabilidad que puede resumirse en una sola curva de evolución dinámica del umbral. Así, a pesar de su formulación elemental nues-

tro modelo es capaz de hacer una simulación cuantitativamente equivalente a la de otros modelos con una formulación mucho más compleja, de tipo analítico.

Podemos concluir que con buena aproximación la sumatoria de conductancias de la membrana que siguen a un potencial de acción son bien ajustadas por una sumatoria de exponenciales negativos, cuyos parámetros varían conforme varían las conductancias de la membrana.

CONCLUSIONES

a).- El modelo propuesto permite explicar la existencia de diversos tipos de aferentes en el S.V. en base a variaciones cuantitativas en los parámetros de evolución del Umbral, sin necesidad de recurrir a proponer sistemas moleculares diferenciales.

b).- El modelo permite estimar los valores de la constante de tiempo de un sistema neural en base a las características de enfaseamiento de dicho sistema, constituyendo así un método útil en la fisiología, que permite estimar la constante de tiempo en sistemas en los que esto no es posible.

c).- Se demuestra que es posible reproducir el comportamiento de un sistema complejo, sin necesidad de recurrir a sofisticaciones extremas y en particular a la formulación de Hodgkin y Huxley (1952a) interpretando esto como una prueba de que la suma total de conductancias que dan origen a la repolarización y P.R. se comportan con un decaimiento exponencial.

d).- Se demuestra la equivalencia matemática entre el modelo del integrador con pérdidas y nuestro modelo, proponiendo en consecuencia que el modelo del integrador con pérdidas deberá, para cierta selección de parámetros, reproducir fibras que no enfatizan.

e).- El modelo predice que ante estimulación sinusoidal, las fibras vestibulares deberán enfatizar solo en las porciones ascendentes o máximo de la senoide y no en las descendentes o mínimo.

f).- El modelo predice que la sinapsis o el proceso de transducción son parcialmente responsables de la adaptación y que esta deberá caracterizarse experimentalmente.

g).- El modelo predice la existencia de un comportamiento tipo pasa bajas en el proceso de sinapsis o en la transducción. Y particularmente parece necesario localizar este comportamiento a nivel de la transducción mecano-eléctrica, ya que en sinapsis no se han descrito este tipo de procesos.

h).- El modelo predice también, que si la adaptación es debida a un cambio en la constante de activación de los canales de Na^+ (t_a), esto implica necesariamente que no solo se modifique el P.R.R. sino que también se prolongue el P.R.A.

BIBLIOGRAFIA

- Adelman, W.J. y Palti, Y. (1969) The effects of external potassium and long duration voltage conditioning on the amplitude of sodium currents in the giant axon of the squid, *Loligo pealei*. J. Gen. Physiol 54:589-606.
- Adrian E.D., Zotterman (1926). The impulses produced by sensory nerve endings. Part 2. The response of a single end organ. J. Physiol (London), 61:151-157.
- Adrian E. D. (1928). The Basis of Sensation. Christophers, London,
- Aidley, D. J. (1971): The Physiology of Excitable Cells. Cambridge University Press.
- Angelini, F., Petracchi, D. (1978). Significance of phase locking measurements as a test for neural encoding models. Biol. Cybern., 30:169-177.
- Angelini, F., Barbi, M., Chillemi, S., Petracchi, D. (1980). Resonant response of a neural model and of Limulus ommatidia to double frequency stimulation. Biol. Cybern., 36:137-142.
- Art, J.J., Crawford, A.C. Fettiplace, R. y Fuchs, P.A. (1982). Efferent modulation of hair cell tuning in the turtle cochlea. Soc. for Neuroscience Abstracts. Vol 8: 41.
- Ascoli., Barbi, M., Frediani, C., Chelardini, G., Petracchi, D. (1974) Rectification and spike synchronization in the Limulus lateral eye. Kybernetic, 14:155-160.
- Ascoli, C., Barbi, M., Chillemi, S., Petracchi, D. (1977). Phase locked response in the Limulus lateral eye. Theoretical and experimental investigation. Biophys. J., 19:219-240.
- Barbi, M., Carelli, V., Frediani, C., Petracchi, D. (1975). The self-inhibited leaky integrator: transfer functions and steady state relations. Biol Cybern., 20:51-59.
- Baldissera, F., Gustafsson, B., Parmiggiani, F. (1973): Adaptation in a simple neurone model compared to that of spinal motoneurons. Brain Res., 52:382-384.
- Bergman, C. (1970). Increase in sodium concentration near the inner surface of the nodal membrane. Pflügers Arch. Ges. Physiol, 317:297-302.

Bruckstein, A.M. y Zeevi, Y.Y. (1975) Analysis of "integrate-to Threshold" neural coding schemes. Biol. Cybern. 34:63-79.

Budelli, R y Macadar, O. (1979). Statoacoustic properties of utricular afferents. J. Neurophysiol 42:1479-1493.

Budelli, R. y Macadar, O. (1981), Dynamic properties from utricular afferent (41-59) en: T. Gualtierotti (editor). The Vestibular System Function and Morphology. Springer-Verlag, New York.

Cazin, L., Lannou, J. (1975). Réponse du saccule à la stimulation vibratoire directe de la macula chez la grenouille. C. R. Soc. Biol. 169:1067-1071.

Cazin, L., Lannou, J. (1976). Two populations of afferent fibers in the saccular nerve of the frog (*Rana esculenta*). Brain Res. 114:501-504.

Chapman, R.S. (1966) The repetitive responses of isolated axons from the crab *Carcinus maenas*. J. Exp. Biol. 45:475-486.

Chapman, C.J. y Sand, D. (1974). Field studies of hearing in two species of flat-fish *Pleuronecta platessa* (L) and *Limanda limanda* (L) (Family *Pleuronectidae*). Comp. Biochem. Physiol., 47A:371-385.

Cooley, J.W. y Dodge, F.A. (1966). Digital computer solution for excitation and propagation of the nerve impulse. Biophys. J., 6:583-599.

Davis, H. (1961). Some principles of sensory receptor action. Physiol Rev., 41:391.

de Vries, H. (1950). The mechanics of the labyrinth otoliths. Acta Otolaryngol., 38:262-273.

Eids, E., Fedina, L., Jansen, J., Lundberg, A., Vyklicky, L. (1969). Properties of Clarke's columnar neurons. Acta Physiol. scand., 77:125-144.

Fay, R. R. (1978). Coding of information in single auditory nerve fibers of the goldfish. J. Acoust. Soc. Am., 63:136-146.

Fernández, C. y Goldberg, J. (1976 a). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long duration centrifugal force. J. Neurophysiol. 39:970-984.

Fernández, C. y Goldberg, J. (1976 b). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. II. Directional selectivity and force response relations. J. Neurophysiol. 39:985-995.

Fernández, C., Goldberg, J. (1976c). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics. J. Neurophysiol., 39:996-1006.

Flock, A. (1965). Transducing mechanisms in the lateral line canal organ receptors. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 30:133-144.

Fohlmeister, J. F., Poppela, R. E., Purple, R.L. (1974). Repetitive firing: dynamic behavior of sensory neurons reconciled with a quantitative model. J. Neurophysiol., 37:1213-1227.

Fohlmeister, J.F., Poppela, R.E. y Purple, R.L. (1977a). Repetitive firing: Quantitative study feedback in model encoders. J. Gen. Physiol 69:815-848.

Fohlmeister, J.F., Poppela, R.E. y Purple, R.L. (1977b). Repetitive firing: Quantitative analysis of encoder behavior of slowly adapting stretch receptor of crayfish and eccentric cell of *Limulus*. J. Gen. Physiol. 69:849-877.

Fourtes, M.G.F. y Mantegazzini (1962). Interpretation of the repetitive firing of nerve cells. J. Gen. Physiol. 45:1163-1179.

Goldberg, J.M. y Fernández, C. (1975) Vestibular mechanisms, Ann Rev. Physiol. 37:129-162.

Harris, J.D. (1943). Habitutory response decrement in the intact organism. Psychol. Bull. 40:385-422.

Hartman, R. y Klinke, R. (1980). Discharge properties of afferent fibres of the goldfish semicircular canal with high frequency stimulation. Pflügers Arch. 388:111-121.

Hermann, A. y Hartung, K. 1982 Properties of a Ca^{2+} activated K^{+} conductance in *Helix* neurones investigated by intracellular Ca^{2+} ionophoresis. Pflügers Arch. 393:248-253.

Hodgkin, A.L. (1937) Evidence for electrical transmission in nerve part I. J. Physiol. 90:183-209.

Hodgkin, A.L. (1948). The local electrical changes associated with repetitive action in a nonmyelinated cell. J. Physiol. (London) 107:195-9195.

Hodgkin, A.L. y Huxley, A.F. (1952a) Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. (London) 117:500-544.

Hudspeth, A.J. y Corey, D.P. (1977). Sensitivity, polarity, and conductance change in the response of vertebrate hair cells to controlled mechanical stimuli. Proc. Natl. Acad. Sci 74:2407-2411.

Jack, J.J.B., Noble, D. y Tsien, R.W. (1975). Electrical current flow in excitable cells. Clarendon Press, Oxford.

Kelly, J.C. y Nelson, D.R. (1975). Hearing threshold of the horn shark (*Hereclontus francisci*) J. Acoust. Soc. Am. 58:905-909.

Kernell, D. y Sjöholm, H. (1972) Motoneurons models based in "Voltage clamp equations" for peripheral nerve. Acta Physiol. Scand. 86:546-562.

Kernell, D. y Sjöholm, H. (1973) Repetitive impulse firing: comparisons between neurons models based on "Voltage clamp equations" and spinal motoneurons. Acta Physiol Scand 87:40-56.

King, N.Y. (1965) Discharges patterns of single fibers in the cat's auditory nerve. MIT Press. Cambridge, M.A.

Knight, B.W. (1972a) Dynamics of encoding in a population of neurons. J. Gen. Physiol. 59:734-766.

Knight, B.W. (1972b) The relationship between the firing rate of a single neuron and the level of activity in a population of neurons. J. Gen Physiol. 59:767-778.

Lewis, D.V. and Wilson, W.A. (1982) Calcium influx and poststimulus current during early adaptation in *Aplysia* giant neurons. J. Neurophysiol. 48:202-216.

Loe, P.R., Tomko, D.L. y Werner, E. (1973) The neural signal of angular head position in primary afferent vestibular nerve axons. J. Physiol. (London) 230:29-50.

Lowenstein, G. y Roberts, T.D.M. (1949) The equilibrium function of the otolith organs of the thornback ray (*Raja clavata*) J. Physiol. (London) 110:392-415.

Lowenstein, G. y Roberts, T.D.M. (1951) The localization and analysis of the response to vibration from isolated elasmobranch labyrinth. A contribution to the problem of the evolution of hearing in vertebrates. J. Physiol. (London) 114:471-489.

Macadar, G., Wolpe, G.E., D'Arcy, P.P. y Segundo, J.P. (1975). Response of the elasmobranch Utricle to maintained spatial orientation, transitions and Jitter. Exp. Brain Res. 22:1-12.

Mac Gregor, R.J. y Lewis, E.R. (1977) Neural Modeling. Plenum Press, N.Y.

Malcom, R.E. y Bechard, T.E. (1982). Semicircular canals: measurement of endolymphatic and cupular displacements at threshold. Acta-otolaryngol. 95:275-282.

Mardia, K.V. (1972) Statistics of Directional Data. Academic Press, N.Y.

Meech, R.W. y Standen, N. B. (1975) Potassium activation in *Helix Aspersa* neurones under voltage clamp: a component mediated by calcium influx. J. Physiol. 249:211-239.

Micaelis, B. y Chaplain, R.A. (1973) The encoder mechanism of receptor neurons. Kybernetik 13:6-23.

Mulloney, B., Parkel, D.H. y Budelli, R. (1981) Motor-pattern production: interaction of chemical and electrical synapses. Brain Res. 229:25-34.

Mountcastle, V.P. (1980) Medical Physiology. C.V. Mosby, St Louis Toronto, London.

Nakajima, S. y Onodera, K. (1969a) Membrane properties of the stretch receptor neurons of crayfish, with particular reference to mechanism of sensory adaptation. J. Physiol. 200:161-185.

Nakajima, S. y Onodera, K. (1969b) Adaptation of the generator potential in the crayfish stretch receptor under constant length and constant tension. J. Physiol. 200:187-204.

Partridge, D.L. (1982) A mechanism for the control of low frequency repetitive firing. Cellular and Molecular Neurobiology. 2:33-45.

Parkel, D., Mulloney, R. y Budelli, R. (1981) Quantitative methods for predicting neural behavior. Neuroscience 6:823-837.

Parkel, D.H., Schullman, J. Bullock, T.H., Moore, S.P. y Segundo, J.P. (1964) Pacemaker Neurons: effects of regularly spaced synaptic input Science. 145:61-63.

Parkel, D.H. y Bullock, T.H. (1969) Neural coding (1-65) in: F.O.Schmidt (editor) Neuroscience Res. Study Prog. Summaries, Vol. III. MIT Press. Cambridge, Mass.

Poggio, T. y Torre, V. (1977) A Volterra representation for some neuron models. Biol. Cybernetic. 27:113-124.

Poppale, R.E. y Bouman, R.J. (1970) Quantitative description of linear behavior of mammalian muscle spindles. J. Neurophysiol. 33:59-72.

Poppale, R.E. y Chen, W.J. (1972) Repetitive firing behavior of mammalian muscle spindle. J. Neurophysiol. 35:357-364.

Rescigno, A., Stein, R.B., Purpale, R.L. y Poppale, R.E. (1970). A neuronal model for the discharge patterns produced by cyclic inputs. Bull. Math. Biophys. 32:337-353.

Rosenbluth, A., Alanis, J. y Mandoki, J. (1949). The functional refractory period of axons. J. cell. comp. Physiol. 14:405-439.

Sand, D., Czawa, S. y Hagiwara, S. (1975). Electrical and mechanical stimulation of hair cells in the Mudpuppy. J. Comp. Physiol A. 102:12-26.

Scriven, D.R.L. (1981) Modeling repetitive firing and bursting in a small unmyelinated nerve fibers. Biophys. J. 35:715-730.

Segal, B.N. y Outerbridge, J.S. (1982) A vestibular (Semicircular Canal) primary neurones in bullfrog: nonlinearity of individual and population response to rotation. J. of Neurophysiol. 47:545-562.

Segal, B.N. y Outerbridge, J.S. (1982) b, A nonlinear model of semicircular canal primary afferents in bullfrog. J. Neurophysiol. 47:563-572.

Segundo, J.P. (1979) Pacemaker synaptic interactions: modelled locking and paradoxical features. Biol. Cybernetics. 35:55-62.

Smith, R.L. y Brachman M.L. (1982) Adaptation in auditory-nerve fibers: a revised model. Biol. Cybern. 44:107-120.

Sokolova, R., Cooke, M. (1971): Inhibition of impulse activity in a sensory neuron by an electrogenic pump. J. gen Physiol. 57:125-163.

Soto, E. E., Budelli, R. y González, M.T.E. (1982) The leaky integrator model of the spike generation mechanism simulates the behavior of utricular afferents. Society for Neuroscience. Abstracts. 8:41.

Stein, R.B., French, A.S. y Holden, A. V. (1972) The frequency response, coherence and information capacity of two neuronal models. Biophys. J. 12:295-322.

Tomko, D., Peterka, R., Schor, R. y O'Leary, D. (1981) Response dynamics of horizontal canal afferents in barbiturate-anesthetized cats. J. Neurophysiol. 45:376-396.

Thompson, R.F. (1967) Fundamentos de Psicología Fisiológica Ed. Trillas, México, D.F. (Traducido de la primera edición en inglés 1977, Harper y Row, New York).

Zeevi, Y.Y. y Bruckstein, A.M. (1981) Adaptive neural encoder model with self inhibition and threshold control. Biol. Cybernetics. 40:79-92.

APENDICE # 1

Demostración de la equivalencia entre el modelo de refractariedad y el del integrador con pérdidas.

Se han propuesto en la literatura dos tipos de modelos sencillos que hacen hincapié en dos enfoques diferentes acerca de cual es el factor principal en la determinación de la descarga repetitiva de axones; el de Hodgkin (1948) y el de Adrian (Adrian, 1928; Adrian y Zotterman, 1926).

Hodgkin (1948) sostiene que el tiempo de respuesta está relacionado con el tiempo necesario para la carga pasiva de la membrana hasta que se alcanza el umbral. Según este modelo la membrana está representada por un circuito equivalente RC. Al pasar una corriente a través de la membrana su potencial variará hasta que en algún momento alcanza el umbral. En este momento se produce un potencial de acción, luego del cual el potencial de membrana vuelve a coincidir con el potencial de reposo, y comienza otro ciclo de variaciones pasivas del potencial de membrana.

Si se supone que la resistencia de la membrana es muy elevada, toda la corriente estimulante será utilizada para cargar al condensador y el potencial de membrana será:

$$V_m = \frac{Q_c}{C} = \frac{1}{C} \int_0^t i dt$$

Donde:

V_m es el potencial de membrana.

Q_c es la carga del condensador

C es la capacidad del condensador.

i es la corriente estimulante.

t es el tiempo desde la última descarga o desde el comienzo del estímulo.

Este modelo se conoce como "modelo de integración y disparo".

Si tomamos en cuenta la existencia de la resistencia finita en paralelo con el condensador, la ecuación (1) se transforma en:

$$V_m = \frac{1}{C} \int_{t_1}^t i(t_1) \cdot e^{-\frac{(t-t_1)}{\tau}} \cdot dt$$

donde $\tau = RC$

Este modelo se conoce como "modelo de integración con pérdida y disparo".

Puede demostrarse la equivalencia entre este modelo y el de refractariedad que hemos propuesto en el trabajo: Para establecer esta equivalencia es necesario proponer un filtro lineal, previo al modelo de la refractariedad. Esto no es pérdida de generalidad del resultado, ya que otros mecanismos que intervienen en la codificación vestibular se han modelado también como filtros lineales.

Esta equivalencia matemática entre estos modelos se entiende fácilmente si uno piensa que para el integrador con pérdidas lo que está sucediendo en la membrana es que esta se carga exponencialmente, como sucede en un circuito RC. Esto es equivalente cuantitativamente a pensar que el umbral retorna a su valor de reposo siguiendo una ecuación exponencial.

Es claro, sin embargo, que el modelo del integrador con pérdidas se encuentra amarrado a una cierta evolución exponencial, determinada fundamentalmente por la constante de tiempo de la membrana, no así, el modelo de evolución del umbral, en el cual la constante de tiempo es más laxa y se determina por las constantes de activación e inactivación de las diversas conductancias iónicas de la membrana.

A continuación pasamos a la demostración de esta equivalencia entre los modelos, particularmente demostraremos que el integrador con pérdidas es un caso particular del modelo de evolución del umbral, precedido de un filtro lineal.

En el caso del modelo del integrador con pérdidas el estímulo que varía en el tiempo $E(t)$ se suma a una constante K ; esta constante es responsable de la descarga espontánea en el sistema.

$$E(t) + K$$

y suponiendo que la corriente que atraviesa la membrana en el lugar del MGE es:

$$i(t) = E(t) + K$$

De acuerdo con la ecuación (2) queda:

$$V_m(t) = \int_{t_0}^t (E(t_1) + K) \cdot e^{-\frac{(t-t_1)}{\tau}} \cdot dt \quad (3)$$

donde t_0 corresponde al tiempo cuando ocurrió la última espiga. La ecuación (3) es equivalente a la ecuación:

$$\frac{dV_m}{dt} = \frac{V_m}{\tau} + E(t) + K \quad (4)$$

Con la condición inicial $V_m(t_0) = 0$

Resolviendo esta ecuación se tiene:

$$V_m(t) = A \cdot e^{\left(\frac{t - t_0}{\tau}\right)} + V_p(t) + K \cdot \tau \quad (5)$$

Donde $V_p(t)$ es una solución particular de:

$$\frac{dV_m}{dt} = -\frac{V_m}{\tau} + E(t) \quad (6)$$

si elegimos que:

$$A = V_p(t_0) - K \cdot \tau \quad (7)$$

se cumple la condición inicial en que $V_m(t_0) = 0$

El tiempo (t_f) de la espiga que sigue a la que ocurrió en el instante t_0 vendrá dado por:

$$V(t_f) = U \quad (8)$$

donde U es el valor umbral.

Sustituyendo $V_m(t_f)$ por su expresión de las ecuaciones 5 y 7 tenemos:

$$-(V_p(t_0) + K \cdot \mathcal{I}) \cdot e^{-\frac{(t_f - t_0)}{\mathcal{I}}} + V_p(t_f) + K \cdot \mathcal{I} = U \quad (9)$$

que es una solución general para la determinación del próximo disparo para el modelo del integrador con pérdidas. Si obtenemos mediante la solución de esta ecuación el valor de t_f , estamos determinando el tiempo en que ocurrirá el próximo potencial de acción, donde $V_p(t)$ será una función del estímulo y los otros valores son parámetros del sistema biológico.

Proberemos ahora que con la elección apropiada de los parámetros en nuestro modelo, la determinación del tiempo de disparo de una espiga, después de un disparo en t_0 , también viene dado por la solución de la ecuación (9), lo que prueba que el modelo del integrador con pérdida es un caso particular del modelo que se propone.

Consideramos el mismo estímulo que tenemos para el caso del integrador con pérdidas.

Consideramos un filtro previo (construido por un circuito RC), que transforma:

$$E(t) \longrightarrow V_p(t)$$

donde $V(t)$ es una solución particular de:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{V}{\mathcal{I}} + E(t) \quad (10)$$

$V_p(t)$ será entonces el voltaje que estimula el mecanismo generador de espigas. En nuestro modelo el umbral aumenta en una cantidad A después de cada descarga y luego declina exponencialmente hasta un valor asintótico B (Fig. # 1) La ecuación del umbral es entonces:

$$(V_p(t_0) + A - B) e^{-\frac{t - t_0}{\tau}} + B \quad (11)$$

eligiendo los parámetros de nuestro modelo en función de los parámetros del modelo de integración con pérdidas:

τ igual a la τ del integrador con pérdidas.

$A = U$ y $B = U - K \cdot \tau$ sustituyendo en (11);

$$(V_p(t_0) + K \cdot \tau) e^{-\frac{t - t_0}{\tau}} + U - K \cdot \tau \quad (12)$$

La próxima espiga se producirá en el tiempo t_f para el cual el estímulo $V_p(t)$ sea igual al umbral:

$$(V_p(t_f) = (V_p(t_0) + K \cdot \tau) e^{-\frac{t_f - t_0}{\tau}} + U - K \cdot \tau \quad (13)$$

Dado que las ecuaciones 9 y 13 son equivalentes, queda probado que, el modelo de integración con pérdidas es un caso particular de nuestro modelo. Caso en el que:

- a).- El aumento del umbral es fijo. b).- El valor asintótico del umbral es $U - K$. c).- La constante de tiempo es la del integrador con pérdidas. d).- Existe un filtro previo, dado por la ecuación 10.

APENDICE # 2

Demstración de la inestabilidad de la descarga, para una ecuación hiperbólica.

Esto se puede demostrar de la siguiente manera:

Supongamos que para un estímulo fijo el período de la posdescarga de la fibra se estabiliza en un valor T. Una vez estabilizada la descarga la refractariedad producida por una espiga en el momento que descarga la espiga que le sigue en enésimo lugar es:

$$P.R. = \frac{A}{n \cdot t + a}$$

Entonces, la refractariedad producida en el momento que descarga una espiga por las N anteriores correspondientes al período de estabilidad es

$$\sum_{n=1}^N \frac{A}{n \cdot T - a}$$

Cuando el tiempo de la descarga que consideramos tiende a infinito la suma de refractariedades tiende a:

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{A}{n \cdot T - a}$$

Pero esta sería es equivalente a la serie

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{A}{n \cdot t} = \frac{A}{T} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{n}$$

que es una serie divergente; y por lo tanto la suma de refractariedades tiende a infinito. Este resultado es incoherente con la suposición de que la descarga se estabilizaba con un período T . Por el contrario el período de descarga será creciente y tenderá a infinito, y la frecuencia a cero.