

La información sensorial y su relación con los ritmos biológicos de vigilia-sueño y theta del hipocampo

Marisa Pedemonte

Neurofisiología. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de la República. Montevideo. Uruguay

Abstract

Several points of interaction exist between sensory inputs and biological rhythms. It was proposed that sensory neuronal activity is a changing phenomenon whose variation is dependent on the interaction of, at least, three signals or sets of signals: a) the specific sensory incoming information; b) the actual behavioral state of the brain; and c) the hippocampal theta rhythm and their interactions.

Changes in some auditory neurons firing rate and pattern of discharges -from the cochlear nucleus up to the auditory cortex- appears in sleeping animals including cochlear potentials that showed shifts on passing to sleep. Some auditory and visual neurons have shown a phase-locking to the hippocampal theta rhythm. This phase-locking occurs both during wakefulness and sleep phases. The phase correlation could be demonstrated following a novel stimulus or changes related to attention and/or behavioral state.

E-mail: mpedemon@fmed.edu.uy

Episodes of heart arrhythmia, present during paradoxical sleep, appears simultaneously with hippocampal theta rhythm desorganization and low amplitude. Cross-correlation between the R-wave of the electrocardiogram and the hippocampal theta showed phase-locking during behavioral periods under open-loop operations as paradoxical sleep. This is indicative of a participation of such a rhythm in autonomic heart rate timing and in coordination with hypothalamic neuronal activities. Theta rhythm is postulated to act as one of the temporal organizer -at theta frequency- both in auditory and visual systems and in autonomic heart rate control during behavior, adding a temporal dimension to the processing.

1. Introducción

La percepción de un estímulo sensorial proviene del entorno es el resultado final de la interacción entre la entrada de información externa y las modificaciones que el sistema nervioso central (SNC) ejerce sobre dicha entrada, esto es, el control eferente. Este mecanismo aporta información capaz de modificar la respuesta al estímulo sensorial basándose, entre otras cosas, en datos previamente almacenados. Así, por ejemplo, si estamos observando un paisaje con un solo ojo nuestro SNC no recibe información de tridimensionalidad, sin embargo en nuestra percepción armamos el paisaje en tres dimensiones, gracias al aprendizaje previo que nos permite asociar diferencias de tamaños relativos de los objetos, distribución de las sombras, etc. Si bien con estos procesos cognitivos la percepción se ve enriquecida, la capacidad de los sistemas receptoriales se encuentra limitada a responder a un rango determinado de estímulos, generando una imagen parcial de nuestro mundo sensorial. En el sistema auditivo sólo las frecuencias vibratorias entre los 20 Hz y los 20 kHz son percibidas como sonidos por el cerebro humano; del amplio espectro de frecuencias electromagnéticas conocido (rayos γ , rayos x, ultravioleta, infrarrojo, etc.) sólo un pequeño rango (entre 400 y 700 nm de longitud de onda) es percibido como colores por el sistema visual.

La actividad neural es cambiante en el transcurso del tiempo y por lo tanto se debe tener en cuenta en qué situación está el cerebro en un momento determinado para el estudio de su interacción con la entrada sensorial. Estos procesos presentan en general una periodicidad de duración variable entre varias horas y fracciones de segundos. Basándonos en estos hechos nuestros estudios se han centrado en la actividad de neuronas sensoriales en relación con actividades rítmicas cerebrales.

El ritmo biológico más marcado en toda la filogenia es el de actividad-reposo, o vigilia-sueño en los animales superiores. Este ritmo posee distintas etapas que se distinguen por diversas características fisiológicas. En este ritmo, circadiano en el hombre (un ciclo acontece aproximadamente en 24 hs), se reconocen dos estados muy diferentes: la vigilia conciente durante la cual se desarrolla toda la vida de relación del individuo, y el sueño, un estado particular en el que acontecen cambios fisiológicos que involucran distintos sistemas del organismo, regulados por el SNC. El sueño a su vez, puede ser subdividido en dos estados –el sueño lento y el sueño paradójico– con trazados electroencefalográficos característicos y con diferencias marcadas en la fisiología endocrina y vegetativa en general (Velluti & Pedemonte, 1995; 1999; 2000). Muchos son los estudios que aportan datos acerca de las interacciones funcionales recíprocas entre la información sensorial y el ciclo de vigilia-sueño (ver revisión Velluti, 1997). Tanto la actividad neuronal como los potenciales de campo cambian en los distintos estados comportamentales. Recíprocamente, la información sensorial que ingresa al organismo, puede modificar la actividad del cerebro y de todas las funciones reguladas y dependientes del mismo.

Sin embargo, existen muchos otros ritmos biológicos que se enmarcan dentro de este ritmo circadiano, estos ritmo de mayor frecuencia (ultradianos) son la consecuencia de la actividad de neuronas o sistemas neuronales. Uno de ellos es el ritmo theta (θ) del hipocampo, característico de los mamíferos subprimates (4-10 c/s). El mecanismo primario de generación del ritmo θ depende de descargas rítmicas de una población de neuronas localizadas en el núcleo del septum medial, que constituye el verdadero marcapasos del ritmo θ . Esta estructura necesita de una red neuronal intacta para generar el ritmo no existiendo neuronas rítmicas aisladas. Por lo tanto se trata de un marcapasos circuital en el cual el ritmo se genera a través de las entradas sinápticas provenientes de distintos lugares del cerebro. Las propiedades intrínsecas de membrana de las neuronas del septum medial así como las del hipocampo contribuyen al mantenimiento y amplificación del ritmo θ (Pedemonte, 1991; Barrenechea et al. 1995). El septum lateral –recibiendo información desde el hipocampo y otras estructuras como la formación reticulada y proyectando sobre el septum medial– retroalimenta positivamente el sistema (Pedemonte et al. 1998).

El ritmo θ está presente en todos los estados conductuales, si bien se muestra en su forma más pura y sincronizada en el electrograma del hipocampo de la vigilia activa y el sueño paradójico. Desde la década del cincuenta muchos

investigadores han intentado encontrar un rol fisiológico del ritmo θ . Fue relacionado con los movimientos voluntarios (Elazar & Adey, 1967; Vanderwolf, 1969) y con el procesamiento de estímulos sensoriales en el contexto de la iniciación de un comportamiento motor (Kramis et al. 1975). Se demostró también cambios del ritmo hipocámpico en el transcurso de cambios atencionales del animal y durante el desarrollo de distintos aprendizajes (Kemp & Kaada, 1975; Adey et al. 1960). Grastyan et al. (1959) mostraron claramente la aparición del ritmo θ en el electrograma del hipocampo durante la ejecución de reflejos condicionados. Wallestein et al. (1998) postularon que el ritmo θ actuaría en los procesos de aprendizaje y memoria como un asociador de eventos discontinuos en términos de posicionamiento espacial o temporal. La supresión del ritmo θ del hipocampo produjo deficiencias en la memoria espacial (Winson, 1978).

Basándonos en estos antecedentes hemos planteado como hipótesis general que los sistemas sensoriales podrían utilizar al ritmo θ como un organizador temporal de eventos a la frecuencia θ . La información auditiva transcurre en una determinada secuencia temporal, por lo cual deben ser organizados en el tiempo para su almacenamiento y su posterior evocación y reconocimiento. Por ejemplo una melodía es reconocida gracias a una particular secuencia temporal de los sonidos que la componen. Reconocemos nuestro nombre porque reconocemos la secuencia determinada de sonidos que forman las letras, no importando que seamos nombrados por distintas personas, es decir que las frecuencias sonoras componentes no sean idénticas. La información visual también requiere de un ordenamiento temporal para la generación de los procesos de aprendizaje-memoria. Recordamos e interpretamos imágenes visuales en forma de películas más que en forma de fotografías instantáneas. El hipocampo también intervendría, postulamos, en el ordenamiento temporal que necesita la información visual para su procesamiento.

2. Resultados y discusión

2.1. El procesamiento auditivo y el ciclo sueño-vigilia

Tanto los potenciales cocleares como los núcleos de relevo sináptico auditivos del tronco cerebral cambian su actividad en relación con el ciclo de vigilia-sueño. La Figura 1A muestra que a nivel coclear, el potencial receptorial (microfónicas cocleares) aumenta durante el sueño lento, volviendo a los valores de la vigilia previa durante el sueño paradójico. El potencial de acción compuesto del nervio auditivo también cambia en el mismo sentido que las microfónicas cocleares, incrementándose su amplitud durante el sueño lento (Pedemonte, 1989; Velluti et al. 1989). Considerando que el estímulo sensorial se mantuvo constante y el preparado experimental tenía desinsertada la cadena osicular para evitar acciones pre-receptoriales, los responsables de las modificaciones en las respuestas cocleares debían ser cambios del control eferente. Dado que el sistema eferente, que llega a la cóclea haciendo sinapsis con las células ciliadas externas y las fibras aferentes, tiene acciones inhibitorias (Galambos, 1956; Fex, 1962) y acciones sobre la sensibilidad del sistema a través de la motilidad de las células ciliadas externas, nuestros resultados pueden ser interpretados como una disminución de la descarga del sistema eferente durante el sueño lento.

Estudios a nivel neuronal con registros extracelulares en el núcleo coclear y en el complejo olivar superior lateral mostraron cambios relacionados al ciclo vigilia-sueño (Velluti et al. 1990; 1991; Peña et al. 1992; Pedemonte et al. 1994). Si bien la porción anteroventral del núcleo coclear es la primera estación sináptica de las fibras del nervio auditivo, estas neuronas no se comportan todas de la misma forma, la mayoría aumenta su frecuencia de descarga en el pasaje de la vigilia al sueño lento, tanto en las descargas espontáneas como provocadas por el sonido, un porcentaje menor disminuye y otras se mantienen incambiadas. La Figura 1B muestra dos neuronas diferentes ubicadas en el núcleo coclear anteroventral durante distintos estadios comportamentales: en la columna izquierda aumenta sus descargas durante el sueño lento y este aumento se mantiene durante el sueño paradójico, en tanto que la neurona de la columna derecha se comporta como las fibras del nervio auditivo, aumentando durante el sueño lento para volver a valores similares a los de la vigilia control en el sueño paradójico.

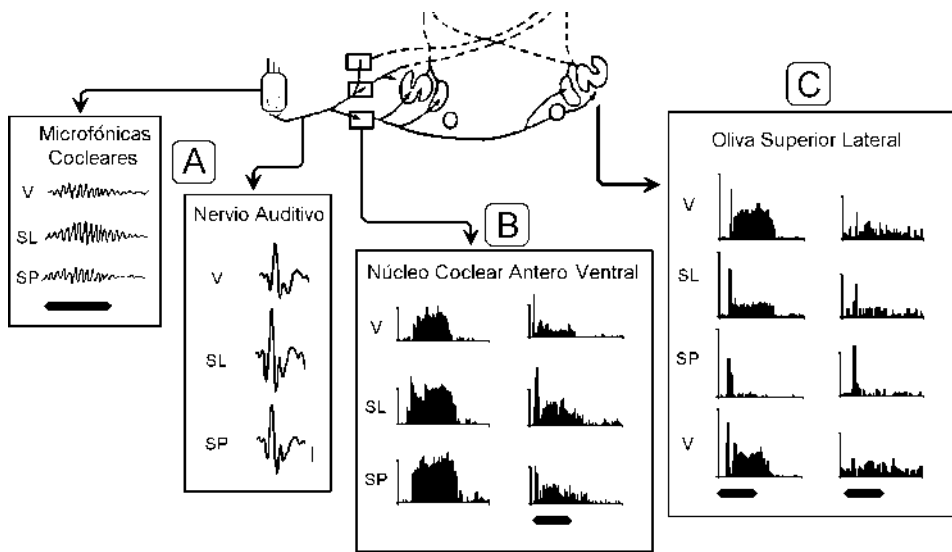


Figura 1. Respuestas auditivas a distintos niveles de la vía, durante el ciclo vigilia (V)-sueño lento (SL)-sueño paradójico (SP), registradas en cobayos crónicamente implantados con electrodos para el diagnóstico del estado comportamental.

A, se muestran promedios de microfónicas cocleares en respuesta a un tono puro y promedios del potencial compuesto del nervio auditivo en respuesta a un “clic”; ambas respuestas se registraron desde la ventana redonda. B, histogramas post-estímulo de dos neuronas del núcleo coclear; B, dos neuronas de la oliva superior lateral. Leer comentarios en el texto. (Modificado de Velluti, Pedemonte, García-Austt, 1989; Peña, Pedemonte, Ribeiro, Velluti, 1992; Pedemonte, Peña, Morales-Cobas, Velluti, 1994).

Algunas neuronas del complejo olivar superior muestran cambios en la frecuencia y en la configuración temporal de sus descargas. Dos ejemplos se observan en la Figura 1C, en donde durante la vigilia la descarga aparece mantenida durante todo el tiempo que dura el estímulo, para transformarse en una descarga que predomina al comienzo del sonido durante el sueño lento y en una respuesta exclusivamente “on” en el sueño paradójico.

Los cambios funcionales relacionados con el comportamiento están presentes en las neuronas auditivas de toda la vía, fueron encontrados también en el colículo inferior (Morales-Cobas et al. 1995) y en la corteza auditiva primaria (Peña et al. 1999).

Todos estos cambios nos permiten sostener que: a) la información sensorial auditiva continúa entrando al SNC durante el sueño y b) es procesada, al menos por algunas neuronas, de forma diferente dependiendo del estado comportamental del animal.

2.2. La entrada sensorial auditiva modificando la arquitectura del sueño

Así como el estado comportamental incide sobre el procesamiento sensorial, las entradas sensoriales, o la privación de las mismas, cambia la arquitectura del sueño. Es muy conocido en cronobiología el rol fundamental que ejerce la luz como sincronizador de los ritmos circadianos de todo el organismo actuando a través de los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo y la liberación de melatonina. Nosotros hemos estudiado la acción de la entrada auditiva sobre el ciclo vigilia-sueño y actividad-reposo. Hemos encontrado que tanto los cobayos (Pedemonte et al. 1996b) como los hámsteres (Cutrera et al. 2000), privados de audición mediante la destrucción bilateral de ambas cócleas, presentan cambios en la arquitectura del sueño. Se demostró un aumento del tiempo total de sueño, a expensas de una disminución de la vigilia, con aumento tanto del sueño lento como del paradójico, siendo notoria además la fragmentación de todas las etapas, aumentando el número de episodios en 24 hs, en los animales sordos. El ritmo de actividad-reposo también mostró cambios en los hámsteres sordos con disminución de la amplitud del actograma y cambio del ángulo de fase con respecto al tiempo de apagado de la luz.

2.3. Procesamiento del sonido a distintos niveles del sistema auditivo

2.3.1. El procesamiento periférico del sonido

Es necesario recordar, para comprender la fisiología de los receptores auditivos, que la cóclea de los mamíferos es una complicada estructura con dos sistemas funcionales diferentes: el de las células ciliadas externas con las que reciben sinapsis de las fibras del sistema eferente; y las células ciliadas internas que hacen sinapsis con el 90-95% de las fibras aferentes que llevarán la información auditiva hacia el SNC. Estos dos sistemas receptoriales tendrían funciones diferentes, las células ciliadas externas, con sus movimientos contráctiles, serían el modulador de la respuesta receptorial a enviarse al SNC desde las células ciliadas internas (Pedemonte & Narins, 1999; 2000).

Hemos estudiado la acción de la temperatura en las descargas de las fibras del nervio auditivo proveniente de la *anfibian papilla* de la rana (Benedix et al.

1994). Estas fibras muestran no-linealidades en sus descargas como el fenómeno de “supresión por dos tonos”, en donde la respuesta excitatoria a un tono puede ser suprimida por la estimulación simultánea con un segundo tono de determinada frecuencia e intensidad. Por tanto, en estas fibras se puede dibujar la curva de sintonía para los umbrales de respuesta a las distintas intensidades y curvas de supresión laterales. Hemos demostrado que estas curvas cambian con los cambios de temperatura, proponiendo que al menos dos factores contribuyen a dichos cambios: variaciones en la viscosidad del medio que induzcan cambios mecánicos de la membrana tectoria y cambios en la cinética de los canales iónicos de las membranas de las células ciliadas. En la Figura 2 se muestran dos fibras diferentes, una de ellas (a izquierda) presenta su curva de sintonía encerrada por dos áreas de supresión, del lado de las altas y de las bajas frecuencias, la otra fibra (a derecha) sólo muestra el área de supresión del lado de las altas frecuencias. Todas estas áreas de supresión por dos tonos cambian con las variaciones de temperatura. Es importante destacar que en estos animales cambios de 1°C puedan producir cambios importantes en las descargas de las fibras y por lo tanto de la información que llega al SNC.

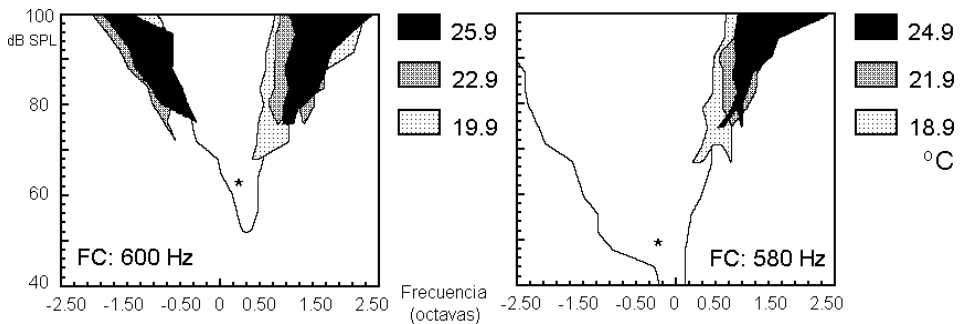


Figura 2. Cambios en las áreas de supresión de las curvas de sintonía de dos fibras del nervio auditivo de la rana (*pipiens pipiens*) provocados por cambios de la temperatura corporal.

La curva de sintonía excitatoria fue realizada con la temperatura mayor. El asterisco marca la frecuencia e intensidad del tono estimulante. La frecuencia característica (FC) de cada fibra se ubica en el “0” y el resto de las frecuencias se señalan en octavas. Cuando la temperatura aumenta el área de supresión para las altas frecuencias disminuye y se eleva el umbral. El área de supresión correspondiente a las bajas frecuencias (fibra de la izquierda) también cambia su forma al variar la temperatura, en tanto que el umbral se mantiene incambiado. (Modificado de Benedix, Pedemonte, Velluti, Narins, 1994).

Hemos visto, entonces, dos ejemplos de cambios en los potenciales cocleares provocados por distintas causas, en la Fig. 1 por la acción cambiante del sistema eferente dependiendo del estado comportamental, y en la Fig. 2, la consecuencia de cambios físicos en la cóclea.

Hemos estudiado también la modulación de la entrada sensorial a nivel del receptor bajo la acción de drogas. La aplicación de benzodiazepinas, droga elegida por su capacidad de inducir al sueño y cambiar los niveles atencionales, modificó significativamente tanto el potencial de acción compuesto del nervio auditivo como las microfónicas cocleares. Este efecto fue específico de las benzodiazepinas porque fue abolido por un antagonista específico (Ro 15-1788). Postulamos entonces que estos cambios se deben al incremento de la acción de sinapsis GABAérgicas sobre las neuronas de origen del haz eferente olivo coclear (Velluti & Pedemonte, 1986; Pedemonte, 1989).

2.3.2. Procesamiento central de la información auditiva

Se exploraron zonas alternativas de control centrales sobre el procesamiento auditivo como la sustancia gris periacueductal que es una estructura que posee acciones sobre otras sensaciones como la dolorosa. Hemos demostrado que esta zona reticular tiene conexiones anátomo-funcionales con la vía auditiva a nivel del núcleo coclear (Pedemonte et al. 1990; Radmilovich et al. 1991).

Dado que los receptores cocleares comienzan a elaborar respuestas con una alta sensibilidad (desplazamientos de sus cilias de ~ 0.3 nm) hemos postulado que los ruidos internos que genera el organismo deben necesariamente estimular a estos receptores. Esta hipótesis nos llevó a demostrar que un alto porcentaje de neuronas del núcleo coclear anteroventral (34%) descargan sincrónicamente con el ruido cardíaco (Velluti et al. 1994). La Figura 3 es un ejemplo de estas neuronas, que en su descarga espontánea muestra una configuración rítmica a la misma frecuencia que el electrocardiograma. Las descargas rítmicas desaparecen cuando se bloquea el pasaje de sangre por compresión de la carótida homolateral al registro. Que este ruido vascular no configure una percepción consciente dependería entonces de acciones bloqueadoras eferentes y no de una falta de estimulación supraumbral de los receptores.

El estudio del procesamiento central de la información auditiva nos condujo al registro extra- e intracelular de las neuronas del colículo inferior (Pedemonte et al. 1997; Torterolo et al. 1995; 1998), un importante centro de procesamiento porque recibe toda la información aferente que proviene desde distintos nive-

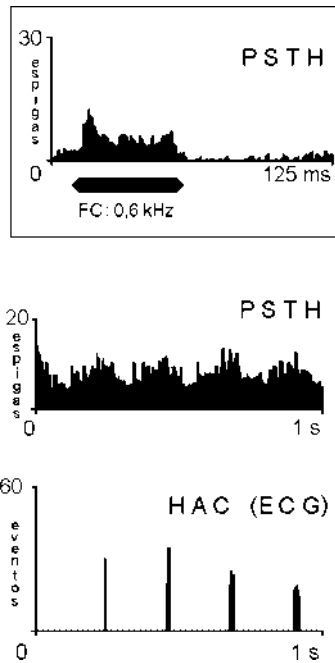


Figura 3. Registro en vigilia de una neurona auditiva del núcleo coclear anteroventral mostrando una relación temporal entre sus descargas espontáneas y el electrocardiograma (ECG).

En el recuadro superior, el histograma post-estímulo (PSTH) que muestra la respuesta mantenida a un tono puro de 50 ms a la frecuencia característica de la neurona (FC). Al medio, el PSTH de las descargas espontáneas neuronales tomando como sincronizador la onda "R" del ECG. Abajo, el histograma de autocorrelación (HAC) del ECG. Se observa que las descargas espontáneas de esta neurona son rítmicas a la misma frecuencia que el ECG. (Modificado de Velluti, Peña, Pedemonte, Narins, 1994).

les (núcleo coclear, complejo olivar superior, núcleos del lemnisco lateral) así como el control eferente que recibe directamente desde la corteza auditiva primaria (Saldaña et al. 1996). Estas neuronas tienen una elevada frecuencia de descarga espontánea durante la vigilia (Figura 4A). Presentan diversas configuraciones de descarga en respuesta a los tonos puros. La Figura 4B muestra dos ejemplos, a izquierda una neurona que descarga durante todo el estímulo en una forma bimodal (tipo "Dip", siguiendo la clasificación de Morales-Cobas et al. 1995). Los cambios del potencial de membrana que subyacen a esta configuración de descargas son una alternancia de potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios que se continúan en el tiempo más allá de sonido estimulante. A derecha, una neurona tipo "On" cuyo potencial de membrana muestra un breve potencial postsináptico excitatorio seguido de una marcada inhibición. La activación del sistema eferente simultánea al sonido provoca cambios en las respuestas, la Figura 4C muestra un ejemplo de ello: una neurona que responde en forma sostenida durante el sonido se transforma en una "tipo Dip" con la estimulación eferente concomitante.

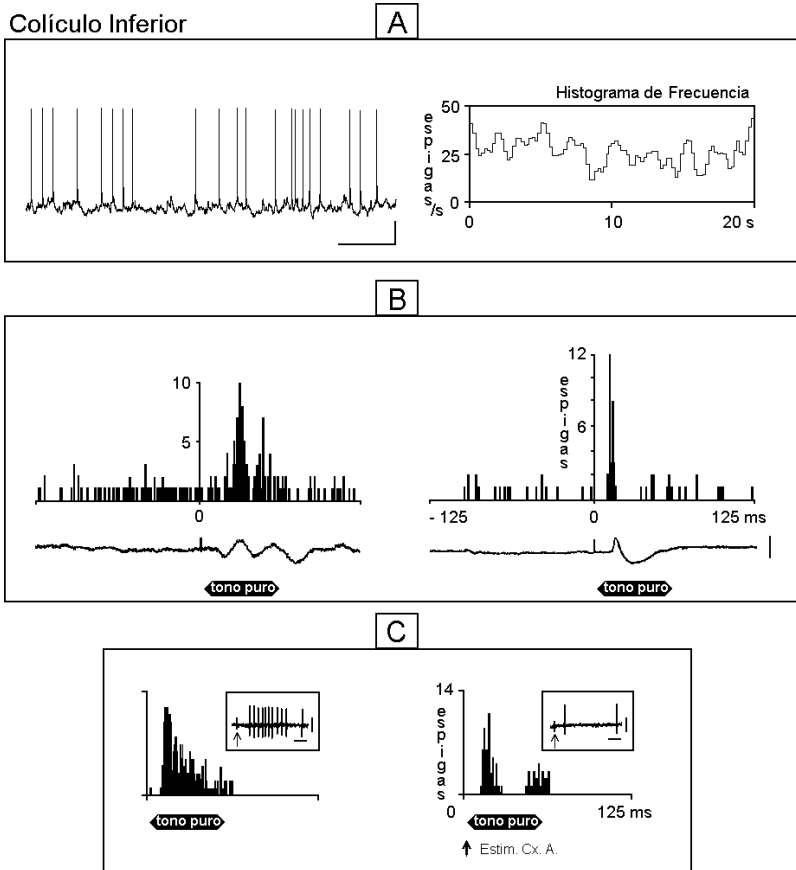


Figura 4. Neuronas auditivas del Colículo Inferior de cobayo.

A, registro intracelular de una descarga neuronal espontánea en vigilia. Se observa el bombardeo sináptico en el potencial de membrana, que numerosas veces llega al umbral descargando potenciales de acción, como se aprecia también en el histograma de frecuencia. B, histogramas postestímulo de dos neuronas que responden con diferentes configuraciones, durante todo el estímulo sonoro (izquierda) y sólo al comienzo (derecha). Debajo, el potencial de membrana obtenido en registro intracelular con las espigas filtradas y promediado ($n = 10$ barridos). C, histogramas postestímulo de una neurona estimulada con sonido (izquierda) y con sonido más la estimulación eléctrica de la corteza auditiva primaria contralateral (Cx. A). Los insertos muestran trazados con registros de respuestas individuales. (Modificado de Torterolo, Pedemonte, Velluti, 1995; Pedemonte, Torterolo, Velluti, 1997; Torterolo, Zurita, Pedemonte, Velluti, 1998).

Cals.: A, 10 mV, 50 ms; B, 10 mV; C, inserto, 0,25 mV, 10 ms. Estimulación sonora: tonos puros a la frecuencia característica de las neuronas.

También en sujetos humanos se estudió la reorganización de la corteza cerebral auditiva (con la técnica de SPECT) en pacientes sordos postlinguales antes y después de recibir un implante intracoclear (Suárez et al. 1999). Los resultados mostraron un incremento significativo del flujo sanguíneo cerebral regional en las cortezas auditivas primarias bilaterales así como incrementos significativos en los lóbulos frontales frente al protocolo de estimulación de oraciones de 30 palabras por minuto, sin labiolectura. Estas pruebas fueron realizadas en los pacientes al mes de ser operados comparando los resultados con sus propios controles preoperatorios.

2.4. El ritmo theta del hipocampo y el procesamiento de información

Hemos demostrado las propiedades de membrana, sinápticas y circuitales de las neuronas del septum medial y septum lateral que subyacen a la generación y mantenimiento del ritmo theta del hipocampo (Pedemonte, 1991; Barrenechea et al. 1995; Pedemonte et al. 1998). Estos experimentos se realizaron en ratas y cobayos en preparaciones agudas, con registros intracelulares *in vivo*, que no habían sido realizados previamente. La Figura 5 muestra las distintas configuraciones de descargas neuronales espontáneas y en respuesta a la estimulación de la formación reticulada, específicamente el núcleo *reticularis pontis oralis* que ejerce una marcada influencia en la modulación del ritmo theta del hipocampo.

2.4.1. La relación del ritmo theta del hipocampo con el procesamiento de la información sensorial

2.4.1.1. Neuronas auditivas

Basándonos en los antecedentes expuestos en la introducción, comenzamos a investigar la posible existencia de una correlación temporal entre el ritmo θ del hipocampo y las descargas de neuronas auditivas que forman parte del procesamiento central de las entradas sonoras. A distintos niveles de la vía auditiva (oliva superior, colículo inferior, corteza auditiva primaria) encontramos neuronas que descargan con una correlación de fase (*phase-locking*) positiva con el ritmo θ del hipocampo (Pedemonte et al. 1996a, 2000; Pedemonte, 2000; Velluti et al. 2000). Esta correlación temporal con el ritmo θ es cambiante. Fue demostrado con un modelo matemático (Fuentes et al. 1981) que esto depende del predominio de las distintas entradas sinápticas que recibe la neurona que está siendo registrada. Este modelo establece como debe ser el potencial de membrana de una neurona que está recibiendo dos entradas, una rítmica y otra

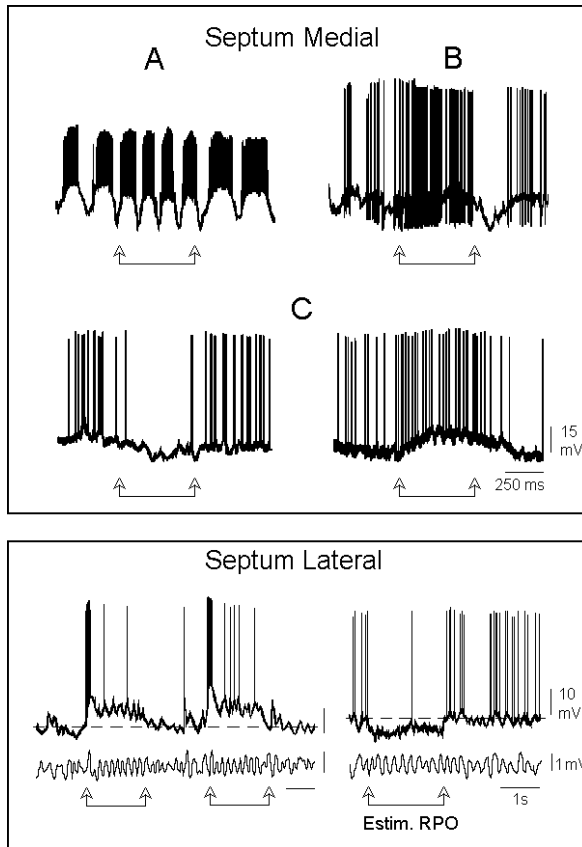


Figura 5. Efecto de la estimulación del núcleo Reticularis Pontis Oralis (RPO) en neuronas del septum medial y lateral.

En el septum medial fueron descritos 3 tipos de descargas neuronales (A, B y C) que responden diferente a la estimulación del RPO: A, aumentando la frecuencia y amplitud del ritmo theta intracelular del potencial de membrana; B, aumentando la frecuencia de descarga en forma mantenida; C, en este grupo existen neuronas que se hiperpolarizaron e inhibieron (izquierda) y otras se despolarizaron aumentando su frecuencia de descarga (derecha). Las neuronas del septum lateral se comportaron como las del grupo C del septum medial, excitándose (izquierda) ó inhibiéndose (derecha). Durante la despolarización del potencial de membrana se observan oscilaciones a la frecuencia theta. El electrograma del hipocampo (registro inferior) muestra claramente el ritmo theta durante la estimulación. (Modificado de Pedemonte, 1991; Pedemonte, Barrenechea, Nuñez, Gambini, García-Aust, 1998).

Estímulo: tren de impulsos de 0.5 s de duración, 200 Hz frecuencia intratren, 20 mA de intensidad.

no rítmica. La interacción y el predominio de una sobre la otra podrían explicar tres tipos de formas de respuesta, que se corresponden con las halladas en los registros biológicos: tipo I, en que cada fase despolarizante de un ciclo θ provoca la descarga de potenciales de acción en la neurona al superar el umbral de disparo, generando una configuración de descargas rítmicas, al ritmo θ ; tipo II, que tendría una modulación dada por la entrada rítmica que facilitaría que las descargas acontecieran en una determinada fase del ritmo, esto generaría descargas no rítmicas pero en relación temporal con una determinada fase del ritmo y tipo III, cuando predomina la entrada aleatoria las descargas no tendrán ninguna relación temporal con el ritmo (clasificación para neuronas del hipocampo de García-Sánchez et al. 1978).

Las neuronas auditivas, que variaron su correlación de fase con el ritmo del hipocampo en distintos momentos del registro, mostraron esta correlación temporal en todos los estados comportamentales, vigilia, sueño lento y sueño paradójico. Esta correlación se presentó tanto durante las descargas “espontáneas” como las provocadas por un estímulo sonoro. En el colículo inferior demostramos que durante la vigilia la tercera parte de las descargas neuronales espontáneas acontecían con una correlación temporal con el ritmo θ en tanto que, en el sueño paradójico, todas mostraban enganche de fase (*phase-locking*), postulándose la existencia de una relación directa con la potencia del ritmo (Pedemonte et al., 1996a). Fue encontrado además que la estimulación con sonido mejoraba el enganche de fase (*phase-locking*), hecho que apoyaría nuestra hipótesis de que esta correlación temporal intervendría en el procesamiento de la información.

La Figura 6 muestra las descargas de una neurona de la corteza auditiva primaria registrada extracelularmente durante los 3 estadios comportamentales. Estas descargas, durante una estimulación sonora constante, cambian su relación temporal con el ritmo θ dependiendo de otras influencias, diferentes a las sensoriales específicas, en este ejemplo el cambio lo introdujo el estado comportamental: las descargas presentan relación temporal con el ritmo θ durante el sueño y esta se pierde durante la vigilia. Sin embargo, también se han encontrado cambios en la correlación de estos eventos como consecuencia de cambios atencionales o durante cambios en las características del estímulo (Pedemonte, 2000; Velluti et al. 2000).

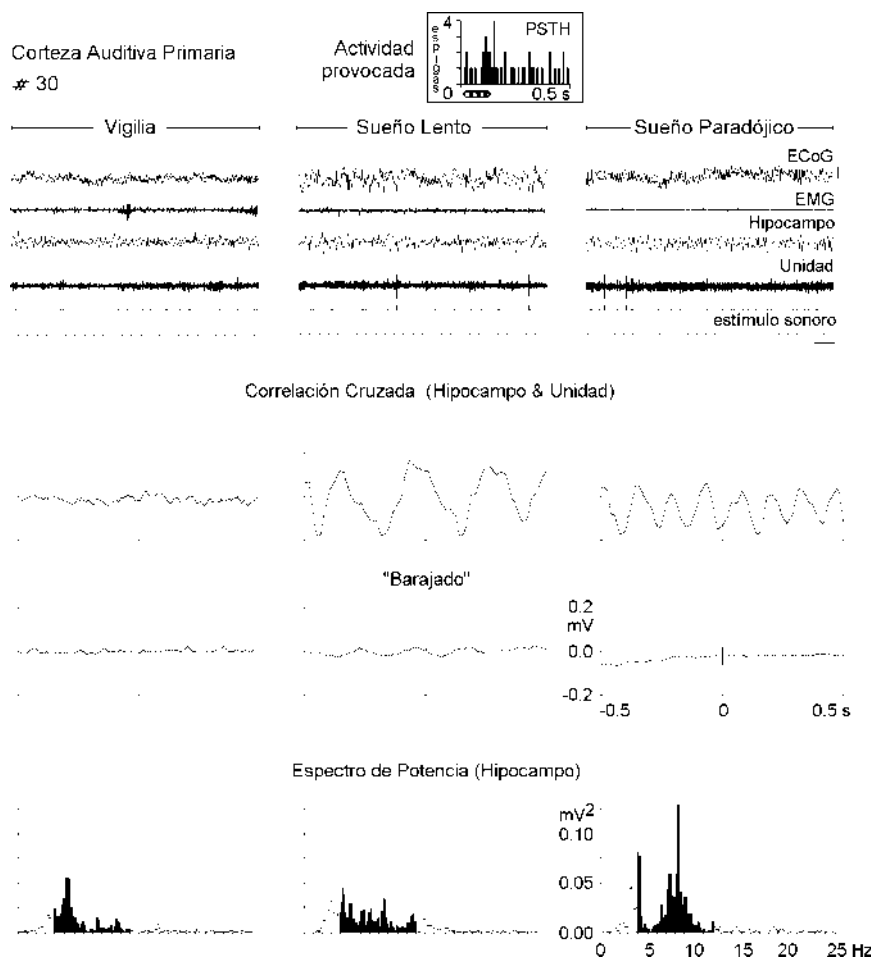


Figura 6. Neurona de la corteza auditiva primaria que cambia su relación temporal con el ritmo theta del hipocampo durante el ciclo vigilia-sueño.

El histograma postestímulos sonoros (inserto superior) muestra la respuesta a un tono puro a su frecuencia característica. Los trazados superiores (ECoG, electrocorticograma; EMG, electromiograma) muestran los electrogramas característicos de la vigilia (columna izquierda), sueño lento (columna media) y sueño paradójico (columna derecha). La correlación cruzada se realizó promediando el electrograma del hipocampo tomando como tiempo cero la ocurrencia de una espiga. Durante la vigilia no muestra relación temporal entre las descargas neuronales y el ritmo theta. La misma neurona, durante el sueño lento y el sueño paradójico descarga con una correlación de fase (*phase-locking*) con el ritmo theta. En los espectros de potencia se observan las frecuencias componentes del rango theta (barras negras), su potencia cambia en las distintas etapas de sueño. El barajado al azar de los intervalos interespigas muestra la desaparición de la correlación de fase. (Modificado de Pedemonte, Pérez-Perera, Peña, Velluti, 2000).

Cals.: ECoG, 0.5 mV; EMG, 0.1 mV; Hipocampo, 0.5 mV; Unidad, 0.1 mV; tiempo, 1 s.

2.4.1.2. Neuronas visuales

El procesamiento de la información visual fue estudiado a nivel de las neuronas del núcleo geniculado lateral del tálamo (Gambini et al. 1999; 2001; Velluti et al. 2000). Los resultados fueron similares a los hallazgos en el sistema auditivo: una gran población de neuronas del geniculado lateral presentaron relación temporal en sus descargas con el ritmo θ del hipocampo (*phase-locking*). Esta relación apareció en todos los estados de comportamiento. Al igual que en el sistema auditivo, la relación de fase de las descargas de estas neuronas visuales se manifestó tanto en la actividad espontánea como en la provocada, e.g., por un *flash* de luz.

La Figura 7 muestra las descargas de una misma neurona visual durante la vigilia y el sueño paradójico. En este caso particular, no obstante el ritmo θ del hipocampo es más puro y más potente durante la vigilia (ver trazado crudo, autocorrelación y espectro de potencia del electrograma del hipocampo) la correlación temporal entre las descargas unitarias y el ritmo θ mejora en el sueño paradójico. Estos resultados apoyan nuestra hipótesis de que son muchos los factores que interactúan en la configuración temporal de las descargas de una neurona, aunque esta forme parte de una red especializada en un procesamiento sensorial particular.

Es muy interesante el hecho de que esta relación temporal con el ritmo θ del hipocampo se mantenga en presencia del estímulo sensorial específico para la neurona, es decir, que una neurona auditiva respondiendo a un sonido siga presentando dicha relación temporal, al igual que una neurona visual mientras responde a la luz. Esto sugiere que las neuronas utilizan la modulación rítmica para sus procesamientos específicos. El ritmo θ podría representar el mediador funcional entre los mecanismos atencionales, los procesamientos sensoriales, la vigilia y el sueño.

2.4.2. El ritmo theta y el control vegetativo de la frecuencia cardíaca durante el ciclo vigilia-sueño

La homeostasis del sistema cardiovascular es el resultado final de múltiples variables controladas por la actividad autonómica. Es fundamental tener en cuenta que el control vegetativo es diferente en los distintos estados comportamentales. Durante la vigilia y el sueño lento el control autonómico se lleva a cabo en un sistema de “bucle cerrado” (*closed loop*) en donde los mecanismos de retroalimentación actúan eficientemente para producir un adecuado control homeostá-

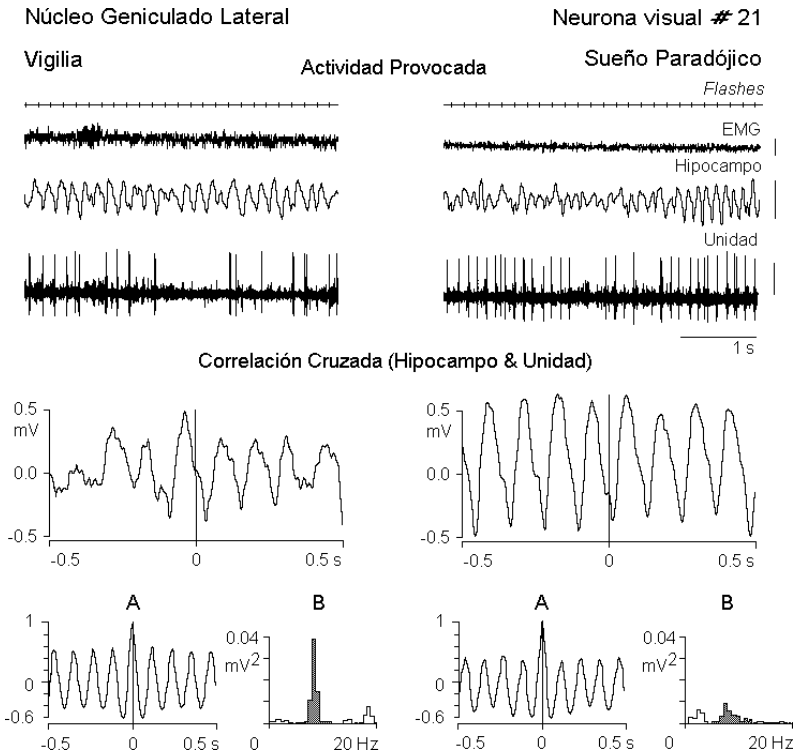


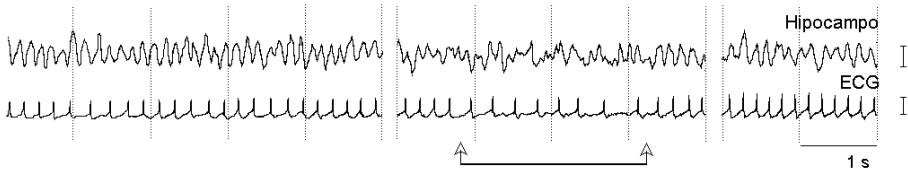
Figura 7. Neurona visual del núcleo geniculado lateral durante dos estados comportamentales diferentes, muestra correlación de fase (*phase-locking*) con el ritmo theta del hipocampo.

Arriba, trazados crudos de unidad, hipocampo, electromiograma (EMG) y el estímulo luminoso (*flashes*, 6/s). La correlación cruzada muestra que durante el sueño paradójico la correlación de fase entre la neurona y el ritmo theta mejora, en relación con la vigilia previa. A, autocorrelación del electrograma del hipocampo; B, espectro de potencia del hipocampo (rango de frecuencias theta en barras negras). (Modificado de Velluti, Peña, Pedemonte, 2000).

Cals.: EMG, 0.1 mV; Hipocampo 1 mV; Unidad, 50 mV.

tico. Sin embargo, durante el sueño paradójico existiría un estado no-homeostático caracterizado por una gran variabilidad e inestabilidad tanto somática como vegetativa (Parmeggiani, 1980). Hemos demostrado (Pedemonte et al. 1999a) en varias especies (hamsters, cobayos y ratas) que durante el sueño paradójico el electrocardiograma presenta una correlación temporal con el ritmo θ del hipocampo. Aparentemente sería –en este estadio comportamental– un dador de

Sueño Paradójico



Correlación Cruzada

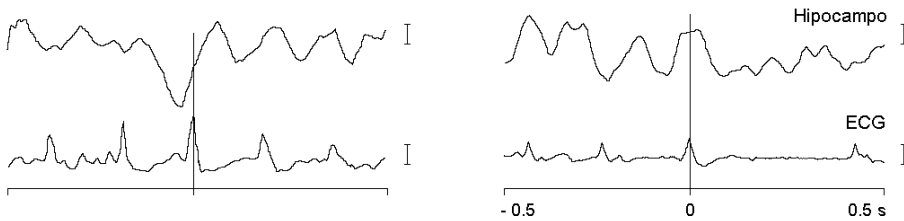


Figura 8. Correlación temporal entre el ritmo theta del hipocampo y el electrocardiograma (ECG) durante el sueño paradójico de un hamster, registrado en una preparación crónica.

Arriba, el registro crudo del hipocampo y el ECG. Entre flechas se observa que el período de arritmia cardíaca coincide temporalmente con una desestructuración del ritmo theta del hipocampo. Abajo, los promedios (Correlaciones Cruzadas) de 15 barridos crudos del hipocampo y del ECG tomando como "0" sincronizador el momento en que acontece una onda "R". A la izquierda, procesamiento realizado durante períodos rítmicos. A la derecha, el "0" corresponde a las ondas "R" que preceden a intervalos arrítmicos. Se observa que, no obstante ambas frecuencias son diferentes (theta 7/s y ECG 5.1/s) la onda "R" siempre ocurre en una fase determinada del ritmo (*phase-locking*). Este *phase-locking* desaparece en los períodos arrítmicos. (Modificado de Pedemonte, Rodríguez, Velluti, 1999).

Cals.: Hipocampo, 100 mV; ECG, 13 mV; Correlaciones Cruzadas, Hipocampo, 25 mV; ECG, 10 mV.

ritmicidad al sistema dado que en los momentos en los que este ritmo hipocámpico se desorganiza aparecen las arritmias en el electrocardiograma (Figura 8). El mecanismo que subyace a la aparición de esta correlación temporal es la influencia del ritmo θ del hipocampo sobre las neuronas simpáticas que controlan la frecuencia cardíaca ubicadas en el tronco encefálico. Estas neuronas fueron registradas durante el sueño paradójico mostrando también una correlación

de fase con el ritmo θ del hipocampo (Pedemonte et al. 1999b). Hemos encontrado que en cortos períodos de vigilia y de sueño lento también puede observarse el enganche de fase entre el electrocardiograma y el ritmo θ del hipocampo (datos no publicados). Frente a estos resultados postulamos que cuando el control del hipotálamo –como regulador endocrino-vegetativo– y la retroalimentación periférica están disminuidos (como acontece durante el sueño paradójico), el ritmo θ del hipocampo adquiere importancia como un dador de ritmicidad en el sistema, que asegure la ritmicidad cardíaca.

3. Conclusiones

Basándonos en los resultados expuestos podemos concluir que las neuronas sensoriales reciben al menos tres poderosas influencias diferentes: (a) la entrada sensorial aferente específica, (b) la información del estado actual del cerebro acerca del comportamiento, si es un cerebro vigil o un cerebro dormido y (c) el ritmo θ del hipocampo. Estos tres factores que inciden en la fisiología de la neurona, además interactúan entre si cambiando continuamente el contexto en donde se está llevando a cabo el procesamiento sensorial. El ritmo θ como organizador temporal, debe ser entendido como un modulador ultradiano que a su vez es modificado por el ritmo circadiano vigilia-sueño y las entradas sensoriales, entre otras variadas posibilidades. Otra característica destacable es la aparente universalidad de la acción rítmica del hipocampo modulando la actividad neuronal en sistemas funcionales muy diversos y distantes dentro del cerebro.

4. Referencias

- Adey, W.R., Dunlop, C.W. & Hendrix, C.E. (1960) Hippocampal slow waves distribution and phase relations in the course of approach learning. *Arch Neurol.* 3: 74 –90.
- Barrenechea C., Pedemonte M., Nuñez A. & García-Austt E. (1995) *In vivo* intracellular recordings of medial septal and diagonal band of Broca neurons: relationships with theta rhythm. *Exp Brain Res.* 103:31-40.
- Benedix, J.H., Pedemonte, M., Velluti R.A. & Narins P.M. (1994) Temperature dependence of two-tone rate suppression in the northern leopard frog, *rana pipiens pipiens*. *J Acoust Soc Am.* 96(5), Pt. 1:2738-2745.

- Cutrerera R., Pedemonte M. Vanini G., Goldstein N., Savorini D., Cardinali D.P. & Velluti R.A.** (2000) Auditory deprivation modifies biological rhythms in golden hamster. *Arch Ital Biol.* 138: 285-293.
- Elazar, Z. & Adey, W.R.** (1967) Spectral analysis of low frequency components in the electrical activity of the hippocampus during learning. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 23: 306-319.
- Fex, J.** (1962) Auditory activity in centrifugal and centripetal cochlear fibers in cat. A study of a feed-back system. *Acta Physiol Scand Suppl.* 189: 1-68.
- Fuentes J., Buño W., García-Austt E.** (1981) Simulation of post-synaptic activities in hippocampal cells during theta rhythm. *Brain Res Bull.* 7: 157-162.
- Galambos, R.** (1956) Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea. *J Neurophysiol.* 19: 424-437.
- Gambini J.P., Pedemonte M. & Velluti R.A.** (1999) Sleep-wakefulness modulation of lateral geniculate visual information: unitary study and hippocampal theta phase-locking. *World Federation of Sleep Research Societies, 3rd International Congress. Sleep Res Online.* 2(Suppl 1): 99.
- Gambini J.P., Velluti R.A. & Pedemonte M.** (2001) Functional correlation between hippocampal theta rhythm and lateral geniculate neurons during behaviour. *Neurosci Lett.* (En prensa).
- García-Sánchez J.L., Buño W., Fuentes J., García-Austt E.** (1978) Non-rhythmical hippocampal units, theta-rhythm and afferent stimulation. *Brain Res Bull.* 3: 213-219.
- Grastyan, E., Lissak, K. & Madarasz, I.** (1959) Hippocampal activity during the development of conditioned reflex. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 11: 409 – 430.
- Kemp, I.R. & Kaada, B.R.** (1975) The relation of hippocampal theta activity to arousal, attentive behaviour and somato-motor movements in unrestrained cats. *Brain Res.* 95: 323-342.
- Kramis, R., Vanderwolf, C.H. & Bland, B.H.** (1975) Two types of hippocampal rhythmical slow activity in both the rabbit and the rat: relations to behaviour and effects atropine, diethyl ether, urethane and pentobarbital. *Exp Neurol.* 49: 58 – 85.
- Morales-Cobas G, Ferreira MI, Velluti RA.** (1995) Sleep and waking firing of inferior colliculus neurons in response to low frequency sound stimulation. *J Sleep Res.* 4: 242-251.
- Parmeggiani, P.L.** (1980) Behavioral phenomenology of sleep (somatic and vegetative). *Experientia.* 36: 6-11.
- Pedemonte, M.** (1989) Control central del influjo sensorial auditivo en distintos estadios comportamentales y bajo la acción de drogas. Tesis Doctoral en Medicina. Universidad de la República.
- Pedemonte, M.** (1991) Caracterización in vivo de las neuronas septales y su posible participación en la generación del ritmo theta hipocámpico. Tesis Doctoral en Biología. Universidad de la República.
- Pedemonte M.** (2000) El ritmo theta del hipocampo como organizador temporal de los procesamientos de la información sensorial. En: "NEUROGENESIS Aspectos moleculares del desarrollo neural." Carri NG, Goya R, Rovasio RA (Editores). *Proceeding of the Third Workshop on Neurogenesis 1999.* Editorial IMBICE y Academia de Ciencias Exactas, Buenos Aires, Argentina. (en prensa).

- Pedemonte M., Barrenechea C., Nuñez A., Gambini J.P. & García-Austt E.** (1998) Membrane and circuital properties of lateral septum neurons: relationship with hippocampal rhythms. *Brain Res.* 800: 145-153.
- Pedemonte, M. & Narins, P.** (1999) Las células ciliadas de la cóclea: un ejemplo de transducción bidireccional. *Actas de Fisiología* 5:79-107.
- Pedemonte, M. & Narins, P.** (2000) Las células ciliadas del oído interno: anatomía y fisiología. En: "Fisiología y patología de la audición: la cóclea" Suárez H., Velluti R. (Editores) Editorial Trilce. (en prensa).
- Pedemonte, M., Peña, J.L., Morales-Cobas, G. & Velluti, R.** (1994) Effects of sleep on the responses of single cells in the lateral superior olive. *Arch ital Biol.* 132: 165-178.
- Pedemonte M., Peña J.L., Torterolo P. & Velluti R.** (1996b) Auditory sensory deprivation modifies sleep in the guinea-pig. *Neurosci Lett.* 233:1-4.
- Pedemonte, M., Peña, J.L. & Velluti, R.** (1990) Periaqueductal gray influence on anteroventral cochlear nucleus unitary activity and naloxone effects. *Hearing Res.* 47: 219-228.
- Pedemonte M., Peña J.L. & Velluti R.** (1996a) Firing of inferior colliculus auditory neuron is phase-locked to the hippocampus theta rhythm during paradoxical sleep and waking. *Exp Brain Res.* 112: 41-46.
- Pedemonte, M., Pérez-Perera, L., Peña J.L. & Velluti, R.A.** (2000) Auditory processing during sleep: correlation of cortical unitary activity with hippocampal theta rhythm. *Sleep Res OnLine.* (en prensa).
- Pedemonte M., Torterolo P. & Velluti, R.** (1997) *In vivo* intracellular recording of inferior colliculus neurons in guinea pigs. *Brain Res.* 759(1): 24-31.
- Pedemonte M., Rodríguez A. & Velluti R.A.** (1999a) Hippocampal theta waves as an electrocardiogram rhythm timer in paradoxical sleep. *Neurosci Lett.* 276: 5-8.
- Pedemonte, M., Rodríguez, A., Goldstein, N. & Velluti R.A.** (1999b) Hippocampal theta rhythm as a timer for electrocardiogram and brain stem autonomic units in paradoxical sleep. World Federation of Sleep Research Societies, 3rd International Congress. *Sleep Res Online.* 2(Supplement 1): 72 .
- Peña, J.L., Pedemonte, M., Ribeiro, M.F. & Velluti, R.** (1992) Single unit activity in the guinea-pig cochlear nucleus during sleep and wakefulness. *Arch ital Biol.* 130: 179-189.
- Peña J.L., Pérez-Perera L., Bouvier M., Velluti R.A.** (1999) Sleep and wakefulness modulation of the neuronal firing in the auditory cortex of the guinea-pig. *Brain Res.* 816: 463-470.
- Radmilovich, M., Bertolotto, C., Peña, J.L., Pedemonte, M. & Velluti, R.** (1991) A search for a mesencephalic periaqueductal gray-cochlear nucleus connection. *Acta Physiol Pharmacol Latinoam.* 41(4): 369-375.
- Saldaña, E., Feliciano, M. & Mugnaini, E.** (1996) Distribution of descending projections from primary auditory neocortex to inferior colliculus mimics the topography of intracollicular projections. *J Comp Neurol.* 371:15-40.
- Suárez H., Mut F., Lago G., Silveira A., de Bellis C., Velluti R. Pedemonte M. & Svirsky M.** (1999) changes in the cerebral blood flow in postlingual cochlear implant users. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 119(2): 239-243.
- Torterolo P., Pedemonte M. & Velluti, R.** (1995) Intracellular *in vivo* recording of inferior colliculus auditory neurons from awake guinea-pigs. *Arch ital Biol.* 134: 57-64.

- Tortero P., Zurita P., Pedemonte M. & Velluti R.** (1998) Auditory cortex efferent actions upon inferior colliculus unitary activity. *Neurosci Lett.* 249:172-176.
- Vanderwolf, C. H.** (1969) Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 26: 407 – 418.
- Velluti, R.** (1997) Interactions between sleep and sensory physiology. *J Sleep Res.* 6: 61-77.
- Velluti, R. & Pedemonte, M.** (1986) Differential effects of benzodiazepines on cochlear and auditory nerve responses. *Electroenceph clin Neurophysiol.* 64: 556-562.
- Velluti R.A. & Pedemonte M.** (1995) Procesos fisiológicos del sueño. *Actas de Fisiología* 3:109-156.
- Velluti, R.A. & Pedemonte, M.** (1999) Fisiología de la vigilia y el sueño. En: *Fisiología Humana*. J.A.F. Tresguerres (Editor) Segunda Edición, McGraw-Hill/ Interamericana, Capítulo 9: 155-171.
- Velluti, R.A. & Pedemonte, M.** (2000) Aspectos de la fisiología del sueño y la vigilia. En: “*Tratado de Neurología*”. Encabo H. (Editor) Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina. (en prensa).
- Velluti, R., Pedemonte, M. & García-Austt, E.** (1989) Correlative changes of auditory nerve and microphonic potentials throughout sleep. *Hearing Res.* 39: 203-208.
- Velluti, R., Pedemonte, M. & Peña, J.L.** (1990) Auditory brain stem unit activity during sleep phases. *Sleep'90*, J.A. Horne (Ed), Pontenagel Press. Bochum. p: 94-96.
- Velluti, R., Pedemonte, M., Peña, J.L., Morales G.M. & Tortero P.** (1991) Auditory brain stem unitary activity in sleep. In: Workshop on Fundamental Neurobiology. García-Austt, E., Macadar, O., Trujillo-Cenóz, O. and Velluti, R. (Eds). Dpto. Publicaciones, Universidad de la República. Montevideo, p: 83-95.
- Velluti R.A., Peña J.L. & Pedemonte M.** (2000) Reciprocal actions between sensory signals and sleep. *Biol Signals Recept.* 9: 297-308.
- Velluti, R., Peña, J.L. Pedemonte, M. & Narins, P.M.** (1994) Internally-generated sound stimulate cochlear nucleus units. *Hearing Res.* 72 (1-2): 19-22.
- Wallestein, G.W., Eichenbaum, H. & Hasselmo, M.E.** (1998) The hippocampus as an associator of discontiguous events. *TINS* 21: 317 –323.
- Winson, J.** (1978) Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science* 201: 160-163.