

CONTRIBUCION DENDRITICA A LAS FUNCIONES CORTICALES

*Juan García Ramos**

INTRODUCCION

La fisiología de las prolongaciones protoplásmicas, llamadas dendritas por Deiters, ha sido relativamente poco estudiada. Con evidencia histológica y por consideraciones teóricas casi intuitivas, Cajal había señalado que la "corriente nerviosa" iba de las dendritas al soma y del soma al cilindroje. En cuanto tal corriente nerviosa fue identificada con el potencial de acción, se hicieron esfuerzos por demostrar los potenciales de acción dendríticos. Lorente de No (1947) observó estos potenciales en las motoneuronas del hipogloso, y otros autores mostraron potenciales dendríticos en la corteza cerebral. Sin embargo, estas pruebas fueron juzgadas como indirectas, y la opinión corriente era de que estos potenciales representaban: o la envoltura de los trenes de descargas de los somas neuronales, o bien potenciales sinápticos, ya que la membrana dendrítica era considerada como eléctricamente inexcitable (Grundfest, 1957). En suma, la función de las dendritas

se limitaba a considerarlas como solamente una extensión de la superficie del soma, la que recibiría la información en sus numerosas sinapsis (en proporción del 94 por ciento con relación a las del soma de las neuronas piramidales). Se postulaba que los potenciales sinápticos, excitatorios o inhibitorios, sólo podrían ejercer, por propagación electrotónica, una influencia muy moderada sobre la excitabilidad del cono axónico.

Hild y Tasaki (1962), mostraron la existencia de potenciales de acción en dendritas de neuronas en cultivo. Kuño y Llinás (1970) observaron potenciales de acción dendríticos en las motoneuronas espinales del gato, durante el proceso de cromatólisis. Pero es evidente que estas observaciones no fueron tomadas muy en serio por considerar que tales neuronas no estaban en condiciones muy normales. Sin embargo, la prueba directa fue pronto obtenida por Nicholson y Llinás (1970) que lograron introducir un microelectrodo al interior de una dendrita en una célula de Purkinje del cerebelo del cocodrilo y así registraron los potenciales de acción.

El concepto actual es que la membrana dendrítica es capaz de generar potenciales de acción, aunque en la

* Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Apartado Postal 14-740. 07000 México, D.F.

mayor parte de los casos estos potenciales son de conducción limitada, en virtud de que el margen de seguridad para su propagación es de pequeño valor. Aparte de ello, hay que considerar que el fenómeno eléctrico no es la única señal en la transmisión de la información de una neurona a la siguiente. En electrofisiología, todo nuestro conocimiento queremos hallarlo en la pantalla del osciloscopio. Sucede algo semejante a lo de aquel borrachito que habiendo perdido su cartera a media cuadra, la buscaba bajo el farol de la esquina y decía que allí lo hacía porque ahí sí había luz. Existen muchos otros cambios físicos y químicos relacionados con la comunicación de la información entre neuronas. Tales cambios influyen, por lo menos, en la modulación de las señales transmitidas. En estos procesos, aparte de las dendritas, intervienen las células de axones cortos, las sinapsis y las uniones de baja resistencia entre dendritas, y probablemente también las células de la glía. Todos estos elementos son integrantes de las complejas neuropilas cuyas funciones son, hasta cierto punto, solamente inferidas, dadas las limitaciones de nuestras técnicas de estudio.

Por el momento, se sabe que los potenciales de acción dendríticos tienen gran influencia en la descarga de impulsos por el soma neuronal y, de esta manera, en la extensión de las señales hacia otros sitios del sistema nervioso. Se sabe también que existen en el sistema nervioso ciertos tipos de actividad rítmica, algunos de ellos al parecer relacionados con cambios lentos de potencial. Lo que no se sabe muy bien es cuándo y cómo se producen estos ritmos.

En la corteza cerebral, uno de estos

es el llamado ritmo alfa, mejor estudiado en la corteza visual en la que se hace manifiesto cuando el individuo cierra los ojos. Un ritmo semejante aparece en otras regiones corticales, de manera que no es exclusivo de la corteza visual. Puede observarse en forma generalizada durante el coma post-anóxico.¹⁴ Este ritmo ha sido atribuido a la reverberación de impulsos en circuitos talamocorticales, a la expresión cortical de actividad rítmica generada en los núcleos de la amígdala, o a su generación en la corteza misma. No se ha establecido la significación fisiológica de esta actividad rítmica. Pudiera formar parte del mecanismo de percepción. Se ha señalado su posible relación con los husos de sueño y, por ende, con los sueños. También pudiera tener relación con la actividad epiléptica. Se le ha descrito en el coma inducido por la ingestión de benzodiazepinas y en animales con deafferentación somática importante. En general, se acepta que el ritmo alfa aparece en condiciones de bajo nivel de vigilancia.

En el presente estudio se presentan observaciones experimentales sobre la actividad rítmica de la corteza cerebral inducida por algunos aminoácidos. La interpretación adoptada es que los potenciales corticales están constituidos, principalmente, por potenciales de acción dendríticos. En los registros de la superficie las ondas negativas representan la actividad de las ramas superficiales de las dendritas apicales, las positivas indican los potenciales de acción de los troncos dendríticos profundos que, eventualmente, pueden producir el disparo en el cono axónico. Una segunda consideración es que la amplitud de cualquier potencial registrado es función

de la magnitud de la membrana activa en esos momentos, o sea, del número de elementos activados simultáneamente. Por último, que la conducción de impulsos de una dendrita a otra puede hacerse a través de las uniones de baja resistencia que existen entre ellas. Ello conduciría a la relativa sincronización de múltiples elementos. Este mecanismo estaría operando a un bajo nivel en el animal despierto en virtud de la gran cantidad de impulsos aferentes muy dispersos en el tiempo. Durante el sueño, o en otra condición de bajo nivel de vigilancia, los potenciales podrían estar mejor sincronizados. Esto sería favorecido por la acción de diversas sustancias, unas fisiológicas (aminoácidos) y otras extrañas (drogas alucinógenas, convulsivantes, etc.)

MÉTODOS

Las observaciones fueron realizadas en gatos anestesiados con pentobarbital. Los métodos de registro empleados han sido descritos en un trabajo anterior.² En este caso se hicieron, además, registros del potencial d.c. de la corteza. Estos fueron hechos con electrodos de plata clorurada prolongados por una mechita de algodón y referidos a un indiferente, una placa de plata clorurada insertada bajo la piel de la nuca. Los registros de profundidad fueron hechos con micropipetas llenas con solución 1M de acetato de potasio, también referidos a un indiferente de plata clorurada.

En la etapa de entrada del sistema de amplificación se empleó un electrómetro (*E.E.I.*, modelo 400 A). El cerebro fue limitado en sus movimientos por el drenaje continuo del líquido

cefalorraquídeo a través de una abertura amplia de la cisterna magna.

RESULTADOS

La aplicación local de glutamato sobre la corteza da lugar a la aparición de oscilaciones rítmicas (12 a 20 por segundo). Las ondas individuales van creciendo en amplitud hasta alcanzar, a los 8-10 minutos, un valor de 500 a 600 microvoltios (Fig. 1), luego disminuyen progresiva y gradualmente para atenuarse casi completamente en 20 a 30 minutos. Las ondas se localizan a la zona tratada. En las regiones vecinas y hacia la profundidad, en la que sólo invaden la capa dendrítica superficial, se registran con cierto grado de defasamiento que implica su propagación a partir de un foco. Al principio hay evidencias de que pueden existir varios focos pulsando a frecuencias diferentes. Más tarde parece predominar un solo foco, y la amplitud de las ondas individuales va en aumento por un mecanismo de reclutamiento.

Previamente a la aparición de la actividad oscilatoria, e inmediatamente a la aplicación local de glutamato o aspartato, hay una variación del potencial cortical, de signo negativo, el cual crece rápidamente para alcanzar en un minuto un valor de 10 a 15 milivoltios (Fig. 2). Esta depolarización se mantiene a este nivel máximo durante unos 15 minutos para decrecer gradualmente con el tiempo, aunque perdura un poco más de lo que dura la actividad oscilatoria. La variación negativa abarca solamente la zona tratada y es menor en las zonas vecinas. En la profundidad puede ser registrada hasta unas 600 a 800 micras de la superficie, disminuyendo gradualmente.

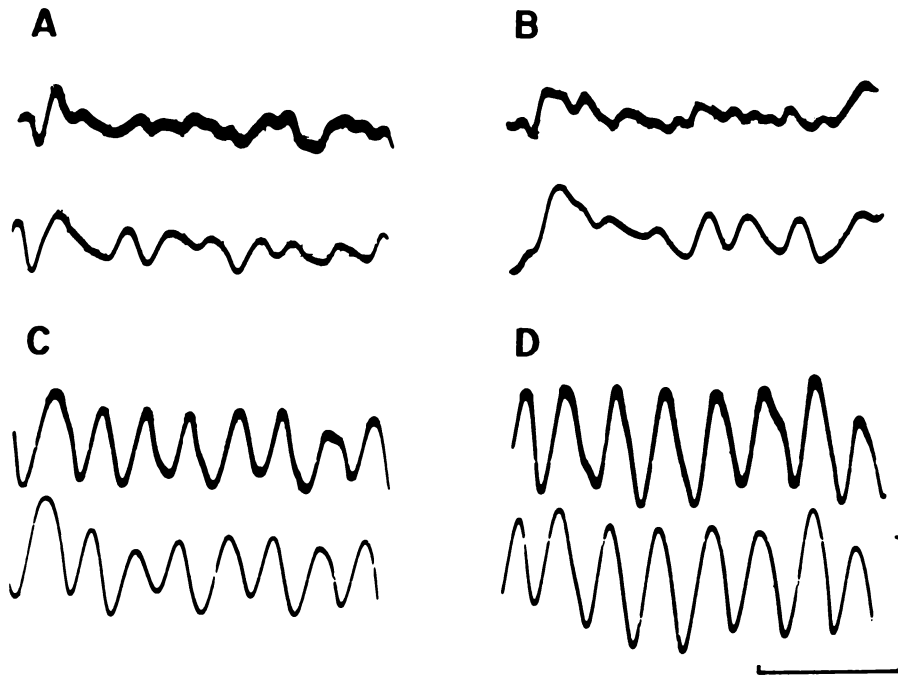


Fig. 1. Registros del osciloscopio de la actividad rítmica inducida por el glutamato. Dos sitios de la superficie cortical muy próximos el uno al otro (menos de 1 mm). **A**, antes de la aplicación local del aminoácido entre los dos electrodos en el área auditiva. El barrido es iniciado con el potencial evocado por un chasquido breve. **B**, al minuto de la aplicación (a las señales indicadas en la figura 2A). **C**, a los 9 minutos. **D**, a los 15 minutos. Nótese el ligero defasamiento entre las oscilaciones en los trazos de **C** y **D**, y la ausencia de correlación en **A** y **B**, exceptuando el potencial evocado. Calibraciones: 0.5 mV y 200 msec. (En esta y las figuras siguientes las excursiones hacia arriba denotan negatividad.)

Aunque durante el desarrollo de la actividad rítmica, la actividad eléctrica basal está reducida, los potenciales evocados, (respuestas corticales a estímulos eléctricos aplicados a un sitio próximo), y los potenciales de los husos de sueño aumentan de amplitud cuando coinciden con las ondas correspondientes de dicha actividad rítmica (Figs. 3 y 4). Además, se puede ejercer cierto grado de control sobre la frecuencia poco mayor que la de estas oscilaciones rítmicas.

DISCUSION

La generación de una actividad rítmica puede ser debida a la existencia de un marcapaso autogénico. Hay datos en la literatura que muestran que la membrana dendrítica puede ser asiento de actividad oscilatoria. Así, Wong y Prince (1978) mostraron, con registros intracelulares en las neuronas del hipocampo, la aparición de descargas repetitivas por la aplicación de pulsos depolarizantes. Además, la

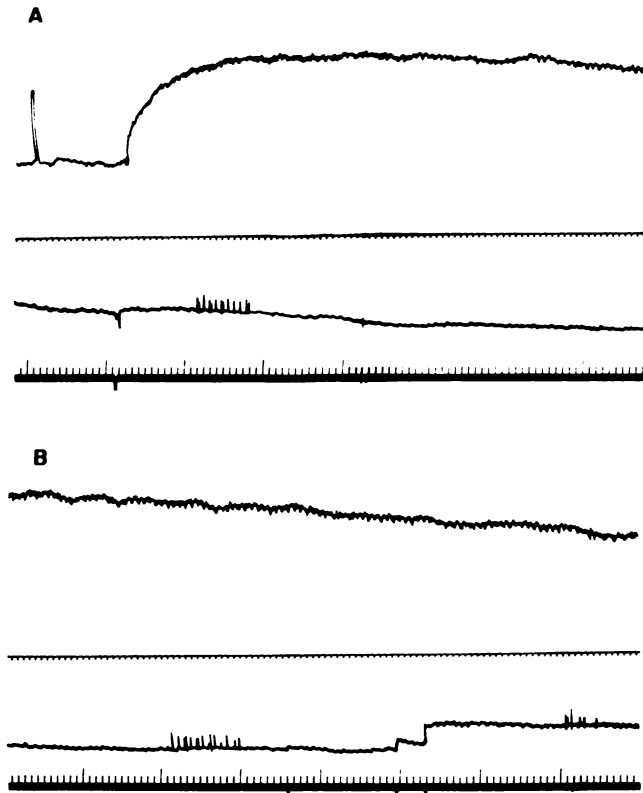


Fig. 2. Registros del potencial d.c. tomados en el polígrafo. **A**, de arriba abajo, registro de la superficie cortical precedido de chasquidos breves a 13 por minuto; registro del potencial lento a 900 micras de la superficie, las oscilaciones rápidas hacia arriba en este brazo son artefactos producidos por los disparos de la cámara fotográfica al tomar los registros de la figura 1B; señal de tiempo: intervalos de 5 segundos y minutos. **B**, fue tomada un minuto después del final de **A**. Los trazos son los mismos, también están inscritos los artefactos al tomar las fotos 1B y 1C. En la señal inferior aparecen como marcas hacia abajo los momentos en los que se sacó la micropipeta del registro de la profundidad de la corteza, cada vez en 300 micras.

aparición de potenciales de acción pequeños y lentos, que sugerían su origen dendrítico, tal como lo habían señalado con anterioridad Spencer y Kandel (1961) en las mismas neuronas. Lo interesante de estas observaciones es que estos potenciales persisten

después del bloqueo de la transmisión en un medio bajo en Ca^{++} y alto en Mg^{++} , lo que hace excluir su origen presináptico.

Por lo que hace a la relación entre estos potenciales rítmicos con los aminoácidos, cabe señalar que un RNA

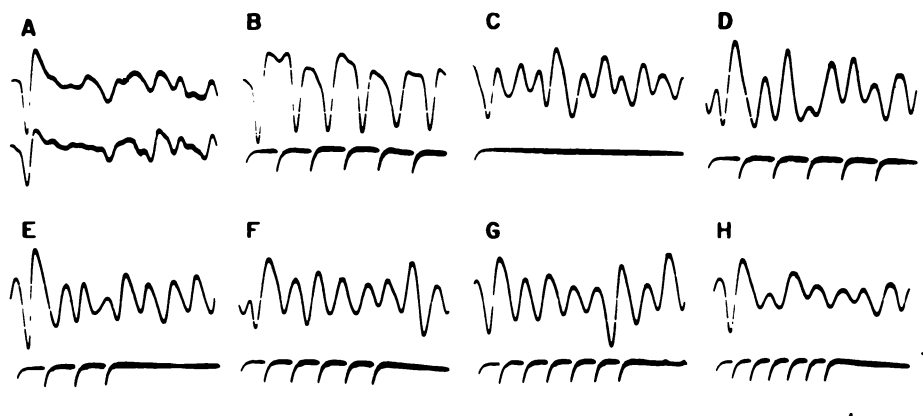


Fig. 3. Registros del área auditiva en otro animal. **A**, control antes del glutamato, dos registros de sitios muy próximos entre sí. **B**, el registro inferior fue sustituido por la señal del pulso eléctrico que evocaba el chasquido breve. **C**, como en **B**, trenes de chasquidos aplicados durante el desarrollo de la actividad rítmica, con frecuencias crecientes de **D** a **H**. Nótese la interferencia entre los potenciales evocados y la actividad rítmica. En **F** y **G** puede observarse cierto grado de suma entre los dos tipos de potenciales. Calibraciones: 0.5 mV y 200 msec.

mensajero extraído del cerebro de la rata puede inducir la producción de receptores a glutamato en los huevecillos de *Xenopus* (Gundersen *et al.*, 1984). Estos huevecillos muestran una depolarización oscilatoria en sus membranas por la adición de este aminoácido. Hay que tener presente que se han descrito receptores a glutamato aun en regiones extrasinápticas.

Las presentes observaciones indican que el sitio probable de este marcapaso se encuentra localizado en las dendritas apicales. Tanto la depolarización como la actividad oscilatoria rítmica se encuentran limitadas a las capas superficiales de la corteza. La presencia de esta actividad en islotes de corteza aislada (*in situ*), excluyen la participación de otros marcapasos extracorticales. La exclusión de los aferentes en este fenómeno, aparte de la observación ya señalada,¹³ se apoya en el hecho de

que la frecuencia de las oscilaciones no se afecta por un descenso moderado de la temperatura cortical y por las observaciones que indican que un ritmo alfa de la corteza aparece facilitado en el coma postanóxico^{5,14} y por la deaferentación importante.

Es evidente que el glutamato tiene cierto efecto sobre las dendritas apicales: *a*) depolariza las membranas, *b*) provoca o exagera la actividad oscilatoria, *c*) durante cierta parte del ciclo de las oscilaciones rítmicas parece aumentar la excitabilidad a los estímulos aferentes, ya que el potencial evocado y los potenciales de los husos de sueño aumentan de amplitud en determinados momentos del ciclo. Fuera de estos momentos, esos potenciales son menores, probablemente por la existencia del estado refractario. Cuando se aumenta la excitabilidad, los estímulos aferentes a la corteza pueden controlar a mayor

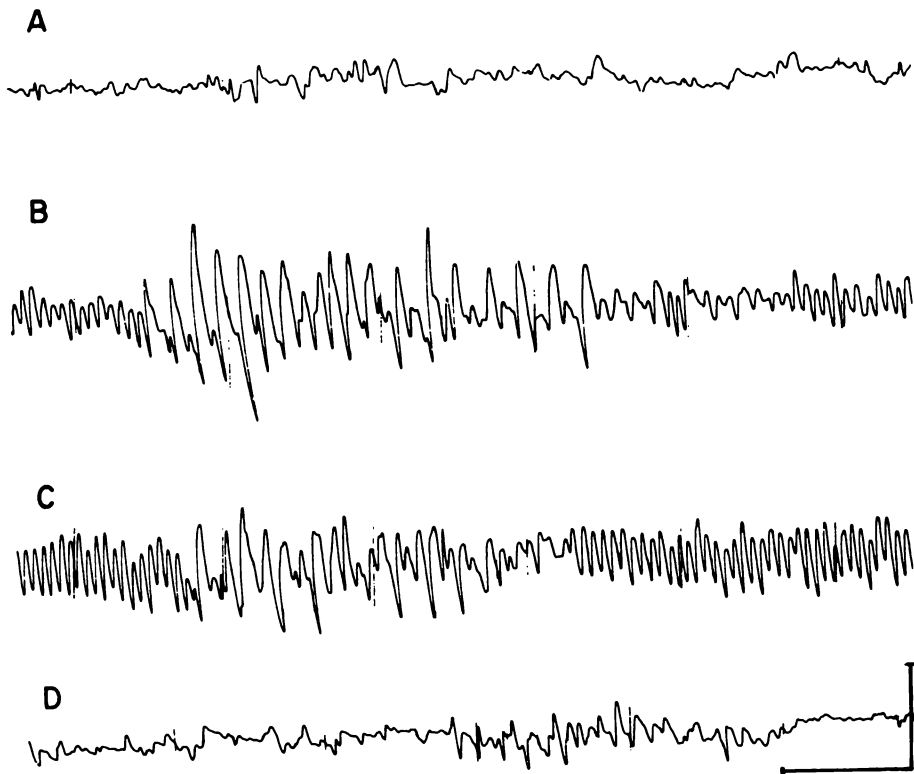


Fig. 4. Exageración de los potenciales de los husos de sueño durante la actividad rítmica inducida por la acción del glutamato. **A**, control previo a la aplicación local del aminoácido. Apenas se esboza un huso de sueño en el segundo cuarto del trazo. **B**, a los 6 minutos, los potenciales del huso se ven considerablemente aumentados de amplitud y la duración del huso es mayor. **C**, a los 12 minutos, los potenciales del huso son más pequeños que en **B**, al aumentar la amplitud de las oscilaciones rítmicas. **D**, es el control final. 30 minutos después del glutamato. Calibraciones: 1 mV y 1 minuto.

frecuencia la actividad oscilatoria. Estas acciones del glutamato, excepto la depolarización, no parecen ser ejercidas por cambios en las propiedades eléctricas de las membranas dendríticas. Por el momento no se puede decir qué tipo de cambios físicos o químicos provoca. A esto hay que agregar las observaciones de diversos autores que señalan que una segunda aplicación de glutamato produce efectos menores o nulos. Esta observación fue ampliamente confirmada en el presente trabajo.

Los circuitos locales durante la corriente iónica por apertura de canales, inducen la activación de la membrana

vecina en la misma dendrita o en las dendritas próximas; en estas últimas a través de las uniones de baja resistencia que se sabe existen entre dendritas. Este acople electrotónico sería el responsable del reclutamiento observado, o sea, del crecimiento gradual en la amplitud de las ondas.

La actividad oscilatoria rítmica no parece depender en gran parte de la depolarización, por las siguientes razones: 1) No tiene relación con el nivel de depolarización. La depolarización aparece siempre. Las ondas rítmicas se muestran algunos minutos después, cuando ya va en aumento la depolari-

zación. Tienden a disminuir y desaparecer cuando la depolarización aún persiste. Esto podría objetarse indicando que los dos fenómenos no se están registrando de los mismos elementos, sin embargo, 2) la actividad rítmica puede aparecer con la alanina, o la glicina, que no depolarizan. Incluso puede ya estar presente en la corteza no tratada. 3) El sueño favorece la aparición de oscilaciones, las que son acompañadas por un potencial lento positivo y es el despertar en el que hay una variación hacia la negatividad.

Por lo que respecta a la posible significación fisiológica de una actividad oscilatoria rítmica, que tiene su asiento en las dendritas de las células piramidales de la corteza, surge la pregunta de cuál pudiera ser su papel en alguna o algunas de las funciones corticales. Si tenemos en cuenta que la activación dendrítica puede dar lugar al disparo de potenciales de acción por el soma neuronal,^{1,8} esto significaría que la información que llega a la corteza por las vías tálamo-corticales o por los aferentes cortico-corticales que hacen conexión con las dendritas de las células piramidales, puede seguir adelante y tal vez manifestarse por reacciones motoras o emocionales, o simplemente en los procesos de análisis de esta información (percepción, evocación de recuerdos, sueños, etc.).

Puede concebirse que si esta información llegara en un momento determinado del ciclo de actividad dendrítica rítmica pudiera ser más efectiva que en otros momentos, y que esta información si fuera mantenida así por un periodo de tiempo, en virtud del reclutamiento observado en las oscilaciones, pudiera ganar en efectividad. Las observaciones de Penfield¹¹ mostraron

que la estimulación repetida (20 por segundo) de una área cortical de asociación puede dar lugar a la evocación de imágenes de tipo onírico. Las series de espigas epilépticas y las que producen algunas drogas alucinógenas producen resultados semejantes. También se sabe que los procesos de percepción requieren del mantenimiento de la estimulación de los aferentes sensoriales por un tiempo mínimo, y es muy probable que la percepción sea más efectiva cuando las señales llegan con un ritmo adecuado. A este respecto es interesante señalar que el lenguaje hablado es mejor comprendido cuando las sílabas son escuchadas con un ritmo no muy rápido, aunque aquí podría también intervenir un proceso de aprendizaje. En resumen, se sugiere que la actividad rítmica que se ha descrito es equivalente del ritmo alfa normal de la corteza cerebral, el que se haría más evidente por la acción de los aminoácidos. Se presenta la hipótesis de que esta actividad rítmica pudiera tener un papel en la modulación de la información que llega a la corteza y participar, así, en los procesos mentales que acompañan a la percepción y tal vez en el establecimiento de la memoria, al aumentar la eficiencia de los mecanismos corticales implicados en estas funciones.

RESUMEN

En gatos anestesiados con pentobarbital se estudió el efecto del glutamato en aplicación local sobre la corteza cerebral expuesta. El glutamato produce la aparición de una actividad rítmica en forma de potenciales oscilantes que van aumentando gradualmente de amplitud, alcanza un máximo en 8 a 10 minutos y luego se extingue lentamente en 20 a 30 minutos. Durante la acti-

vidad oscilatoria, las ondas del electrocortograma basal están reducidas, aunque aún pueden ser introducidos los potenciales evocados, las respuestas a los estímulos eléctricos y los potenciales de los husos de sueño. Estos potenciales pueden aparecer amplificados cuando coinciden con las fases correspondientes de las ondas oscilatorias de la actividad rítmica. Los estímulos aferentes a la corteza pueden incluso controlar la frecuencia de tales ondas, cuando son aplicados con frecuencia un poco mayor que la de estas oscilaciones rítmicas.

El glutamato produce también una depolarización de la capa dendrítica. Esta depolarización aparece inmediatamente y se prolonga por un tiempo mayor que la de las ondas rítmicas.

Se discute la posibilidad de que esta actividad oscilatoria sea la misma que la que se conoce como ritmo alfa de la corteza normal. En lo que se refiere a su posible significación funcional se presenta la hipótesis de que estas oscilaciones puedan contribuir a aumentar la eficiencia de los mecanismos corticales que intervienen en los procesos de percepción y, tal vez, en los de memoria. Ello daría a los aminoácidos un papel importante en este tipo de funciones superiores de la corteza cerebral.

SUMMARY

In cats anesthetized with pentobarbital, the effects of the topical application of glutamate upon the electrical activity of the exposed cortex was studied. This amino acid favors the production of an oscillatory activity of a rate similar to that of the normal alpha rhythm. The amplitude of the individual waves increased progressively to reach a maximum of 500-600 microvolts (Fig. 1).

After 20-30 min they decreased almost extinction. During the development of these oscillations the basal electrocortical potential waves appear reduced. The oscillatory activity constitutes then the only electrical signs in the records of the treated area. The oscillatory waves are localized to the treated site both in surface and in depth, although in the vicinity of the focus they are recorded out of phase, suggesting that they are propagated. It is postulated that this propagation is made by way of the low resistance junctions which are known to be present between dendrites.

At the period of maximal development of this rhythmic activity some of the electrical signals, such as the evoked potentials the direct cortical responses to electrical stimulation, and those derived from the thalamo-cortical pathways and form the potentials of the sleep spindles, may appear increased in size (Figs. 3 and 4) when they coincide with the corresponding phase of the oscillatory waves.

Another effect of the glutamate, which also can be produced by aspartate, is a local depolarization amounting to 10-15 mV (Fig. 2). The depolarization starts before the oscillations and has a longer duration.

The adopted interpretation is that the oscillations are produced in dendritic membranes, probably from a single focus from which they are electrotonically propagated by way of the low resistance junctions present between dendrites. It is also suggested that this rhythmic activity is the same as the normal alpha rhythm of the cerebral cortex. Its appearance in exaggerated form will be favored by the action of some amino acids. With regard to the possible physiological significance of the rhythmic cortical activity described,

the hypothesis is presented that an oscillation could increase the efficiency of the information reaching the cortex at some phase of the cycle when the excitability of the neuron is increased. This could occur in some processes as the oniric activity, the mechanism of perception and also probably in the establishment of memory.

BIBLIOGRAFIA

1. Fox, S. S. and J. H. O'Brien: "Duplication of evoked potential waveform by curve of probability of firing of a single cell." *Science*, **147**: 885-890, 1965.
2. García Ramos, J.: "Aminoácidos exógenos y los sueños". *Acta Médica*, IPN, Vol. **21**: No. 81, 9-19, 1985.
3. Grundfest, H.: Electrical inexcitability of synapses and some consequences in the central nervous system." *Physiol. Rev.*, **37**: 337-361, 1957.
4. Gundersen, C.B., R. Miledi and I. Parker: "Glutamate and kainate receptors induced by rat brain messenger RNA in *Xenopus* oocytes." *Proc. R. Soc. Lond. B.*, **221**: 127-143, 1984.
5. Gurvitch, A. M., Y. U. Zarzhetsky, V. D. Trush and V. M. Zonov: "Experimental data on the nature of postresuscitation alpha frequency activity." *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **58**: 426-437, 1984.
6. Hild, W. and I. Tasaki: "Morphological and physiological properties of neurons and glial cells in tissue culture". *J. Neurophysiol.*, **25**: 277-304, 1962.
7. Kuno, M. and R. Llinás: "Enhancement of synaptic transmission by dendritic potentials in chromatolyzed motoneurons of the cat." *J. Physiol. (Lond.)*, **210**: 807-821, 1970.
8. Li, Ch. L., C. Cullen and H. H. Jasper: "Laminar microelectrode analysis of cortical unspecific recruiting responses and spontaneous rhythms." *J. Neurophysiol.*, **19**: 131-143, 1956.
9. Lorente de No, R.: "Action potentials of the motoneurons of the hypoglossus nucleus." *J. cell. comp. Physiol.*, **29**: 207-229, 1947.
10. Nicholson, C. and R. Llinás: Intradendritic recording from Purkinje cells in alligator cerebellum." *Fed. Proc.* **29**: 324, 1970.
11. Penfield, W.: *The Excitable Cortex in Conscious Man*. Liverpool Univ. Press. Liverpool, England, 1967.
12. Spencer, W. A. and E. R. Kandel: "Electrophysiology of hippocampal neurons. IV. Fast prepotentials." *J. Neurophysiol.*, **24**: 272-285, 1961.
13. Wong, R. K. S. and D. A. Prince: "Participation of calcium spikes during intrinsic burst firing in hippocampal neurons." *Brain Res.*, **159**: 385-390, 1978.
14. Zaret, B.S.: "Prognostic and neurophysiological implications of concurrent burst suppression and alpha patterns in the EEG of post-anoxic coma." *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, **61**: 199-209, 1985.