

Mecanismos de generación de oscilaciones rápidas (20-80 Hz) en circuitos talamocorticales

D. Contreras

MECHANISMS OF GENERATION OF FAST (20-80 Hz) OSCILLATIONS IN THALAMOCORTICAL CIRCUITS

Summary. Aim. This review focuses on the mechanisms of generation of fast (20-80 Hz) oscillations in thalamocortical networks and their possible functional role. Development. Fast oscillations appear in the electroencephalogram in a transitory fashion, during behavioral tasks that require increased alertness or during responses to optimal sensory stimulation in animals and humans. Fast oscillations also appear spontaneously during activated states (awake state and paradoxical sleep) and during the depolarizing phases of the slow oscillation that characterize slow wave sleep and anesthesia. Fast oscillations are generated in thalamic and cortical circuits as the result of the activity of pacemaker cells, or as the result of the synaptic interactions among excitatory and inhibitory cells. The synchronization of fast oscillations has been proposed as a possible solution to the binding problem. The formation of neuronal ensembles containing specific sets of cells oscillating together would be the code representing sensory input and coordination between sensory and motor activity. However, oscillating neurons coexist with equal numbers of non-oscillating neurons. Conclusions. Understanding the rules of coexistence of these two regimes of network activity is key to understanding information processing in the brain. As a first step, and in order to understand the possible role of fast oscillations, it is necessary to understand the mechanisms by which they are generated. [REV NEUROL 2002; 35: 135-41]

Key words. Binding. Intracellular. In vivo. Perception. Rhythms. Vision.

INTRODUCCIÓN

Esta revisión se centra en el estudio de los mecanismos celulares de generación de oscilaciones rápidas (OR), o de alta frecuencia (20-80 Hz), en circuitos talamocorticales (CTC). Otras revisiones ya han tratado con detalle los aspectos históricos, así como los mecanismos de sincronización [1,2].

El reciente y gran interés por las OR se debe al extenso número de estudios que describen la presencia de las mismas durante condiciones comportamentales que requieren un aumento del nivel de atención [3-5] o durante la respuesta a estímulos sensoriales óptimos en animales y en humanos [1,6-12].

Las OR que se discuten en esta revisión se extienden sobre un amplio intervalo de frecuencias, de 20-80 Hz, y, por lo tanto, se solapan con las bandas beta (15-30 Hz) y gamma (35-60 Hz) del electroencefalograma (EEG). Por esta razón, y sobre todo al tratar de los mecanismos de generación de estas oscilaciones, se suelen ignorar las distinciones electroencefalográficas y se refiere a estos ritmos como ritmos de alta frecuencia u OR.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las OR representan un fenómeno robusto y reproducible, que aparece en el cerebro de mamíferos en situaciones funcionales muy variadas. No sólo se presentan durante las condiciones específicas mencionadas anteriormente, sino también de forma espontánea y transitoria—en el EEG, durante los estados llamados activados [13], que son la vigilia, el sueño paradójico y tras la estimulación de los centros activadores del tronco del encéfalo [14-16]—. Durante los estados activados las neuronas talámicas y corticales se despolarizan (cerca del umbral de disparo) y el EEG muestra actividad de alta frecuencia y baja amplitud. Las OR aparecen, además, de forma espontánea durante la fase despolarizada de la oscilación lenta que

caracteriza el EEG durante la anestesia y el sueño a ondas lentas. Sin embargo, su mera presencia en el EEG no tendría mucho interés sino fuera por su posible implicación en el problema de integración (en inglés, *binding*), en tiempo real, de la información repartida entre distintas áreas del cerebro.

Adrian (1950) describió por primera vez OR, a las que llamó ‘ritmos inducidos’ (de 50-60 Hz) en el bulbo olfatorio. Más recientemente, se han descrito oscilaciones entre 20-80 Hz en corteza olfativa [17], corteza visual [4,8,18,19], corteza auditiva [20-22] y corteza somatosensorial y motora [3,5,23,24]. Las OR también ocurren en el hipocampo, donde su relación con estímulos externos es menos clara y su generación depende de comportamientos específicos, sobre todo de exploración [25].

Estudios de magnetoencefalografía (MEG) muestran que las OR aparecen de manera generalizada y con un orden espacial y temporal específico en sistemas corticotalámicos del cerebro humano, tanto durante el estado de vigilia como durante el sueño paradójico [10,26-28]. Además, se ha mostrado recientemente que alteraciones en la frecuencia o patrón espaciotemporal de las OR se asocian con patologías tan diversas como la enfermedad de Parkinson, ciertas psicosis como la esquizofrenia y la enfermedad bipolar, el tinnitus, el dolor crónico, y otras [29].

El problema de la integración consiste en determinar cómo el cerebro integra de forma continua y apropiada la actividad simultánea entre distintas áreas. Este enunciado general se puede desmenuzar en forma de preguntas más específicas: ¿de qué forma se integra la información de distintas modalidades sensoriales para producir una percepción única y continua de la realidad?, ¿cómo se integra la percepción sensorial con la actividad motora, de manera que ésta sea coordinada y apropiada?, ¿cómo se integra la actividad relacionada con el mundo exterior (sensorial y motora) con la actividad interna (memoria, emoción, intención), de manera que resulte un flujo único de la realidad?

Es importante aclarar que, generalmente, se equipara el concepto de integración al problema planteado por Von der Malsburg [30] conocido como *cocktail party effect*: en una reunión social, donde hay muchas conversaciones paralelas, uno puede oír selectivamente a su interlocutor. Sin embargo, esto representa una situación más compleja que la integración, ya que implica mecanismos atencionales, aspecto que no se tratará en esta revisión.

Recibido: 14.06.02. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 26.06.02.

Department of Neuroscience, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, EE.UU.

Correspondencia: Dr. Diego Contreras, Department of Neuroscience, University of Pennsylvania School of Medicine, 215 Stemmler Hall, Philadelphia, PA 19104-6074, USA. Fax: +2155 732 015. E-mail: diegoc@mail.med.upenn.edu

© 2002, REVISTA DENEUROLOGÍA

Una característica fundamental del funcionamiento del cerebro es el análisis en paralelo de distintos aspectos de una misma información por varias áreas corticales. Este reparto de la información depende de la especialización de las redes neuronales locales. En la corteza cerebral (CC) las redes neuronales locales se organizan en forma de módulos o columnas con una estructura básica semejante. Las columnas constituyen módulos verticales de procesamiento de información y se definen anatómicamente y fisiológicamente. La principal característica de la organización columnar es que agrupa neuronas con propiedades funcionales semejantes y, en consecuencia, el tratamiento de la información no depende sólo de las propiedades de las células individuales, sino de las propiedades emergentes de las redes locales. Una de estas propiedades emergentes son las OR.

Un buen ejemplo de este fenómeno puede ser lo que ocurre en el procesamiento de información visual. En el sistema visual (SV) la distribución de la información se conoce como la segmentación de la escena [1,31,32]. El SV tiene que resolver el difícil problema de formar objetos a partir de los complejos patrones de estímulos visuales. De manera continua, mientras los ojos rastrean una escena, el SV tiene que agrupar de forma correcta numerosas combinaciones de estímulos, y formar objetos independientes. El SV de los mamíferos se divide en múltiples zonas, cada una encargada de distintos aspectos de la información visual. Las neuronas de la corteza visual primaria (o V1) son, sobre todo, sensibles a variaciones locales de contraste (claro a oscuro, o viceversa), que son las que demarcan los 'bordes' de los objetos [33]. Sin embargo, estas células no son sensibles al color, sino que esta información se codifica en un área distinta, conocida como V4 [34]. ¿Cómo se asocian, entonces, correctamente los colores a sus objetos correspondientes cuando hay más de un objeto en la escena? Si tenemos en cuenta este complejo reparto de funciones, y la discontinuidad espacial de las redes neuronales implicadas, resulta difícil imaginarse de qué manera el análisis masivamente paralelo de la información visual se coordina para lograr que los atributos visuales de los objetos no se mezclen.

Una forma de resolver este problema es imaginarse la existencia de neuronas 'corriente arriba', que integran la información de color con la información de forma, y otras todavía más arriba, que integran esta información con el movimiento, y así hasta llegar a aquellas neuronas que terminan por reconocer el objeto. Este tipo de razonamiento lleva inevitablemente a una imposibilidad combinatoria, es decir, existe un número casi infinito de combinaciones de atributos sencillos que, para representarse en el cerebro, necesitarían un número equivalente de neuronas. Es más, las redes neuronales corticales necesitarían saber de antemano qué tipos de objetos existen en el mundo exterior; esto es, obviamente, imposible, dado que los objetos del mundo exterior cambian en un tiempo más corto que el necesario para que la evolución pueda 'imprimirlos' en los circuitos neuronales.

Una forma alternativa de resolver esta cuestión es sincronizar la actividad de aquellos grupos neuronales encargados de codificar los diferentes atributos de un mismo objeto (p. ej., la forma y el color rojo de una manzana). De esta manera, redes neuronales alejadas espacialmente quedan 'unidas'—de ahí el término *binding*— funcionalmente por la sincronización de su actividad [2,35,36]. Esto quiere decir que cada objeto en el campo visual se representa por la colección de grupos neuronales que oscilan a alta frecuencia de una forma sincronizada, en respuesta a ese objeto; en otras palabras, para 'leer' el código neuronal que representa un objeto, se necesita determinar qué neuronas oscilan juntas.

Esta distribución espacial del código neuronal permite resolver el problema de la representación de múltiples objetos simultáneamente. Para ello, se requiere que la fase y la frecuencia de la oscila-

ción sean iguales entre grupos de redes neuronales encargados de un mismo objeto, pero distintas de las de grupos neuronales encargados de otros objetos. Cada objeto origina, por lo tanto, una 'huella' espaciotemporal específica en forma de actividad rítmica sincronizada.

Pero, ¿es necesario que esta actividad neuronal sincronizada sea oscilatoria? La clave está en que las OR no representan la información por sí mismas, sino que proveen una estructura temporal para aquellas neuronas que se sincronizan durante el procesamiento de información. La información se codificaría en el conjunto de neuronas que descargan potenciales de acción (PA) durante cada ciclo de la oscilación, es decir, que el código se 'lee' a intervalos regulares determinados por la frecuencia de la oscilación. Esto facilita la coordinación y permite, además, un cierto grado de variabilidad de unos pocos milisegundos en el tiempo exacto de disparo de la neurona, sin que esto suponga un deterioro en la información, ya que lo que importa es si la neurona dispara (o no) durante el intervalo marcado por la cresta de la oscilación. Otra forma de utilizar las OR como patrón temporal para la codificación de información es utilizar la fase en la que dispara cada neurona con respecto a una oscilación 'patrón', que, a su vez, se determina por la media de la actividad de la población local, tal y como se registra en el potencial de campo [37]. Según esta propuesta, el código está en la distribución de fases entre las distintas neuronas que oscilan de forma sincronizada.

Otra justificación para que la sincronización neuronal sea de forma oscilatoria es que resulta más económico desde del punto de vista energético; es decir, se requieren potenciales sinápticos de menor amplitud para sincronizar neuronas que ya oscilan que para hacerlo con neuronas en reposo. Cuando una neurona oscila, su potencial de membrana (PM) se acerca y se aleja rítmicamente del umbral del PA, y, por lo tanto, una entrada sináptica de pequeña amplitud, pero añadida a la fase despolarizadora de la oscilación, puede hacer descargar a la neurona. Si esa entrada sináptica es de mayor amplitud puede, además, adelantar o retrasar la fase de la oscilación. A este respecto, se ha demostrado que la forma más eficaz de cambiar la frecuencia o la fase de una neurona que oscila es utilizar potenciales sinápticos inhibitorios (PSI) [38-40]. Esto tiene una gran relevancia, ya que permite que interneuronas inhibitorias con proyecciones locales difusas sean muy eficaces y sincronicen poblaciones neuronales en el territorio abarcado por sus proyecciones. Además, y como se discutirá más adelante, existe una población de interneuronas inhibitorias en CC que genera OR de forma intrínseca.

Uno de los principios básicos de la representación de información por medio de oscilaciones sincronizadas es que grupos específicos de neuronas ('asambleas') representan entradas sensoriales específicas. De aquí, se deduce que la representación sensorial continua requiere el constante reagrupamiento de neuronas que forman nuevas 'asambleas', según cambia aquello que se representa [36]. La pertenencia a una asamblea se determina por la fase y la frecuencia de la oscilación respecto a otras neuronas; por lo tanto, para trasladar una neurona de una 'asamblea' a otra hay que cambiar su fase o frecuencia. Como se ha explicado antes, es más fácil cambiar la fase o la frecuencia de oscilación de neuronas que ya oscilan, que generar actividad oscilatoria *denovo* a partir del estado de reposo.

Las oscilaciones del PM funcionan, por lo tanto, como un filtro temporal para entradas sinápticas de pequeña amplitud, semejantes a las que se observan en estados activados [13]; es decir, determinan qué entradas sinápticas hacen descargar a la neurona según su fase respecto a la oscilación.

En contraste a los sistemas oscilantes, para sincronizar neuronas quiescentes o en reposo se requieren entradas sinápticas de mayor amplitud, capaces de cruzar, cada vez, el umbral de disparo a partir

del potencial de reposo. Aunque las neuronas poseen diversos mecanismos para potenciar entradas sinápticas—como corrientes de calcio dendríticas [41-44]—, éstos son lentos para las frecuencias de las OR. Sin embargo, si una neurona se encuentra cerca del umbral de disparo, como ocurre durante el estado de vigilia, entradas sinápticas de baja amplitud son capaces de hacer descargar a la neurona. En el caso de que este potencial de reposo des polarizado sea relativamente constante, entonces la estructura temporal de las entradas sinápticas se reflejará inevitablemente en el patrón de descarga de la neurona.

MECANISMOS DE GENERACIÓN DE OSCILACIONES RÁPIDAS EN SISTEMAS TALAMOCORTICALES

La actividad rítmica es un comportamiento común a muchos sistemas neurales y representa uno entre un gran repertorio de patrones de actividad neuronal presentes en el cerebro. La actividad rítmica puede resultar de la actividad de células marcapaso impuesta a una población neuronal con propiedades resonantes específicas [42]. Alternativamente, patrones rítmicos pueden resultar de las interacciones entre elementos de una red neuronal, sin que ninguno de ellos sea capaz de mostrar autorritmicidad.

Las ondas rítmicas que aparecen en el EEG durante la vigilia y el sueño reflejan oscilaciones en poblaciones neuronales corticales y talámicas (Fig. 1). Estas neuronas se conectan íntimamente por medio de proyecciones recíprocas excitadoras organizadas topográficamente. El tálamo representa la puerta de entrada de la información proveniente del mundo exterior camino de la CC, y es la primera estación donde las entradas sensoriales se bloquean durante el sueño [45]. Las proyecciones ascendentes TC y sus recíprocas corticotálámicas dejan colaterales en el núcleo reticular (RE) del tálamo, el cual rodea los aspectos lateral y dorsal del tálamo. Las neuronas RE son exclusivamente gabérgicas [46] y no proyectan a la CC [47], sino únicamente al tálamo dorsal de manera recíproca y topográfica [48].

Las OR dependen de la despolarización de células corticales y talámicas. Los elementos básicos celulares y de red que subyacen a la generación de OR son los potenciales sinápticos excitadores (PSE) y PSI y las propiedades intrínsecas de las neuronas. En el cerebro *in vivo*, estos elementos interactúan continuamente, pero sólo combinaciones correctas entre sus amplitudes y tiempos de aparición originan OR.

Generadores intrínsecos en la corteza

En la CC existen al menos tres tipos celulares con propiedades marcapaso, con actividad en el intervalo de frecuencia de las OR.

Interneuronas de capa 4

Registros intracelulares *in vitro* en rodajas de corteza prefrontal de cobayo [49] demostraron la existencia de una población de neuronas en la capa 4, cuyo PM oscila, de manera subumbral, entre 35-50 Hz, cuando se inyectan pulsos de corriente despolarizadora. Estas oscilaciones se generan por corrientes voltaje dependientes de sodio (de tipo persistente) y de potasio, y no muestran la participación de corrientes de calcio. Cuando las neuronas se despolarizan lo suficiente, las oscilaciones del PM hacen que la neurona dispare PA a la frecuencia de la oscilación.

La morfología de estas neuronas inyectadas con *lucifer yellow* muestra un soma pequeño de forma multipolar y dendritas con muy pocas espinas. Además, sus PA son de corta duración (<0,8 s). Todo ello sugiere que se trata de interneuronas inhibitorias. El axón de estas interneuronas se ramifica extensamente en las capas 3 y 4, y, por lo tanto, podrían desempeñar un papel importante en la sincronización intracolumnar de las OR.

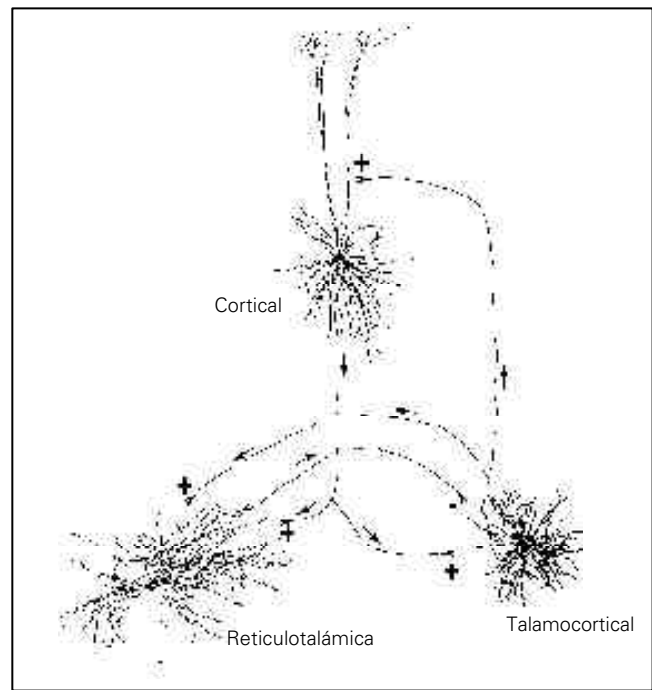


Figura 1. Los tres tipos principales de células de las redes talamocorticales y sus relaciones sinápticas. Representación esquemática, distancias y tamaño celular no a escala. La célula cortical se marca con neurobiotina, y pertenecía a la capa 5. Las células talámicas se tiñen con HRP.

Neuronas piramidales de descarga regular

Registros intracelulares *in vivo* en corteza motora y asociativa de gato mostraron que hasta un 16% de las neuronas piramidales generan oscilaciones del PM entre 20 y 40 Hz [50]. Estas oscilaciones aparecen en fase con la inyección de corriente despolarizadora y, por lo tanto, son voltaje dependientes y se generan por corrientes intrínsecas a la neurona; es decir, que no dependen de la actividad sináptica. Inyecciones de *lucifer yellow* mostraron que son células piramidales localizadas entre las capas 3 y 6. En este estudio [50], todas las neuronas oscilatorias fueron del tipo electrofisiológico de descarga regular, según la nomenclatura establecida para células corticales [51-53]. Además, se identificaron como neuronas de proyección a áreas homotópicas del hemisferio contralateral o al tálamo. Estas características sugieren que podrían mediar la sincronización a larga distancia, como la que se observa entre los dos hemisferios en el SV [54] y entre el tálamo y la corteza [16].

Neuronas piramidales de descarga en ráfagas rítmicas rápidas

Registros extracelulares en SV de gato revelaron la existencia de una población de neuronas capaz de generar ráfagas de PA de forma rítmica, durante la presentación de estímulos visuales [55]. Cada ráfaga consistió de 2-5 PA a una frecuencia intrarráfaga de 400-800 Hz, mientras que la frecuencia entre ráfagas es de 30-70 Hz. Posteriormente, registros intracelulares *in vivo* [56] e *in vitro* [57] mostraron que estas neuronas de descarga en ráfaga repetitiva (*chattering*) son neuronas piramidales de capas superficiales.

La capacidad de generar ráfagas rítmicas de estas células depende de la interacción de la hiperpolarización y la despolarización que siguen a cada PA. La despolarización que sigue a los PA y que es responsable por las ráfagas, depende de corrientes de sodio y no de calcio. Una propiedad interesante de estas neuronas es que, en ciertas condiciones de activación, pueden cambiar su patrón de descarga a un patrón sin ráfagas, es decir, de descarga regular [58]. Esto sugiere

que ciertos tipos neuronales pueden sufrir ajustes dinámicos de sus propiedades intrínsecas y, en consecuencia, la capacidad de redes locales de generar OR puede someterse a este tipo de control.

Generadores intrínsecos en el tálamo

En el tálamo se han demostrado generadores intrínsecos de OR.

Neuronas talamocorticales (TC)

Registros intracelulares en el tálamo de gato *in vivo* [59] demostraron que un 5% de las neuronas TC muestran OR (25-30 Hz) durante la inyección de pequeños pulsos de corriente despolarizadores, que son subumbrales para la generación de PA. Sin embargo, con inyección de corriente de más larga amplitud, durante registro intracelular en rodajas TC de cobayo *in vitro* [60], se mostró que por encima de -45 mV prácticamente todas las neuronas TC generan OR del PM. Estas oscilaciones son dependientes de calcio y se generan por activación de canales P/Q en las dendritas, como se pudo demostrar con registros ópticos de fluorescencia de calcio en neurona TC aislada. Las OR dendríticas de las neuronas TC se pueden poner a cero fácilmente con pequeños pulsos hiperpolarizantes, hecho que tiene implicaciones funcionales importantes, ya que la mayoría de las entradas a las células TC son en las dendritas, donde confluyen aferencias excitadoras corticales con inhibitorias del núcleo RE. Por lo tanto, existe la posibilidad de que entradas oscilatorias de corteza y del núcleo RE se combinen con el fin de hacer temporalmente selectiva la función de relevo (*relay*) del tálamo dorsal.

Neuronas TC del núcleo centrolateral (CL)

En la porción dorsolateral del núcleo CL, uno de los núcleos intralaminares, se encuentra un tipo especial de célula TC que, además de poseer un soma notablemente más grande que la mayoría de las células talámicas, es capaz de descargar ráfagas de PA de hasta 1.000 Hz de frecuencia. Esta propiedad deriva del hecho de que los PA en estas células son extremadamente cortos (~0,6 ms) y no poseen hiperpolarización pospotencial. Solamente las células de Renshaw en la médula espinal son capaces de tan altas frecuencias de disparo en el cerebro de mamíferos [61]. Estas células se observaron inicialmente en registros extracelulares en el tálamo de gato crónico no anestesiado [62]. En esta preparación se describió, no sólo su alta frecuencia de descarga durante las ráfagas, sino, además, el hecho único de que estas neuronas descargan ráfagas también durante el estado de vigilia, en el cual todas las demás células TC descargan espigas sencillas. Las ráfagas durante la vigilia son cortas (dobletes o tripletes de espigas) y se repiten a una frecuencia de 20-70 Hz.

Posteriormente, en registros intracelulares *in vivo* [63] se mostró que la descarga de dobletes de alta frecuencia durante la despolarización es una propiedad intrínseca de estas células, ya que se puede generar en fase con la inyección de pulsos de corriente despolarizadora. Asimismo, se vio que no depende de corrientes de calcio de bajo umbral, como durante la hiperpolarización, ya que estas corrientes no pueden sostener frecuencias por encima de 10 Hz, dado su período refractario. Un hecho muy interesante que debe tenerse en cuenta es que las células del núcleo CL muestran, en registros intracelulares *in vivo*, potenciales sinápticos de gran amplitud (hasta 10-15 mV) a 20-40 Hz, probablemente de origen cortical. Dada la proyección relativamente difusa del núcleo CL a la CC, estas células son candidatas ideales para generar OR en amplias zonas de la corteza. De hecho, se ha podido demostrar con registros de potencial de campo en gato, que el núcleo CL se sincroniza durante la aparición de OR espontáneas, con amplias áreas de corteza, sobre todo corteza asociativa (áreas 5 y 7 de Brodman) [16].

Neuronas del núcleo reticular del tálamo (RE)

Registros extra e intracelulares en el núcleo reticular del tálamo en rata anestesiada con uretano [64] mostraron que hasta un 34% de neuronas RE descargan, de forma regular (*clock-like*), entre 25 y 60 Hz. Sin embargo, la descarga rítmica no se sincronizaba entre pares de neuronas registradas simultáneamente. Los registros intracelulares de estas neuronas mostraron que la rítmicidad de disparo no se debe a la entrada sináptica, sino que depende de oscilaciones intrínsecas voltaje dependientes del PM. En otro estudio [65], en el que se tomaron registros intracelulares en el sector rostral lateral del núcleo RE de gato, se mostró que una población de alrededor del 10% de neuronas no generan ráfagas de PA en ningún caso, es decir, ni durante inyección de corriente ni durante los husos de sueño. Esta población, a la que se llamó neuronas RE de tipo II, tienen una fuerte tendencia a disparar rítmicamente entre 20 y 60 Hz cuando son des-polarizadas. Dado el papel crítico que ocupa el núcleo RE en el CTC, la presencia de OR intrínsecas sugiere que este núcleo puede desempeñar un papel muy importante en la sincronización de esta actividad. Esta hipótesis la apoyan registros intracelulares en neuronas TC *in vivo* [16,64], que muestran PSI rítmicos a frecuencias de alrededor de 40 Hz. Sin embargo, para que las neuronas RE desempeñen un papel funcional importante, hay que suponer que existen mecanismos todavía desconocidos que producen su sincronización durante tareas que requieran OR sincronizadas en el CTC.

Generadores de circuito

Entre muchos mecanismos posibles de generar OR, dos son de gran relevancia en circuitos corticales y talámicos (Fig. 2).

Inhibición recíproca

Este mecanismo se basa en la interacción entre neuronas excitadoras e inhibitorias locales, unidas por conexiones recíprocas. PA disparados por las neuronas excitadoras generan PSE supraumbrales en las neuronas inhibitorias, lo que, a su vez, genera PSI de reentrada en las neuronas excitadoras y suprime su actividad de forma transitoria. Frente a una activación sostenida de la red neuronal, la neurona excitadora volverá a disparar al terminarse el PSI y reanuda el ciclo. La activación de la red que inicia y mantiene las oscilaciones debe ser suficientemente grande para hacer disparar las neuronas excitadoras a la salida de los PSI; pero no demasiado grande, ya que solamente los PSE generados por las neuronas excitadoras deben hacer disparar a las neuronas inhibitorias. Durante la oscilación, las neuronas inhibitorias disparan obligatoriamente después de las neuronas excitadoras, pero los retrasos sinápticos deben ser muy breves (6 ms en bulbo olfatorio [4], por ejemplo), para que la oscilación sea estable. La frecuencia de la oscilación así generada depende, sobre todo, de la pendiente del PM de la neurona excitadora a la salida del PSI –aunque también depende, en menor medida, de los retrasos sinápticos entre los dos grupos neuronales–. Esto, a su vez, se determina por tres factores: 1. Propiedades intrínsecas de la neurona (p. ej., la presencia de corrientes de potasio transitorias, I_A , o de sodio persistentes, I_{Nap}); 2. La constante de tiempo del PSI, y 3. La amplitud de la excitación sostenida que activa la red. Dado que los PSI de tipo GABA_A duran alrededor de 20-30 ms, la frecuencia resultante de esta interacción es de 30-50 Hz. Esta clase de mecanismo se ha demostrado en el bulbo y en la corteza olfatoria, y se ha propuesto como uno de los mecanismos que generan OR en la corteza.

En el caso de la CC, las neuronas excitadoras son, sobre todo, las neuronas piramidales y también las neuronas estrelladas espinosas de la capa 4. Las neuronas inhibitorias pueden ser cualquiera de las múltiples clases descritas [66-69]. En el caso del tálamo, las

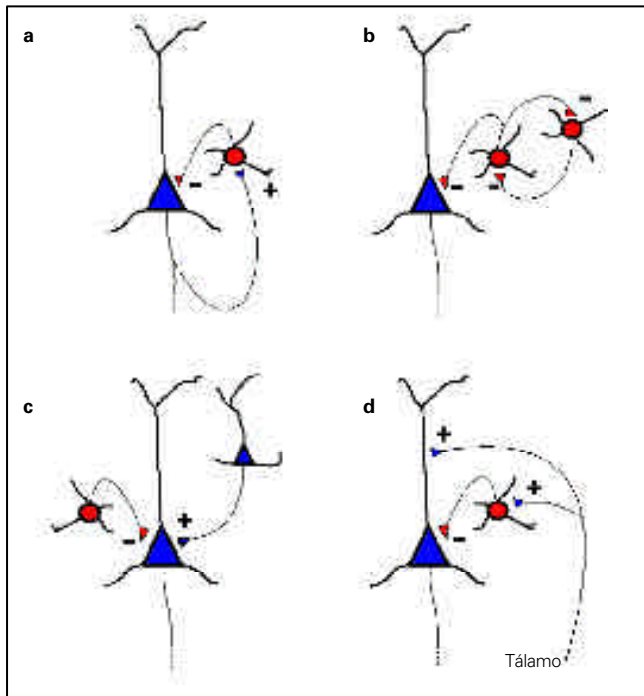


Figura 2. Posibles mecanismos de generación de las oscilaciones rápidas (OR). Los mecanismos se representan de manera que generen OR en una neurona piramidal. Aunque se representan células piramidales e interneuronas corticales, estos mismos mecanismos existen en el tálamo. a) Inhibición recurrente; b) Inhibición mutua: la neurona piramidal se sincroniza por medio de PSI; c) Oscilaciones intrínsecas: la neurona piramidal está dominada por PSE de piramidales superficiales que descargan ráfagas repetitivas rápidas, o por PSI de interneuronas de capa 4, o muestra oscilaciones intrínsecas; d) Subcortical: las OR se median en parte por entradas sinápticas del tálamo.

neuronas excitadoras son las neuronas TC y las neuronas inhibitoras son las neuronas RE o las interneuronas del tálamo dorsal.

Inhibición mutua

Este mecanismo se basa en la interacción, menos intuitiva, de poblaciones de neuronas inhibitoras conectadas de forma recíproca. Este tipo de mecanismo se propuso inicialmente para la generación de husos de sueño en el tálamo [70,71]. Cuando poblaciones de neuronas inhibitoras se activan de forma tónica, éstas tienden a entrenarse unas a otras rítmicamente. En realidad, este mecanismo es muy similar al anterior; la diferencia está en que la entrada activadora que hace disparar a las interneuronas es tónica y no rítmica. Son los PSI generados por las interneuronas vecinas los que determinan la aparición de un patrón rítmico en la actividad. Este tipo de mecanismo se ha demostrado en rodajas de hipocampo y CC [72,73], en presencia de bloqueadores de receptores glutamatérgicos ionotrópicos. En este caso, la excitación proviene de la activación de receptores metabotrópicos y, por lo tanto, no depende de entradas excitadoras rítmicas.

ACTIVIDAD NO OSCILATORIA

Los dos mecanismos de circuito discutidos anteriormente no son exclusivos; al contrario, estudios de modelos computacionales

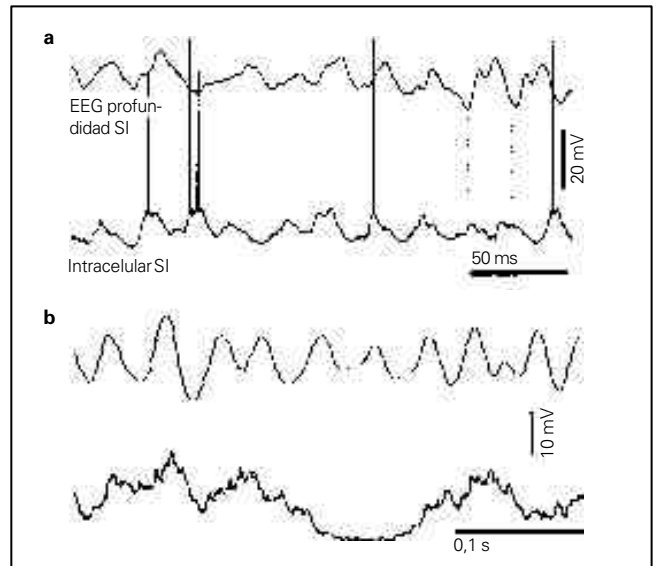


Figura 3. Solamente oscila una subpoblación de neuronas corticales. a) Registro intracelular en corteza somatosensorial (SI), que muestra una relación clara con el EEG de profundidad registrado en la vecindad de la célula; b) Registro intracelular en la misma columna, pero 0,4 mm más profundo, que no muestra ninguna actividad oscilatoria.

sugieren que la presencia de ambos estabiliza y refuerza la red neuronal. En realidad, todos estos mecanismos, intrínsecos y de red, coexisten y probablemente desempeñan distintos papeles en diferentes momentos durante la activación de CTC. Además, las OR ocurren simultáneamente con actividad neuronal no oscilatoria, y forman, por lo tanto, sólo parte de los tipos de respuesta neuronal a estímulos (Fig. 3). La coexistencia de regímenes oscilatorios y no oscilatorios es un hecho robusto y se distribuye en la corteza y en el tálamo. Células que oscilan de forma regular y en fase con la presentación de estímulos coexisten con células que en ninguna circunstancia muestran oscilaciones. No se ha podido asociar propiedad alguna de circuito a cada uno de estos comportamientos celulares. El hecho fundamental es que ambos regímenes de actividad existen, lado a lado, en una misma columna cortical.

Existen estudios en los que se afirma que la actividad oscilatoria no desempeña papel alguno en el procesamiento de información [74] o que ni siquiera existe [75]. Lógicamente, como ocurre con aquellos otros estudios en los que todo el procesamiento de información depende de oscilaciones, la verdad resultará en algún término medio todavía insospechado. El significado funcional de las OR no se ha demostrado todavía y será ciertamente mucho más complejo que las hipótesis que se han revisado aquí.

CONCLUSIONES

Es crítico entender por qué coexisten oscilaciones robustas con respuestas neuronales no oscilatorias. Comprender los mecanismos de generación de las OR es un primer paso importante para entender sus funciones y su posible papel en procesos tan variados como el procesamiento de información sensorial primaria y la generación de la conciencia [76].

BIBLIOGRAFÍA

- Gray CM. Synchronous oscillations in neuronal systems: mechanisms and functions. *J Comput Neurosci* 1994; 1: 11-38.
- Traub RD, Spruston N, Soltesz I, Konnerth A, Whittington MA, Jefferys GR. Gamma-frequency oscillations: a neuronal population phenomenon, regulated by synaptic and intrinsic cellular processes, and inducing synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 563-75.
- Bouyer JJ, Montaron MF, Rougeul A. Fast fronto-parietal rhythms during combined focused attentive behaviour and immobility in cat: cortical

- and thalamic localizations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1981; 51: 244-52.
4. Freeman WJ, van Dijk BW. Spatial patterns of visual cortical fast EEG during conditioned reflex in a rhesus monkey. *Brain Res* 1987; 422: 267-76.
 5. Murthy VN, Fetz EE. Coherent 25- to 35-Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 5670-4.
 6. Desmedt JE, Tomberg C. Transient phase-locking of 40 Hz electrical oscillations in prefrontal and parietal human cortex reflects the process of conscious somatic perception. *Neurosci Lett* 1994; 168: 126-9.
 7. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, et al. Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern* 1988; 60: 121-30.
 8. Gray CM, König P, Engel AK, Singer W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 1989; 338: 334-7.
 9. Jagadeesh B, Gray CM, Ferster D. Visually evoked oscillations of membrane potential in cells of cat visual cortex. *Science* 1992; 257: 552-4.
 10. Llinas R, Ribary U. Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 2078-81.
 11. Pantev C, Makeig S, Hoke M, Galambos R, Hampson S, Gallen C. Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 8996-9000.
 12. Traub RD, Whittington MA, Buhl EH, Jefferys JG, Faulkner HJ. On the mechanism of the gamma/beta frequency shift in neuronal oscillations induced in rat hippocampal slices by tetanic stimulation. *J Neurosci* 1999; 19: 1088-105.
 13. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993; 262: 679-85.
 14. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949; 1: 455-73.
 15. Steriade M, Amzica F, Contreras D. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous cortical rhythms during brain activation. *J Neurosci* 1996; 16: 392-417.
 16. Steriade M, Contreras D, Amzica F, Timofeev I. Synchronization of fast (30-40 Hz) spontaneous oscillations in intrathalamic and thalamocortical networks. *J Neurosci* 1996; 16: 2788-808.
 17. Eeckman FH, Freeman WJ. Correlations between unit firing and EEG in the rat olfactory system. *Brain Res* 1990; 528: 238-44.
 18. Engel AK, König P, Singer W. Direct physiological evidence for scene segmentation by temporal coding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 9136-40.
 19. Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 1995; 18: 555-86.
 20. Barth DS, MacDonald KD. Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex. *Nature* 1996; 383: 78-81.
 21. Brosch M, Budinger E, Scheich H. Stimulus-related gamma oscillations in primate auditory cortex. *J Neurophysiol* 2002; 87: 2715-25.
 22. MacDonald KD, Barth DS. High frequency (gamma-band) oscillating potentials in rat somatosensory and auditory cortex. *Brain Res* 1995; 694: 1-12.
 23. Bouyer JJ, Montaron MF, Vahnee JM, Albert MP, Rougeul A. Anatomical localization of cortical beta rhythms in cat. *Neuroscience* 1987; 22: 863-9.
 24. Rougeul A, Bouyer JJ, Dedet L, Debray O. Fast somato-parietal rhythms during combined food attention and immobility in baboon and squirrel monkey. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 46: 310-9.
 25. Buzsáki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb Cortex* 1996; 6: 81-92.
 26. Joliot M, Ribary U, Llinas R. Human oscillatory brain activity near 40 Hz coexists with cognitive temporal binding. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 11748-51.
 27. Llinas RR, Ribary U. Temporal conjunction in thalamocortical transactions. *Adv Neurol* 1998; 77: 95-102.
 28. Ribary U, Ioannides AA, Singh KD, Hasson R, Bolton JP, Lado F, et al. Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 11037-41.
 29. Llinas RR, Ribary U, Jeanmonod D, Kronberg E, Mitra PP. Thalamocortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 15222-7.
 30. Von der Malsburg C, Schneider W. A neural cocktail-party processor. *Biol Cybern* 1986; 54: 29-40.
 31. Engel AK, König P, Kreiter AK, Singer W. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science* 1991; 252: 1177-9.
 32. Verschure PF, König P. On the role of biophysical properties of cortical neurons in binding and segmentation of visual scenes. *Neural Comput* 1999; 11: 1113-38.
 33. Hubel DH, Wiesel TN. Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1977; 198: 1-59.
 34. Zeki SM. Uniformity and diversity of structure and function in rhesus monkey prestriate visual cortex. *J Physiol* 1978; 277: 273-90.
 35. Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 704-16.
 36. Singer W, Gray C, Engel A, König P, Artola A, Brocher S. Formation of cortical cell assemblies. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990; 55: 939-52.
 37. Hopfield JJ. Pattern recognition computation using action potential timing for stimulus representation. *Nature* 1995; 376: 33-6.
 38. Barrio LC, Buno W. Dynamic analysis of sensory-inhibitory interactions in crayfish stretch receptor neurons. *J Neurophysiol* 1990; 63: 1508-19.
 39. Lytton WW, Sejnowski TJ. Simulations of cortical pyramidal neurons synchronized by inhibitory interneurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 1059-79.
 40. Segundo JP, Vibert JF, Stiber M, Hannon S. Periodically modulated inhibition and its postsynaptic consequences-I. General features. Influence of modulation frequency. *Neuroscience* 1995; 68: 657-92.
 41. Contreras D, Durmuller N, Steriade M. Plateau potentials in cat neocortical association cells in vivo: synaptic control of dendritic excitability. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 2588-95.
 42. Llinas RR. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988; 242: 1654-64.
 43. Traub RD, Llinas R. Hippocampal pyramidal cells: significance of dendritic ionic conductances for neuronal function and epileptogenesis. *J Neurophysiol* 1979; 42: 476-96.
 44. Yuste R, Gutnick MJ, Saar D, Delaney KR, Tank DW. Ca^{2+} accumulations in dendrites of neocortical pyramidal neurons: an apical band and evidence for two functional compartments. *Neuron* 1994; 13: 23-43.
 45. Steriade M, Hobson J. Neuronal activity during the sleep-waking cycle. *Prog Neurobiol* 1976; 6: 155-376.
 46. Yen CT, Conley M, Hendry SH, Jones EG. The morphology of physiologically identified GABAergic neurons in the somatic sensory part of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J Neurosci* 1985; 5: 2254-68.
 47. Ramon y Cajal S. *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. Madrid: Moya; 1904.
 48. Jones EG. *The Thalamus*. New York: Plenum Press; 1985.
 49. Llinas RR, Grace AA, Yarom Y. In vitro neurons in mammalian cortical layer 4 exhibit intrinsic oscillatory activity in the 10- to 50-Hz frequency range. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 897-901.
 50. Núñez A, Amzica F, Steriade M. Electrophysiology of cat association cortical cells in vivo: intrinsic properties and synaptic responses. *J Neurophysiol* 1993; 70: 418-30.
 51. Connors BW, Gutnick MJ, Prince DA. Electrophysiological properties of neocortical neurons in vitro. *J Neurophysiol* 1982; 48: 1302-20.
 52. McCormick DA, Connors BW, Lighthall JW, Prince DA. Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurophysiol* 1985; 54: 782-806.
 53. Núñez A, Amzica F, Steriade M. Voltage-dependent fast (20-40 Hz) oscillations in long-axonated neocortical neurons [letter]. *Neuroscience* 1992; 51: 7-10.
 54. Engel AK, Kreiter AK, König P, Singer W. Synchronization of oscillatory neuronal responses between striate and extrastriate visual cortical areas of the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 6048-52.
 55. Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 1698-702.
 56. Gray CM, McCormick DA. Chattering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex [see comments]. *Science* 1996; 274: 109-13.
 57. Brumberg JC, Nowak LG, McCormick DA. Ionic mechanisms underlying repetitive high-frequency burst firing in supragranular cortical neurons. *J Neurosci* 2000; 20: 4829-43.
 58. Steriade M. Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol* 2001; 86: 1-39.
 59. Steriade M, Dossi RC, Pare D, Oakson G. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 4396-400.
 60. Pedroarena C, Llinas R. Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 724-8.
 61. Traub RD. Repetitive firing of Renshaw spinal interneurons. *Biol Cybern* 1977; 27: 71-6.
 62. Glenn LL, Steriade M. Discharge rate and excitability of cortically projecting intralaminar thalamic neurons during waking and sleep states. *J Neurosci* 1982; 2: 1387-404.
 63. Steriade M, Curro-Dossi R, Contreras D. Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (approximately 40 Hz) spike-bursts at approximately 1,000 Hz during waking and rapid eye movement sleep. *Neuroscience* 1993; 56: 1-9.
 64. Pinaut D, Deschenes M. Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience* 1992; 51: 245-58.
 65. Contreras D, Curro-Dossi R, Steriade M. Bursting and tonic discharges in two classes of reticular thalamic neurons. *J Neurophysiol* 1992; 68: 973-7.
 66. Angulo MC, Rossier J, Audinat E. Postsynaptic glutamate receptors and integrative properties of fast-spiking interneurons in the rat neocortex. *J Neurophysiol* 1999; 82: 1295-302.
 67. De Felipe J. Types of neurons, synaptic connections and chemical characteristics of cells immunoreactive for calbindin-D28K, parvalbumin and calretinin in the neocortex. *J Chem Neuroanat* 1997; 14: 1-19.

68. Gupta A, Wang Y, Markram H. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex. *Science* 2000; 287: 273-8.
69. Kawaguchi Y, Kubota Y. Correlation of physiological subgroupings of nonpyramidal cells with parvalbumin-and calbindinD28k-immunoreactive neurons in layer V of rat frontal cortex. *J Neurophysiol* 1993; 70: 387-96.
70. Destexhe A, Contreras D, Sejnowski TJ, Steriade M. A model of spindle rhythmicity in the isolated thalamic reticular nucleus. *J Neurophysiol* 1994; 72: 803-18.
71. Wang XJ, Rinzel J. Spindle rhythmicity in the reticularis thalami nucleus: synchronization among mutually inhibitory neurons. *Neuroscience* 1993; 53: 899-904.
72. Traub RD, Whittington MA, Stanford IM, Jefferys JG. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature* 1996; 383: 621-4.
73. Whittington MA, Traub RD, Jefferys JG. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature* 1995; 373: 612-5.
74. Ghose GM, Freeman RD. Oscillatory discharge in the visual system: does it have a functional role? *J Neurophysiol* 1992; 68: 1558-74.
75. Usrey WM, Reid RC. Synchronous activity in the visual system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 435-56.
76. Llinas R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. The neuronal basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353: 1841-9.

MECANISMOS DE GENERACIÓN DE OSCILACIONES RÁPIDAS (20-80 Hz) EN CIRCUITOS TALAMOCORTICALES

Resumen. *Objetivo.* En el presente trabajo se revisan las evidencias de un posible papel funcional, así como los mecanismos de generación, de las oscilaciones rápidas-OR- (20-80 Hz) en circuitos talamocorticales. *Desarrollo.* Las OR aparecen en el electroencefalograma de forma transitoria, durante comportamientos que requieren un aumento del nivel de atención o durante la respuesta a estímulos sensoriales óptimos en animales y en humanos. Las OR aparecen, además, espontáneamente durante estados activados (vigilia y sueño paradójico) y durante la fase despolarizada de la oscilación lenta que caracteriza la anestesia y el sueño a ondas lentas. Las OR se generan en circuitos talámicos y corticales, ya sea como resultado de la actividad marcapaso de algunos tipos celulares o como resultado de la interacción sináptica entre neuronas excitadoras e inhibitoras. La sincronización de las OR se ha propuesto como una posible solución al problema de la integración de la información entre distintas áreas del cerebro. La formación de asambleas neuronales que contienen conjuntos específicos de neuronas que oscilan juntas sería el código que representa las entradas sensoriales, y serviría también para coordinar la información sensorial con actividad motora. Sin embargo, neuronas que oscilan coexisten con otras que no oscilan. *Conclusiones.* Un paso crítico para entender el procesamiento de información por el cerebro es entender las reglas que rigen la coexistencia de regímenes oscilatorios con regímenes no oscilatorios. Como primer paso para contestar a esa pregunta y poder entender el posible papel de las OR en la función cerebral se necesita entender sus mecanismos de generación. [REV NEUROL 2002; 35: 135-41]

Palabras clave. Integración. Intracelular. In vivo. Percepción. Ritmos. Visión.

MECANISMOS DE GERAÇÃO DE OSCILAÇÕES RÁPIDAS (20-80 Hz) NOS CIRCUITOS TALAMO-CORTICAIS

Resumo. *Objetivo.* No presente trabalho são revistas as evidências de um possível papel funcional, assim como os mecanismos de geração, das oscilações rápidas-OR- (20-80 Hz) nos circuitos talamo-corticais. *Desenvolvimento.* As OR aparecem no electroencefalograma de forma transitória, durante comportamentos que requerem um aumento do nível de atenção ou durante a resposta a estímulos sensoriais óptimos em animais e em humanos. As OR aparecem, além disso, espontaneamente durante estados activados (vigília e sono paradoxal) e durante a fase despolarizada da oscilação lenta que caracteriza a anestesia e o sono de ondas lentas. As OR são geradas em circuitos talâmicos e corticais, quer seja como resultado da actividade marca-passo de alguns tipos celulares, ou como resultado da interacção sináptica entre neurónios estimuladores e inibidores. A sincronização das OR foi proposta como uma possível solução ao problema da integração da informação entre áreas distintas do cérebro. A formação de conjuntos neuronais que contêm conjuntos específicos de neurónios que oscilam em conjunto seria o código que representa as entradas sensoriais, e serviria também para coordenar a informação sensorial com actividade motora. No entanto, neurónios que oscilam coexistem com outros que não oscilam. *Conclusões.* Um passo crítico para entender o processamento de informação pelo cérebro é entender as regras que regem a coexistência de regimes oscilatórios com regimes não oscilatórios. Como primeiro passo para contestar essa pergunta e poder entender o possível papel das OR na função cerebral é necessário entender os seus mecanismos de geração. [REV NEUROL 2002; 35: 135-41]

Palavras chave. Integração. Intracelular. In vivo. Percepção. Ritmos. Visão.