

Estudio neurofisiológico de las neuronas del núcleo prepositus hypoglossi que proyectan al motor ocular común en el gato *

J. López-Barneo, J. Ribas y J. M. Delgado-García

Departamento de Fisiología
Facultad de Medicina
Universidad de Sevilla

(Recibido el 24 de julio de 1980)

J. LOPEZ-BARNEO, J. RIBAS and J. M. DELGADO-GARCIA. *A Neurophysiological Study of Prepositus Hypoglossi Neurons Projecting to the Oculomotor Complex In the Cat.* Rev. esp. Fisiol., 37, 413-420. 1981.

The spontaneous and vestibularly induced activity of 19 prepositus hypoglossi neurons antidromically activated by the electrical stimulation of the ipsilateral oculomotor complex has been recorded in awake cats. Spontaneous activity of these neurons was linearly related to horizontal eye position, increasing their firing frequency with positions further to the recording side. Sinusoidal rotation of the animal showed that these neurons were type II. Sensitivity of the neurons to eye velocity was very low. According to present results, it is concluded that prepositus hypoglossi neurons that project to the oculomotor complex are «position-velocity» units. Possible final destinations of prepositus terminals in the oculomotor nucleus are also discussed.

El núcleo prepositus hypoglossi (PH) es una estructura troncoencefálica situada en el suelo del IV ventrículo entre el núcleo del motor ocular externo (MOE) y el núcleo del hipogloso (6). A pesar de los intentos previos para relacionar este núcleo con el sistema motor ocular (9, 13, 15), sólo recientemente se ha podido confirmar dicha relación mediante técnicas morfológicas (10, 16), electrofisiológicas (1, 2) y neurofisiológicas (5, 14).

* Trabajo realizado con ayudas de la Fundación Rodríguez Pascual y de la Comisión Asesora de Investigación.

En la actualidad se sabe que el núcleo PH participa en la génesis y regulación de los movimientos oculares en los planos horizontal, vertical y oblicuo, codificando la posición y/o la velocidad de los ojos (12, 14 y LÓPEZ-BARNEO *et al.*, en preparación). Desde el punto de vista hodológico, también se sabe que el núcleo PH envía y recibe conexiones de prácticamente todas las estructuras troncoencefálicas y cerebelosas implicadas en la función oculomotora (16 y MCCREA, *et al.*, en preparación).

Existe, sin embargo, un aspecto importante de la fisiología del núcleo PH que

aún no ha sido abordado de forma experimental. Si bien se ha registrado en el gato despierto la actividad neuronal del PH en relación con los movimientos oculares (5, 14 y LÓPEZ-BARNEO *et al.*, en preparación), aún no se sabe qué tipo de información oculomotora (posición, velocidad, posición-velocidad, etc.) envía el núcleo PH a cada una de las estructuras troncoencefálicas y cerebelosas sobre las que proyecta. Así pues, se hace necesario estudiar en el animal despierto la actividad espontánea e inducida por estimulación visual y/o vestibular de neuronas del núcleo PH relacionadas con los movimientos oculares, al mismo tiempo que se identifican los elementos neuronales registrados mediante su activación antidrómica desde sus áreas de proyección. En este primer trabajo se estudian en el gato despierto las características neurofisiológicas de neuronas del núcleo PH relacionadas con la oculomoción y que proyectan hacia el núcleo del motor ocular común (MOC).

Material y métodos

Se utilizaron 4 gatos adultos, con pesos comprendidos entre 2-3,3 kg, anestesiados con pentobarbital sódico (35 mg/kg, i.p.), previa inyección de sulfato de atropina (0,2 mg/kg, i.m.). A cada animal se le implantaron 4 electrodos de plata clorurada en el reborde orbitario, para registrar sus movimientos oculares (7), y 3 electrodos de estimulación, uno en el nervio del MOE (lado izq.) a su paso por la base del cerebro y otros dos bilateralmente en la subdivisión del recto interno dentro del complejo del MOC. La correcta localización de los electrodos de estimulación se comprobó mediante la inducción de movimientos monooculares de abducción o adducción en el plano horizontal con la menor intensidad de estimulación posible (7). En el mismo acto quirúrgico se fijaron 3 tornillos de acero, con cemento dental, a la bóveda craneana del ani-

mal, con objeto de poder inmovilizar la cabeza de éste durante las sesiones de registro, las cuales se comenzaron 2 semanas después de la intervención quirúrgica. Para ello se introdujo el animal en una bolsa de lona y se inmovilizó su cabeza con ayuda del sistema de fijación. Las sesiones tuvieron una duración media de 4 horas, realizándose en días alternos. No se les administraron fármacos durante las sesiones.

El registro de la actividad unitaria y de campo se realizó con micropipetas de vidrio de 2-3 M Ω de impedancia, llenas de ClNa 1,5 M. La actividad neuronal y el electrooculograma del animal se grabaron en una cinta magnética Hewlett-Packard de 4 canales. Como estimulación vestibular se utilizó la rotación sinusoidal ($\pm 15^\circ$) de la mesa de registro. Los detalles de la identificación antidrómica de las neuronas registradas han sido publicados en otra parte (7).

En aquellos puntos donde se registró alguna actividad neuronal de interés se produjeron pequeñas lesiones electrolíticas mediante el paso de corriente continua (100 μ A) durante 5 min. En algunos casos se inyectó azul cielo pontamina a través de la misma pipeta de registro, pasando una corriente continua negativa (20 μ A) durante 2 min.

Una vez concluidas las sesiones de registro cada animal se perfundió con suero salino y formol al 10%. El tronco del encéfalo se cortó en rodajas de 50 μ de espesor en un microtomo de congelación. Los cortes se tñieron con cresil violeta o rojo neutro con objeto de localizar las zonas de estimulación y los puntos marcados mediante electrolisis o electroforesis.

Resultados

Localización del núcleo PH. En cada animal se comenzó localizando en primer lugar el núcleo del MOE mediante el registro del potencial de campo antidrómico

co producido en sus confines anatómicos por la estimulación de su nervio periférico (7). Seguidamente, se desplazó el microelectrodo hacia atrás en pasos sucesivos de 250μ , hasta una distancia de 4 mm posterior al centro electrofisiológico del MOE.

El potencial de campo producido en los límites del PH por la estimulación del MOC consistió en una onda positiva-negativa de corta latencia (0,2-0,3 ms), seguida de otra onda igualmente positiva-negativa de mayor latencia (0,4-0,6 ms). La amplitud de la primera onda positiva-negativa creció cuando el electrodo se desplazó medialmente hacia el fascículo longitudinal medial (FLM), mientras que la amplitud de la segunda onda aumentó al penetrar el microelectrodo en la formación reticular subyacente al núcleo PH. Los campos descritos fueron similares por estimulación del MOC homo y contralateral.

Identificación antidrómica de neuronas del núcleo PH. La activación antidrómica de elementos neuronales del PH por estimulación de sus proyecciones al MOC se obtuvo con latencias que oscilaron entre 0,4 y 0,9 ms (fig. 1). Sólo se aceptaron como activadas antidrómicamente aque-

llas neuronas que no modificaron su latencia de activación por la estimulación repetida (fig. 1 C).

De un total de 180 neuronas registradas en el PH y relacionadas con los movimientos oculares, sólo 19 se activaron antidrómicamente, todas por estimulación del MOC homolateral. La localización de las neuronas activadas antidrómicamente se indica en la figura 2. Un mayor número de neuronas, 42, se activó ortodrómicamente desde el MOC homolateral, contralateral o desde ambos. La latencia de activación ortodrómica fue, obviamente, variable, indicando la naturaleza mono o bisináptica (latencias de 1-2 ms) o polisináptica (latencias superiores a los 2 ms) de la activación. Sólo se estudiaron en detalle las características neurofisiológicas de las neuronas activadas antidrómicamente.

Actividad espontánea de las neuronas del PH activadas antidrómicamente desde el MOC. En la figura 3 se muestra un ejemplo de la actividad espontánea de una neurona del PH identificada por su activación antidrómica desde el MOC homolateral. Como puede observarse, la actividad de la neurona se modificó con las distintas posiciones de los ojos en el pla-

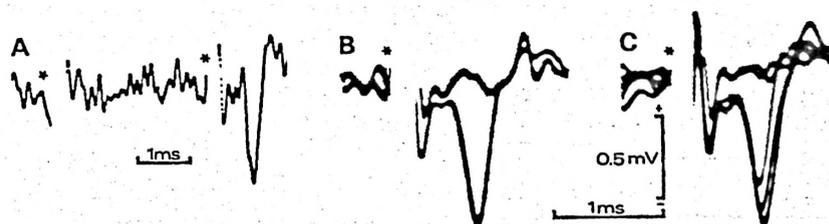


Fig. 1. *Identificación antidrómica de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi.* A: Efectos de la estimulación del núcleo del motor ocular común (MOC) contralateral (estrella) y homolateral (asterisco). Nótese que la estimulación del MOC homolateral produce la activación antidrómica de una neurona con una corta latencia. B: Detalle de la estimulación del MOC homolateral; el registro corresponde a la misma neurona mostrada en A; la estimulación umbral produce la actividad todo o nada de la neurona. C: La misma neurona que en A y B. La estimulación repetida en el núcleo del MOC homolateral produce la activación todo o nada de la neurona sin que varíe su latencia, indicando así el carácter antidrómico de la activación.

no horizontal, aumentando su frecuencia de potenciales de acción (PA) conforme los ojos se situaron más a la izquierda.

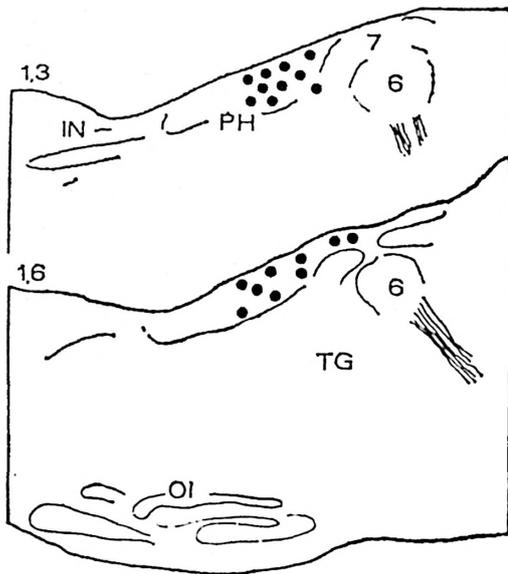


Fig. 2. Localización de las neuronas del núcleo prepositus hipoglossi (PH) activadas desde el motor ocular común homolateral.

Los puntos representan la localización de las neuronas activadas antidrómicamente. Abreviaturas: 7: rodilla del facial; 6: núcleo del motor ocular externo; TG: área tegmental giganteocelular; OI: oliva inferior; IN: núcleo intercalatus de Staderini; 1,3 y 1,6: distancias en mm de la línea media.

La frecuencia de PA según la posición de los ojos en la órbita fue para esta neurona de 4,6 PA/grado.

Esta característica de presentar una sensibilidad alta a la posición del ojo en la órbita fue común a todas las neuronas activadas antidrómicamente desde el MOC homolateral. El rango de sensibilidad a los cambios de posición de los ojos osciló entre 2-7 PA/grado. En posiciones extremas del ojo en la órbita estas neuronas llegaron bien a permanecer silentes (posiciones extremas a la derecha) o bien a alcanzar frecuencias de hasta 160 PA/s (posiciones extremas a la izquierda).

La frecuencia de PA de la neurona aumentó durante movimientos sacádicos en la dirección de activación, es decir, hacia la izquierda, llegando a valores superiores a los correspondientes a la nueva posición alcanzada (fig. 3). Estos brotes de PA durante los movimientos sacádicos no fueron, sin embargo, muy acusados, sobre todo comparados con los producidos en otras neuronas del núcleo PH extremadamente sensibles a la velocidad de los ojos (no ilustrado). La sensibilidad de las neuronas del PH activadas antidrómicamente desde el MOC a la velocidad de los ojos fue inferior a 0,5 (PA/grado)/(grado/s), la cual es pequeña si se compara con las otras neuronas del PH ya mencionadas, que no se activaron antidrómicamente

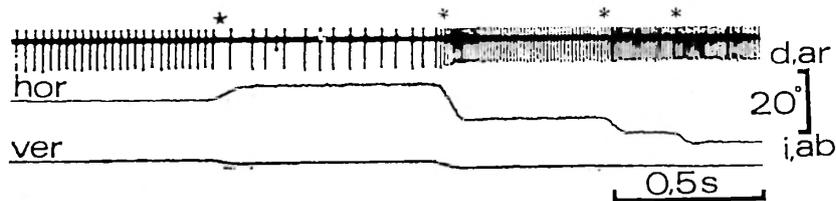


Fig. 3. Actividad de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi durante movimientos oculares espontáneos.

Nótese la relación existente entre las distintas posiciones de los ojos en la órbita (plano horizontal: hor) y la frecuencia de potenciales de acción de la neurona. Los asteriscos indican tres movimientos sacádicos sucesivos en la dirección de activación, es decir, hacia la izq. (i), mientras que a estrella indica un movimiento sacádico en la dirección de inhibición, es decir, hacia la dcha. (d). Nótese también la falta de relación con los movimientos oculares verticales. Abreviaturas: ar, arriba; ab, abajo. Calibración de los movimientos oculares en grados de arco.

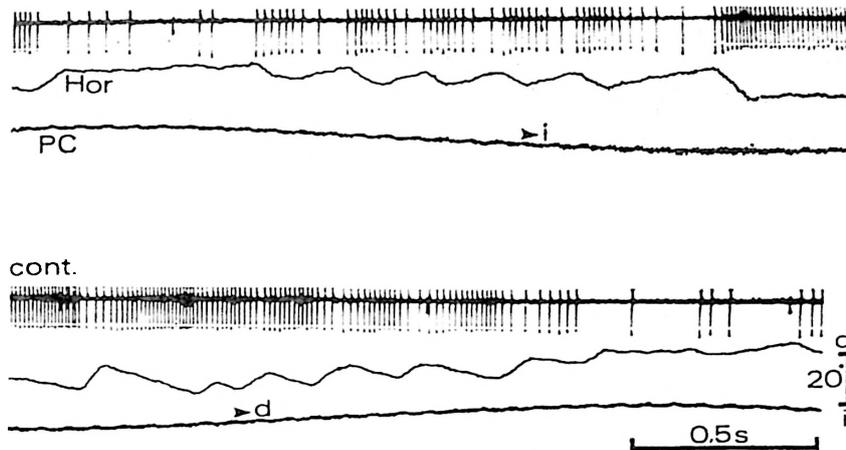


Fig. 4. Actividad de una neurona del núcleo prepositus hipoglossi durante la rotación sinusoidal ($\pm 15^\circ$) del animal.

Nótese cómo la actividad de la neurona aumenta conforme el ojo se desplaza hacia la izq. (i) o bien cuando se realizan movimientos sacádicos en dicha dirección. Del mismo modo, la actividad de la neurona disminuye al desplazarse el ojo lentamente a la dcha. (d) o bien durante movimientos sacádicos en dicha dirección. Abreviaturas: Hor, movimientos oculares en el plano horizontal; PC, posición de la cabeza.

desde el MOC, cuya sensibilidad a la velocidad de los ojos alcanzó hasta 7 (PA/grado)/(grado/s).

Efectos de la estimulación vestibular.
En la figura 4 se muestra un ejemplo de la actividad típica de las neuronas del PH activadas antidrómicamente desde el MOC homolateral, durante la estimulación sinusoidal de los canales semicirculares horizontales. Como puede apreciarse, dichas neuronas respondieron con un aumento de actividad conforme la cabeza se desplazó a la derecha. Por tanto, las neuronas del PH que proyectan al MOC homolateral pueden considerarse como de tipo II, de acuerdo con la terminología de DUENSING y SCHAEFFER (8). Es importante señalar que durante movimientos sacádicos en la dirección de activación (a la izquierdas de estas neuronas produjeron un brote de PA no muy intenso [ver más arriba]) que, a veces, no precedió en su inicio al comienzo del movimiento ocular. Por el contrario, siempre se observó

una clara inhibición cuando se produjeron movimientos sacádicos en la dirección de inhibición, es decir, hacia la derecha (fig. 4).

Discusión

El aspecto más importante de los resultados obtenidos en los experimentos aquí descritos es que las neuronas del núcleo PH que proyectan al núcleo del MOC están relacionadas con los movimientos oculares. Dichas neuronas son de tipo II (8), activándose por los movimientos de los ojos hacia el lado homolateral. Con relación a la información oculomotora que poseen, dichas neuronas corresponden al grupo que codifica la posición y, en menor grado, la velocidad de los ojos, o sea, neuronas «posición-velocidad» (LÓPEZ-BARNEO *et al.*, en preparación).

Todas las neuronas activadas desde el núcleo del MOC presentaron el patrón de respuesta arriba indicado. Esto hace pensar que los diversos grupos neuronales

que forman el PH proyectan selectivamente a las distintas estructuras troncoencefálicas y/o cerebelosas implicadas en la función oculomotora, enviando una información específica a cada una de ellas (posición y/o velocidad de los ojos). Si estas diferencias se corresponden con diferentes características morfo- y electrofisiológicas a nivel neuronal es una hipótesis sugerente (16).

Por otra parte, todas las neuronas del PH activadas antidrómicamente desde el MOC lo fueron desde el lado homolateral. El posible destino de estas proyecciones neuronales dentro del MOC podría ser bien la subdivisión del recto interno o bien los distintos subgrupos de motoneuronas que, dentro del MOC, intervienen en los movimientos oculares verticales y oblicuos.

A favor de que la proyección del núcleo PH termina sobre las motoneuronas del recto interno está el hecho de que la inyección de aminoácidos marcados en el núcleo PH marcó numerosas terminaciones axónicas dentro de dicha subdivisión del MOC (16 y McCREA *et al.*, en preparación). Además, se ha descrito que las motoneuronas del recto interno reciben proyecciones monosinápticas de neuronas del núcleo PH (4). Sin embargo, parece contradictoria la información que las neuronas del PH envían sobre las motoneuronas del recto interno, ya que al ser de tipo II (8) es precisamente la actividad opuesta a la que deberían recibir dichas motoneuronas, puesto que éstas deben inhibirse cuando se activan las motoneuronas del recto externo, su antagonista, también del tipo II (7, 8, 11). En cualquier caso, la eficacia sináptica de esta proyección PH-MOC puede ser pequeña (7) y/o actuar preferentemente sobre dendritas distales de las motoneuronas del recto interno, atenuando por tanto sus efectos despolarizadores. Esta acción, que se podría considerar más bien como moduladora, contribuiría a compensar los intensos efectos inhibidores presentes en las

motoneuronas del recto interno, especialmente durante movimientos sacádicos en la dirección de inhibición (11, 12).

Otra posibilidad es que la proyección de las neuronas del PH se realice sobre las motoneuronas del MOC relacionadas con los movimientos oculares en los planos vertical y oblicuo (3). De este modo, las motoneuronas verticales recibirían información de la actividad existente a nivel del sistema motor ocular horizontal.

Una última posibilidad es que estas neuronas del núcleo PH no proyecten a ninguna motoneurona del MOC y que la activación antidrómica se deba a propagación del estímulo a estructuras o vías colindantes (FLM, tubérculo cuadrigémino superior, etc.). En contra de esta posibilidad se pueden mencionar los siguientes factores: *a*) la perfecta delimitación de los efectos motores inducidos por la estimulación eléctrica del MOC, normalmente reducidos a la producción de movimientos de adducción del ojo homolateral; *b*) las pequeñas corrientes utilizadas (1-3 V, con electrodos de 10-15 K Ω de impedancia); y *c*) la no propagación de efectos por estimulación del MOC del lado contralateral, a pesar de que la distancia entre ambos electrodos osciló entre 2 y 2,2 mm y a que el electrodo contralateral fue siempre capaz de activar antidrómicamente interneuronas internucleares situadas en el MOE contralateral (7). Todas estas razones hacen pensar que los efectos de la estimulación se restringieron a los límites del MOC.

El método de localización e identificación neurofisiológica del núcleo PH parece el más adecuado para facilitar la posterior identificación antidrómica de sus neuronas (7). En la actualidad se acepta que la primera onda positiva-negativa producida en el PH por estimulación del MOC corresponde a la despolarización ortodrómica de axones en el FLM contiguo al PH, mientras que la segunda onda positiva-negativa corresponde a la despolarización antidrómica de somas neurona-

les situados en el núcleo del PH e inmediatamente por debajo de éste (1, 2, 5).

Resumen

Se registra en el gato despierto la actividad espontánea y de origen vestibular de 19 neuronas del núcleo prepositus hipoglossi activadas antidrómicamente por la estimulación eléctrica del núcleo del motor ocular común homolateral. La actividad espontánea de dichas neuronas se relaciona de forma lineal con la posición de los ojos en el plano horizontal, aumentando su frecuencia de disparo conforme éstos se desplazan hacia el lado del registro. La rotación sinusoidal del animal en el plano horizontal muestra que dichas neuronas son de tipo II. La sensibilidad de las neuronas a la velocidad de los movimientos oculares es muy pequeña. De acuerdo con los resultados obtenidos se concluye que las neuronas del núcleo prepositus que proyectan al núcleo del motor ocular común son de tipo «posición-velocidad», discutiéndose en detalle su posible destino final dentro del mencionado núcleo motor ocular.

Bibliografía

1. BAKER, R. y BERTHOZ, A.: *Brain Res.*, 86, 121-127, 1975.
2. BAKER, R. y BERTHOZ, A.: *Fed. Proc.*, 34, 439, 1975.
3. BAKER, R., BERTHOZ, A. y DELGADO-GARCÍA, J. M.: *Brain Res.*, 121, 157-161, 1977.
4. BAKER, R., DELGADO-GARCÍA, J. M. y ALLEY, K.: *Proc. Int. Union Physiol. Sci.*, 11, 49, 1977.
5. BAKER, R., GREY, M. y BERTHOZ, A.: *Brain Res.*, 101, 366-371, 1976.
6. BRODAL, A.: *J. Anat. (Lond.)*, 86, 110-120, 1952.
7. DELGADO-GARCÍA, J. M., BAKER, R. y HIGHSTEIN, S. M.: In «Control of Gaze by Brain Stem Neurons» (R. Baker y A. Berthoz, eds.), Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1977, pp. 291-300.
8. DUENSING, F. y SCHAEFFER, K. P.: *Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 198, 225-252, 1958.
9. GRAUX, G.: Tesis Doctoral. Universidad de París, 1878.
10. GRAYBIEL, A. M. y HARTWIEG, E. A.: *Brain Res.*, 81, 543-551, 1974.
11. HIKOSAKA, O., IGUSA, Y. e IMAI, H.: *Brain Res.*, 44, 395-403, 1978.
12. HIKOSAKA, O. y KAWAKAMI, T.: *Exp. Brain Res.*, 27, 377-396, 1977.
13. HYDE, J. E. y ELIASSON, S. G.: *J. Comp. Neurol.*, 108, 139-172, 1957.
14. LÓPEZ-BARNEO, J., DARLOT, C. y BERTHOZ, A.: In «Reflex Control of Posture and Movements» (R. Granit y O. Pompeiano, eds.), Elsevier/North Holland, Amsterdam, 1979, pp. 667-679.
15. LORENTE DE NO, R.: *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 30, 245-291, 1933.
16. MCCREA, R., BAKER, R. y DELGADO-GARCÍA, J. M.: In «Reflex Control of Posture and Movements» (R. Granit y O. Pompeiano, eds.), Elsevier/North Holland, Amsterdam, pp. 653-665.

