

Tesis de Posgrado

Control nervioso del sistema circulatorio estudio experimental y su formalización utilizando redes neuronales

Zanutto, Bonifacio Silvano

1993

Tesis presentada para obtener el grado de Doctor en Ciencias Biológicas de la Universidad de Buenos Aires

Este documento forma parte de la colección de tesis doctorales y de maestría de la Biblioteca Central Dr. Luis Federico Leloir, disponible en digital.bl.fcen.uba.ar. Su utilización debe ser acompañada por la cita bibliográfica con reconocimiento de la fuente.

This document is part of the doctoral theses collection of the Central Library Dr. Luis Federico Leloir, available in digital.bl.fcen.uba.ar. It should be used accompanied by the corresponding citation acknowledging the source.

Cita tipo APA:

Zanutto, Bonifacio Silvano. (1993). Control nervioso del sistema circulatorio estudio experimental y su formalización utilizando redes neuronales. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2574_Zanutto.pdf

Cita tipo Chicago:

Zanutto, Bonifacio Silvano. "Control nervioso del sistema circulatorio estudio experimental y su formalización utilizando redes neuronales". Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 1993.

http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_2574_Zanutto.pdf

EXACTAS UBA

Facultad de Ciencias Exactas y Naturales



UBA

Universidad de Buenos Aires

UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES

CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CIRCULATORIO
ESTUDIO EXPERIMENTAL Y SU FORMALIZACION UTILIZANDO REDES NEURONALES

BONIFACIO SILVANO ZANUTTO

DIRECTORES: OSVALDO D. UCHITEL
ENRIQUE T. SEGURA
BRUNO CERNUSCHI FRIAS

Laboratorio de Neurofisiología y Fisiología del Comportamiento
Instituto de Biología y Medicina Experimental

Laboratorio de Investigación de Procesamiento de Señales e Imágenes y
Redes Neuronales, Departamento de Electrónica
Facultad de Ingeniería, Universidad de Buenos Aires

Tesis presentada para optar al Título de
Doctor de la Universidad de Buenos Aires

1993

18
20
21

A Venancio Francia

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a todos aquellos que han colaborado con este trabajo, en particular:

Al Dr. Osvaldo D. Uchitel, por aceptar dirigir este trabajo y por sus importantes aportes y sugerencias. Por ayudarme a incorporar conceptos neurobiológicos.

Al Dr. Enrique T. Segura, por aceptar dirigir este trabajo y por sus importantes aportes y sugerencias. Por haberme dado la posibilidad de trabajar en ciencias interdisciplinarias, dandome un espacio en su laboratorio. Su ayuda fue fundamental para que pueda trabajar en neurociencias.

Al Dr. Bruno Cernuschi Frias, por aceptar dirigir este trabajo y por sus importantes aportes y sugerencias. Por haber apoyado constantemente mi permanencia en el sistema científico para trabajar en interdisciplinas. Por haber generado un espacio donde pudiese desarrollar mi trabajo en redes neuronales.

A La Lic. Beatriz González, por aceptar ser mi consejera de estudios, dandome todo su apoyo.

Al Dr. Barry R. Dowlkin y al Dr. Néstor A. Schmajuk, por sus importantes comentarios.

Al Ing. Alberto Dams, por haberme aceptado como becario en la Facultad de Ingeniería.

Al Dr. Felix Cernuschi, por ayudarme a conocer la teoría de la ciencia moderna. Por su ejemplar y permanente trabajo por la educación y la investigación científica en la Universidad de Buenos Aires.

Al Dr. Maximo Valentinuzzi, por su generosa predisposición y sus importantes sugerencias.

Al Dr. Osvaldo Tiscornia, por su generosa predisposición y por enseñarme la técnica de abordaje al esplácnico mayor.

A María Anna Valeros, por haber sido una excelente compañera. Por su constante y afectuoso apoyo y por su valiosa ayuda en el trabajo experimental.

A mis compañeros del IBYME, Jorge Brun, Leonardo E. Bussmann, Daniel Carpi, Marcelo H. Cassini, Sergio D'Agostino, Gustavo Fernández, Graciela Flores, Fabian M. Gabelli, Andres P. Lemoine, Myriam Mermoz, Eduardo Morgenstern, Rubén N. Muzio,

Mauricio Papini, Silvia Petriella, Juan C. Reboreda, Pablo L. Tubaro, Alberto Yorio y el personal del instituto, por compartir y aportar a mi trabajo, por su afecto.

A Ricardo Veiga, por su afecto y por sus valiosos comentarios.

A la Dra. Leonor Aronson, por su apoyo afectuoso y la paciente lectura de este trabajo.

A mis compañeros de la Facultad de Ingeniería, Nestor Barraza, Pablo Cebreiro, Hernan González, José L. Hamkalo, Silvia Mastroianni, Claudio Sánchez, Enrique C. Segura, Amalia Shinjo, por compartir y aportar a mi trabajo, por su afecto.

A Edgardo A. Ferran y a Rafael García, por sus valiosos comentarios.

A Luis A. Riquelme y Gustavo M. Murer, por compartir el trabajo interdisciplinario en neurociencias.

A Claudio Capriati, por el esfuerzo dedicado a plasmar las figuras de este trabajo.

A Marcelo Lamami, por su trabajo de fotografía.

A Vilma Di Sanzo, por su afecto y apoyo tanto en el laboratorio como en la biblioteca.

A María Laura Pisano, a Maria T. Di Vietro y a Roxana M. Knorr, por su gran ayuda en la búsqueda bibliográfica.

A mis Padres, por haberme estimulado desde pequeño a buscar lo que me realizaba como persona, dandome todo su apoyo.

A Ana, mi hermana, por su preocupación y cariñosa ayuda.

A Silvia, mi dulce Señora, por su invalorable comprensión, constante apoyo y estímulo. Por compartir la vida. Por su Amor.

A María Antonella, mi dulce hijita, por compartir la vida.

A Venancio Francia (O.F.M.), por ayudarme y estimularme a descubrir la inmensa satisfacción y libertad que da el conocer.

A mis familiares y amigos, por su gran afecto y apoyo en mis proyectos.

INDICE

Resumen.....	1
Abstract.....	5
CAPITULO 1: ASPECTOS GENERALES DEL CONTROL DEL SISTEMA CIRCULATORIO	
-Breve introducción al control del sistema circulatorio.....	9
-Principales formas de aproximación al mecanismo de control de variables cardiovasculares.....	12
CAPITULO 2: CONTROL A LARGO PLAZO DE LAS VARIABLES CARDIOVASCULARES	
-Participación del sistema nervioso en la regulación cardiovascular.....	16
-Participación de los receptores cardiovasculares en el control a largo plazo.....	20
-Participación de la resistencia vascular en el control a largo plazo.....	24
-Características de la actividad simpática.....	26
-Los sistemas de autorregulación local.....	28
-Relación entre la presión central y el pH local.....	29
-Análisis de los componentes fundamentales del control nervioso.....	30
-Modelo de control nervioso del sistema cardiovascular.....	34
-Aspectos de la ontogenia del control nervioso del sistema circulatorio.....	36
-Mecanismo de aprendizaje.....	37
CAPITULO 3: ESTUDIO DE INTERACCIONES ENTRE LA REFERENCIA Y EL LAZO REALIMENTADO POR LOS RECEPTORES CARDIOVASCULARES	
-Introducción.....	44
-Material y métodos.....	45
-Características de los estímulos.....	48
-Características del manguito neumático y forma de estímulo.....	50
-Características de los electrodos y forma de estimulación.....	51
-Variables circulatorias medidas.....	52
-Análisis estadístico.....	53
-Resultados	
-Breve descripción de las respuestas a estímulos simples:	
1) Oclusión carotídea (OC).....	54
2) Formación reticulada (VLFR).....	55
3) Area septal medial (SM).....	56
4) Area septal lateral (SL).....	56
5) Hipotálamo lateral (HL).....	56
6) Hipocampo (HIP).....	57

7) Catecolaminas.....	57
-Efectos sobre las variables circulatorias de la estimulación eléctrica apareada sobre estructuras rostrales al NTS, y formación reticular ventrolateral y oclusión carotídea:	
1) Interacción entre área septal lateral (SL) y formación reticulada ventrolateral (FRVL).....	58
2) Interacción entre el hipotálamo lateral (HL) y formación reticulada ventrolateral (FRVL).....	59
2) Interacción entre la estimulación del área septal lateral (SL) hipotálamo lateral (HL) y oclusión carotídea (OC).....	59
4) Hipocampo.	
4-1) Hipocampo dorsal.....	60
4-2) Hipocampo ventral.....	60
4-3) Fórnix.....	61
5) Area septal medial e interacciones durante cambios a largo término.....	61
6) Interacción entre la oclusión carotídea y la estimulación de la formación reticulada ventrolateral..	62
-Efecto sobre las interacciones observadas por la despolarización de las diversas estructuras.....	63
-Discusión.....	64

CAPITULO 4: FORMALIZACION DEL MODELO

-Introducción.....	74
-La aplicación de teorías matemáticas a las neurociencias...	74
-Breve historia de las redes neuronales.....	76
-Utilidad de las redes neuronales en el estudio de las neurociencias.....	79
-Introducción a las bases de las redes neuronales	
-Modelo formal de neurona.....	81
-Cálculo de los pesos sinápticos.....	83
-Modelos de redes neuronales biológicas sobre el control nervioso del sistema circulatorio.....	86
-Modelos de redes neuronales para estudiar aprendizaje biológico.....	88
-El modelo utilizado.....	89
-Red neuronal.....	95
-Resultados obtenidos.....	98
-Discusión.....	102

DISCUSION GENERAL.....	108
------------------------	-----

CONCLUSIONES.....	118
-------------------	-----

ABREVIATURAS.....	121
INDICE DE FIGURAS.....	123
BIBLIOGRAFIA.....	126
FIGURAS	

RESUMEN

Las variables cardiovasculares están controladas por mecanismos humorales, nerviosos, y de autorregulación. Los mismos, interactúan durante toda la vida del individuo, pero avanzada la ontogenia, el sistema nervioso cumple una función preponderante en la regulación a largo plazo, de modo tal, que si se anulan ciertas estructuras nerviosas, no pueden mantenerse los valores medios. En el feto y en el neonato, los mecanismos de regulación nerviosa de la circulación no están totalmente desarrollados; por lo tanto, para la elaboración de un modelo de control, se consideró necesario tener en cuenta la ontogenia del sistema.

En este trabajo se analizan ciertos aspectos de la función del sistema nervioso en el control de la circulación. Se propone que el núcleo del tracto solitario (NTS) tiene como propiedad emergente la de ser un comparador sobre el cual actúa la referencia. De esta manera el sistema de control tendría, un lazo realimentado por barorreceptores, quimiorreceptores y receptores cardiopulmonares, mientras que ciertas estructuras rostrales al NTS darían la referencia. Por esta razón se realizaron experimentos en la rata blanca anestesiada (como modelo animal adecuado), para analizar las

respuestas a las interacciones entre la estimulación eléctrica de distintas estructuras rostrales al NTS y perturbaciones dentro del lazo realimentado. Se utilizaron como perturbaciones, la estimulación eléctrica de la formación reticulada ventrolateral (FRVL) y la oclusión carotídea (OC) del lado proximal al corazón. Fueron medidas en forma continua: la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración, el electrocardiograma, y el electrocorticograma. Se observó que la estimulación eléctrica del área septal lateral y el hipotálamo lateral puede bloquear o potenciar las respuestas a la estimulación eléctrica de la FRVL y bloquear las respuestas a la (OC). Además, se vio que la estimulación del hipocampo dorsal y el fórnix potencian las respuestas a la estimulación de la FRVL, mientras que la del hipocampo ventral las bloquea. También, la estimulación de estas estructuras produce una potenciación tónica de las respuestas a la estimulación de la FRVL. No se observaron interacciones entre las respuestas a la estimulación del área septal medial y la FRVL, ni tampoco entre la FRVL y la OC. Durante las interacciones físicas, no se observaron cambios en las catecolaminas circulantes (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Lo cual indica que las mismas no están involucradas en estos fenómenos. Cuando se obtuvieron respuestas a la

estimulación de los núcleos rostrales al NTS, las respuestas a las perturbaciones en estructuras dentro del lazo realimentado no presentaron cambios. Estos resultados confirman que el NTS tiene la propiedad emergente de ser un comparador. Mostrando además, que los restantes núcleos rostrales estudiados, pueden modular las respuestas del lazo realimentado. Para analizar las propiedades mencionadas, se propone un modelo de redes neuronales que permite estudiar el proceso de la ontogenia del control, donde queda definida la estructura del comparador y cómo actúa la referencia. Se postula que el sistema nervioso se adapta a través de procesos plásticos, que son modelados como un aprendizaje en base a la hipótesis de Hebb. El sistema aprende las salidas simpáticas a partir de la información de los quimiorreceptores (que ya funcionan en el feto y en el recién nacido). La red neuronal está formada por un número de nodos (que simulan neuronas) igual al número de tejidos. Cada uno tiene dos entradas, una proveniente de los quimiorreceptores, y la otra de núcleos rostrales al NTS. La salida envía eferentes para el control del flujo en los vasos de los diferentes tejidos. El sistema converge hacia un estado, donde en condiciones de metabolismo normal, los tejidos están irrigados con presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono normales, y los quimiorreceptores no

descargan. Al variar las condiciones metabólicas, se modifica la realimentación de los receptores, cambiando el control nervioso y la participación de los mecanismos humorales y de autorregulación. Para ciertas conductas, los núcleos rostrales al NTS podrían modificar la referencia, (compuesta por un conjunto de entradas) determinando así, el flujo sanguíneo en los distintos tejidos. Además, podrían modular las variables cardiovasculares para modificar el flujo sanguíneo según las necesidades.

ABSTRACT

The cardiovascular variables are controlled by humoral, nervous and autoregulatory mechanisms. These phenomena, interact during the whole life of the individual, but once the ontogeny goes forward, the nervous system has a prevalent role during long-term regulation, in such a way that, if some nervous structures are blocked-out, it becomes impossible to maintain the mean value. In the fetus and the newborn, the mechanisms of nervous regulation of the circulation are not completely developed; therefore, in order to elaborate of a model of control, it is considered necessary to take into account the system ontogeny.

Some aspects of the nervous control of circulation are analyzed in this work. It is proposed that the nucleus of the tractus solitarius (NTS) has the emergent property to be a comparator, over which the reference acts. In this way, the system of control would have in its feedback loop baro, chemo and cardiopulmonary receptors. Some structures rostral to the NTS would give the reference. Experiments were carried out in anesthetized white rat, to analyze the responses to the interaction between the electrical stimulation of different structures rostral to the NTS and perturbations within the

feedback loop. The electrical stimulation of the ventrolateral reticular formation (VLRV) and carotid occlusion (CO) proximal to the heart were used as a perturbation. Blood pressure, heart rate, respiration, electrocardiogram and electrocorticogram, were recorded continuously. It was observed that the electrical stimulation of the lateral septal area and the lateral hypothalamus area, blocked or potentiated responses of VLRV electrical stimulation, and blocked the responses to CO. Besides, it was observed that the dorsal hippocampus and the fornix stimulation potentiated responses of VLRV stimulation, while the ventral hippocampus blocked it. Also a tonic potentiation of the responses of VLRV stimulation was produced by the stimulation of these structures. Neither the interaction between the responses to the electrical stimulation of the medial septal area and VLRV stimulation, nor the interaction between VLRV and CO were observed. During the phasic interaction, no changes in circulatory catecholamine were noted, suggesting that they were not involved in the phenomenon. When responses to electrical stimulation of rostral nuclei to the NTS were obtained, responses to perturbations of structures inside the feedback loop did not present changes. The idea that the NTS behaves as an emergent comparator was then confirmed. Moreover, these

results shows, that the considered rostral nuclei, could modulate the responses of the feedback loop. To analyze the mentioned property, a neural network model is proposed, permitting the study of the ontogeny of the control, so as to define the structure of the comparator and the way that the reference acts. It is postulated that the nervous system adapted itself by plastic mechanisms, which are modulated as a learning process on the basis of the hebbian hypothesis. The system learns the sympathetic output from the chemoreceptor information (which are functioning in the fetus and the newborn). The neural network is composed by a number of nodes (simulating neurons) equal to the number of tissues under control. Each one has two inputs, one from the chemoreceptors and the other from the nuclei rostral to the NTS. The output of each of these nodes sends efferents to control the flow of the vessels of the different tissues. The system converges to a state, where, in case of normal metabolism, the tissues receive a blood flow with a normal partial pressure of oxygen and carbon dioxide, and there are no discharges from the chemoreceptors. During metabolism drift, the receptor feedback is modified, changing the nervous control as well as humoral and the autoregulatory mechanisms. In certain behaviors, the reference (composed by a set of inputs) could be modified by

nuclei rostral to the NTS, determining in this way, the blood flow in the different tissues. Besides, they could modulate the cardiovascular variables to modify the blood flow according to particular needs.

CAPITULO 1

ASPECTOS GENERALES DEL CONTROL DEL SISTEMA CIRCULATORIO

BREVE INTRODUCCION AL CONTROL DEL SISTEMA CIRCULATORIO

El control del sistema circulatorio debe asegurar que el flujo tisular sea el adecuado para que las células del organismo tengan un medio que le proporcione las sustancias nutritivas necesarias y que elimine los residuos metabólicos. El sistema de control seleccionado por la evolución, posee mecanismos homeostáticos que mantienen la presión arterial regulada, de esta manera el flujo sanguíneo por cada tejido es inversamente proporcional a la resistencia vascular. El control central se realiza por mecanismos humorales y nerviosos. Entre los primeros, los fundamentales son, las catecolaminas (CA) circulantes (adrenalina (A) y noradrenalina (NA)), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), el ANF (factor natriurético auricular) y la ADH. Las CA son segregadas por la médula suprarrenal, y potenciadas en condiciones funcionales y por la activación del simpático; a su vez facilitado por el SRAA.

El SRAA es un mecanismo humoral que regula:

a) reservas de sodio y agua.

- b) presión arterial.
- c) balance de potasio.

El SRAA puede activarse por la disminución en el valor de estas variables, por el sistema simpático o por las catecolaminas. Ambos sistemas serían importantes en ciertas condiciones de sobrecarga. El ANF es un péptido liberado por ambas aurículas, en especial por la derecha, cuando aumenta el volumen sanguíneo y también sintetizado por el cerebro. La administración de este factor por vía intravenosa produce un aumento de hasta tres a diez veces en la excreción renal de sodio. Con la pérdida de éste catión disminuye tanto el volumen de líquido extracelular como el sanguíneo. El ANF desempeñaría una función en el control del volumen sanguíneo, siendo un mecanismo complementario al del SRAA.

El mecanismo de control nervioso actúa a través del sistema simpático y parasimpático. Este sistema está realimentado por los siguientes sensores:

Barorreceptores de presión arterial sistémica: los principales están ubicados en el seno carotídeo y en el arco aórtico.

Existen también barorreceptores de menor importancia a lo largo de la arterias carótida y subclavia. La frecuencia (frec) de descarga puede expresarse de la siguiente forma (Korner 1971):

$$\text{frec}(t) = A \frac{dP}{dt} + B \frac{Dp-}{dt} C [P(t) - P_{\text{umbral}}]$$

donde P: presión sanguínea
 Dp+/dt: cambios positivos de presión sanguínea
 Dp-/dt: cambios negativos de presión sanguínea
 A, B, C: constantes.

Quimiorreceptores: Localizados en los cuerpos carotídeo y aórtico, son lentamente adaptativos y responden a la presión parcial de oxígeno, dióxido de carbono, monóxido de carbono, pH y flujo de sangre. Aumentan su actividad cuando disminuye el oxígeno o aumenta el dióxido de carbono en la sangre. Las descargas de estos receptores aumentan por la actividad simpática cervical o por el aumento de pequeñas cantidades de catecolaminas circulantes (Korner, 1971).

Receptores de insuflación pulmonar: situados en la porción intrapulmonares de los bronquios y bronquiolos, informan del estiramiento pulmonar. Son muy sensibles a los cambios de presión transpulmonar y actúan atenuando el barorreflejo.

Receptores cardiopulmonares: Estos receptores no son tan uniformes como los arteriales. La mayoría de las fibras aferentes son vagales, no mielinizadas y de conducción lenta.

Mecanorreceptores cardíacos: Localizados a ambos lados del corazón y la mayoría en el subendocardio. Los receptores auriculares son más numerosos que los ventriculares y están situados a cada lado de la unión veno-auricular. Los receptores auriculares responden a cambios de volumen, los ventriculares responden, en la sístole, a las alteraciones de

pre y postcarga, y a la contractilidad del propio músculo cardíaco (Shepherd, 1982; Thorén, 1979).

Barorreceptores pulmonares: Los pulmones están profusamente inervados y presentan tres tipos de receptores con aferentes vagales mielinizados y no mielinizados. Los localizados en la división derecha e izquierda de la arteria pulmonar, miden cambios de la presión media, y presentan propiedades similares a los restantes del árbol arterial. Hay también receptores de estiramiento, que responden a la insuflación, y terminales de fibras tipo C que informan de los cambios de caída de la resistencia vascular pulmonar (Shepherd, 1982).

Todos estos receptores son adaptativos, es decir dejan de informar si no hay cambios en la variable medida por el sensor.

PRINCIPALES FORMAS DE APROXIMACION AL MECANISMO DE CONTROL DE VARIABLES CARDIOVASCULARES

La aproximación al mecanismo de control de variables cardiovasculares ofrece dos aspectos. Por un lado el que podríamos llamar aspecto "localizacional" que investiga el rol

funcional de grupos de neuronas que se consideran organizadas como "centros" en varias áreas del sistema nervioso central (SNC) desde la médula espinal hasta el telencéfalo.

Hace más de 100 años Bernard (1863) demostró que la transección de la médula espinal provoca una hipotensión marcada. Esto puso en evidencia la existencia de un componente neurogénico en la regulación de la presión sanguínea. Además los experimentos de Bernard muestran que las descargas basales simpáticas son generadas en conjuntos neuronales a niveles superiores a la transección espinal (Gebber, 1980); Dittmar (1873) y Owsjannikow (1871) estudiaron regiones del cerebro responsables de la actividad de base en las eferentes simpáticas a través de transecciones en el tronco cerebral. Se concluyó entonces que el cerebro anterior no sería necesario para el mantenimiento de la presión en el animal anestesiado, observando que las descargas de base del simpático se modificaban con transecciones más caudales; esto fue estudiado más recientemente por Alexander (1946). Por su parte, Ranson y Billingsley (1916) observaron que la presión sanguínea podía modificarse por la estimulación eléctrica. Encontraron dos áreas en la base del cuarto ventrículo, una inhibitoria cerca del obex, y otra excitatoria cerca del área anterior, posteriormente se demostró que tales efectos eran debido a la

inhibición o excitación del simpático. Los autores mencionados no consideraron haber activado "centros" discretos, hecho demostrado por Wang & Ranson (1939). Por la estimulación, bloqueo o lesión, se ha comprobado que muchas áreas del cerebro incluyendo el neocortex están vinculadas al control cardiovascular (Kennard 1949, Kaada 1951, Achari y Downman 1978). Conviene señalar que los experimentos con transecciones no proveen información sobre la organización de circuitos, y los experimentos con estimulación eléctrica no dan información sobre cuál elemento del circuito es activado (neuronas internunciales por ejemplo).

Otro punto de vista es la aproximación "sistémica" que considera la distribución anatómica y las interacciones en el SNC. Este abordaje ha sido utilizado en menor grado (Segura, de Juan 1972, Angyan 1978, Brickman et. al. 1979, Brody et. al. 1980, Smith et. al. 1982). Uno de los principales descubrimientos realizados con este último enfoque, fue la función moduladora del SNC sobre las respuestas cardiovasculares a la manipulación barorreceptora. Por ejemplo, hace muchos años Moruzzi, 1940, observó que la estimulación eléctrica de la corteza del cerebelo prácticamente anula la respuesta presora a la oclusión carotídea. Se observó una marcada atenuación de la influencia

barorrefleja sobre la frecuencia cardíaca por la estimulación del núcleo fastigio del cerebelo (Achari y Downman 1970), el "área de defensa" del hipotálamo (Hilton 1963, Hilton et. al. 1971, Djojogugito et. al. 1970, Humphreys et. al. 1971, Coote et. al. 1979) y la corteza motora cerebral (Achari y Downman 1978). Inversamente, hay evidencias del incremento de la sensibilidad del barorreflejo por la estimulación de diferentes áreas hipotalámicas (Reis y Cuenod, 1965, Klevans y Gebber 1970), la formación reticulada bulbar (Reis y Cuenod 1965), núcleos septales y el complejo amigdalino (Gebber y Klevans 1972).

CAPITULO 2

CONTROL A LARGO PLAZO DE LAS VARIABLES CARDIOVASCULARESPARTICIPACION DEL SISTEMA NERVIOSO EN LA REGULACION
CARDIOVASCULAR.

Es sabido que los propioceptores se adaptan (Chernigovsky, 1969, Mountcastle, 1980; Widdicomb, 1974); en particular los receptores del sistema cardiovascular (Mifflin & Kunze, 1982). En consecuencia los interoceptores solo informan de un estímulo invariante en el tiempo, durante unos pocos minutos. Una posible conclusión respecto del reflejo cardiovascular es que éste no es responsable del control de las variables cardiovasculares a largo plazo. Esto fue propuesto por Granger y Guyton (1969), quiénes sostuvieron que el control a largo plazo no depende del sistema nervioso central (SNC). En sus trabajos enfatizan la interdependencia de factores humorales, físicos y mecanismos reflejos, considerando que la regulación a nivel local se realiza por mecanismos autorreguladores dependientes de las presiones parciales de O_2 y de CO_2 (pO_2 y pCO_2) y del pH, como así también de productos metabólicos y vasoactivos. De esta manera el control local dependería de mecanismos intrínsecos, sin la participación directamente de

mecanismos reflejos (Guyton, 1977). Continuando con el mismo planteo, dicen estos autores: "Cuando los vasos locales se vasodilatan para proveer con un flujo sanguíneo adecuado, aumenta instantáneamente el flujo sanguíneo desde las arterias a las venas. El aumento de la presión venosa causa un aumento en el retorno venoso. Y, finalmente, el corazón responde a este aumento en el retorno venoso con el aumento del bombeo principalmente debido al mecanismo de Frank-Starling.... Aun para incrementos de 1 a 2 mm Hg en la presión de la aurícula derecha el corazón se distiende lo suficiente como para duplicar la salida cardíaca. En este sentido la salida cardíaca se ajusta automáticamente al retorno venoso," (Guyton, 1977, p.763). En el análisis final Guyton (1977), considera que la salida cardíaca está determinada por el control central del volumen sanguíneo a través del riñón, que sería según este autor la única determinante significativa de la presión arterial. "Los físicos y fisiólogos creen a menudo que el control de la presión arterial esta dado completamente o casi completamente por mecanismos nerviosos. Sin embargo, como nosotros vemos, esto está lejos de la verdad". (Guyton, 1977, p.764). Se afirma también, que la regulación del volumen sanguíneo por los riñones es primeramente un fenómeno de diuresis/natriuresis. "En consecuencia, el mecanismo completo

del sistema de volumen sanguíneo para la regulación de la presión es el siguiente: Cuando la presión arterial aumenta, los riñones automáticamente comienzan a excretar fluido. Más aún, no cesarán de hacerlo hasta que la presión arterial vuelva a su valor original. Consecuentemente, cuando la presión arterial caiga por debajo de lo normal, los riñones retendrán fluido, y otra vez no cesarán de hacerlo hasta que aumente la presión hasta su valor normal" (Guyton, 1977), p.766). Anteriormente a éste trabajo, Guyton y su grupo habían considerado que los mecanismos de control a largo plazo pasan fundamentalmente por los sistemas renal y endocrino (Guyton, 1967; Guyton et al. 1972b). Además, el hecho de que los receptores de variables cardiovasculares se adapten, ha sido visto como una seria objeción a que la regulación de dichas variables esté dada por el SNC, "la mayoría de los mecanismos se adaptan con el tiempo, de forma tal, que tienen progresivamente menos efecto sobre la circulación después de los primeros minutos o de las primeras horas de actividad. Por ejemplo, los barorreceptores gradualmente se "resetean" (en este caso cambian su umbral) al nuevo nivel de presión en menos de dos días". (Guyton, 1977), p.766). A pesar de su modelo, Guyton, Coleman y Granger (1972a) consideraron que los procesos de autorregulación tienen la capacidad de proveer un

estado de referencia estable (independiente de la adaptación neuronal).

Según dice Dworkin (1986) respecto del complicado modelo de Guyton et. al. (1972a), a pesar de que ciertas partes han sido verificadas aisladamente, hay poca evidencia que lo justifique en conjunto. En particular no se sabe si los parámetros de sus numerosos lazos de interacción pueden ser determinados, lo cual es necesario para poder analizar características fundamentales del modelo, como ser la estabilidad dinámica del sistema. "El hecho de que en definitiva la curva de salida renal controle la presión arterial es cierto, pero no muy explicativo, sin una valorización cuantitativa del rol de las diferentes variables reguladoras en el establecimiento de los parámetros de la curva" (Dworkin, 1986, p 170). Por ejemplo, Guyton enfatiza la importancia de la presión de diuresis y secundariamente el sistema renina-angiotensina; pero la estimulación de los nervios renales, puede también aumentar significativamente la presión en la curva de salida del riñón. De hecho, una potente activación simpática, como la provocada por la isquemia cerebral puede causar un bloqueo de la filtración renal. El registro crónico en los nervios renales del gato en libertad de movimiento, muestra una actividad de base constante (Schad & Seller, 1975). Esta descarga eferente

tónica es atenuada si la presión arterial aumenta, es aumentada durante el ejercicio, y completamente eliminada por el bloqueo ganglionar. Entonces, según estos experimentos, realizados en el gato sin anestesia y en libertad de movimiento, la curva de salida del riñón está bajo el control del SNC. Además, se vieron interacciones del barorreflejo sobre el riñón (Dorward et al. 1985, Hubbard et al. 1987). También la secreción de factor natriurético auricular (ANF) es estimulada potentemente por la activación del sistema simpático (JIAO et.al. 1992). En el feto los quimiorreceptores controlan el sistema renina-angiotensina en condiciones de hipoxia y hipercapnia (Wood et al., 1990)

PARTICIPACION DE LOS RECEPTORES CARDIOVASCULARES EN EL CONTROL A LARGO PLAZO

Claude Bernard hace aproximadamente un siglo formuló el concepto de un medio interno constante y óptimo como requerimiento esencial para el normal funcionamiento del organismo. Cannon (1929) desarrolló aún más el concepto de esta condición (a la que denomino homeostasis) e hizo hincapié en el papel desempeñado por el sistema nervioso autónomo. El

mismo autor (1932) afirmó que el sistema nervioso autónomo es el instrumento por medio del cual, los vertebrados de sangre caliente mantienen la homeostasis fisiológica en un ambiente amplio y rápidamente cambiante. Anteriormente, el mismo Cannon (1915), había sugerido que los animales y hombres son capaces de ajustarse a las variaciones de la temperatura ambiente, de la presión de oxígeno, y al estrés emocional o demandas del ejercicio físico a través del sistema simpático.

Más recientemente, la regulación nerviosa del sistema circulatorio ha sido descrita como un sistema realimentado (Korner 1971, 1978, 1980; Smith 1974; Oberg 1976; Kirchheim 1976; Sagawa, 1979, Bagshaw, 1985; Spyer, 1982, 1990, 1991). Se conocen cuales son los sensores principales de dicho sistema, pero no se tiene certeza sobre la referencia, ni la participación de las estructuras más rostrales en el circuito de control. El sistema nervioso central (SNC), tiene la capacidad de facilitar, inhibir, o dar un nuevo valor de referencia a los barorreceptores (que funcionan como sensores) (Stephenson 1984). Esto se observó por ejemplo al estimular eléctricamente estructuras suprabulbares, las cuales pueden facilitar o inhibir el barorreflejo (Coote 1979, Korner 1979). En muchos casos esto se observó en estructuras asociadas al comportamiento (Hobbs 1982, Smith 1980, 1984). Además, la

eficiencia de estos sensores fue afectada por la actividad de receptores químicos, cardiopulmonares y neuronas aferentes somáticas. Las catecolaminas y nervios simpáticos afectan directamente los barorreceptores, o indirectamente por alteración del tono muscular liso del seno carotídeo. Los mecanismos nerviosos modifican la sensibilidad de los barorreceptores, por vía eferente (Koushanpour & Behnia, 1987). Se considera también que los barorreceptores carotídeos actúan en el control a corto plazo, pero no son esenciales en la estabilidad a largo plazo (Cowley et. al 1980, Krasney et. al 1974). Puede verificarse que al desnervar el seno carotídeo no se producen cambios importantes en el valor promedio de la presión arterial, pero si hay alteraciones en el valor instantáneo de hasta el 50% en tiempos del orden de varios minutos (Cowley et. al 1973). Por otro lado en experiencias realizadas con el seno carotídeo desnervado, se observó que al aumentar la presión del flujo circulante, después de decenas de minutos, varía el umbral del barorreceptor (Kunze 1981), siendo además sensibles a la acumulación de sodio (Kunze 1978). En todos los estudios en los cuales los barorreceptores arteriales han sido desnervados, se observó que la presión aumenta significativamente (Cowley et al., 1973; Kirchheim, 1976;

Persson et al., 1988). Se comprobó también que después de desnervar solamente los receptores aórticos o los del seno carotídeo, la presión aumenta (Ito y Scher, 1981), pero, esta hipertensión no es permanente. Aun eliminando ambos receptores arteriales, carotídeo y aórtico (incluidos los quimiorreceptores) la presión aumenta por un período corto (Persson et al., 1988), estabilizándose la presión media normal, pero con grandes fluctuaciones de la presión instantánea (Cowley et al., 1973; Persson et al., 1988). De los resultados mencionados puede concluirse, que los barorreceptores solo estabilizan la presión instantánea, respecto de la presión media, y que los quimiorreceptores están involucrados en el control de la presión media, pero al ser anulados, otros receptores u otros mecanismos la estabilizan.

Respecto de los receptores cardiopulmonares, se observan resultados parecidos a los obtenidos con los quimiorreceptores. La desnervación aguda de los receptores mencionados por congelamiento o por disección aguda, provoca un aumento de presión solo por un corto período. Si se realiza un experimento donde tanto los receptores arteriales como los cardiopulmonares son anulados, se observa una sostenida hipertensión con grandes fluctuaciones que caracteriza lo que

ocurre en la desnervación arterial (Persson, 1988; Persson et al., 1988; 1989). En este último caso el desvío respecto de la media no es compensado por ningún otro sistema, lo cual implicaría que la presión media se halla básicamente estabilizada por el sistema nervioso. Cuando dicho valor es estabilizado por los receptores cardiopulmonares se observa una estabilidad menor, lo que podría interpretarse sobre la base de una menor sensibilidad de los mismos (Persson et al., 1989).

PARTICIPACION DE LA RESISTENCIA VASCULAR EN EL CONTROL A LARGO PLAZO

Se ha demostrado experimentalmente que después de la sección nerviosa o el bloqueo farmacológico de la transmisión ganglionar, se produce una deriva en el control a largo plazo. La pérdida del tono vasomotor puede producir una caída en la presión arterial de 100 mmHg a 50 mmHg o menos. y la inyección de una pequeña dosis de noradrenalina puede inmediatamente restablecer el "reset" (umbral original) (Guyton, 1982). Este experimento y otros confirman que el tono vasomotor es una variable fundamental en el control a largo plazo.

El control del tono simpático de la resistencia vascular no solo es importante para el control de la irrigación local, sino también para la homeostasis cardiovascular global (Hilton & Spyer, 1980). Las eferencias simpáticas son el mayor determinante de la compliancia venosa. El bloqueante ganglionar hexametonio actúa sobre las eferentes simpáticas, provocando un decremento en la presión de llenado y se requiere una infusión de 6 a 10 ml/Kg para restablecer el equilibrio (Rothe, 1976). Otros trabajos muestran la importancia de las eferentes simpáticas en el tono venoso (Rothe, 1983). Estos resultados comprueban que la relación presión-volumen, el retorno venoso, y por ende, la salida cardíaca, son básicamente reguladas por la actividad simpática. Además, el control simpático de la curva de salida del riñón, muestra la importancia de éste sistema en la regulación cardiovascular. La vasculatura de la piel y del tejido adiposo están también bajo el control simpático. Por simpatectomía terapéutica en humanos, el flujo sanguíneo en las extremidades se incrementa aproximadamente el 100% (Henriksen, 1977). El papel del sistema autónomo en el control de la irrigación cutánea es conocido, aunque no suficientemente aclarado (Roddie, 1983).

"El papel de los nervios simpáticos puede ser, modular los mecanismos dilatadores para mantener la máxima relación económica de flujo sanguíneo y la extracción de oxígeno" (Shepherd, 1983, p352).

CARACTERISTICAS DE LA ACTIVIDAD SIMPATICA

La descarga simpática presenta una actividad de base continua. Esto se observó en los nervio renales intactos de gatos no anestesiados y en libertad de movimiento (Schad & Seller, 1975) y en humanos (Delius et. al., 1972). Se observó también en neuronas postganglionares individuales del nervio cervical del gato (Mannard & Polosa, 1973; Polosa et. al., 1979), e intracelularmente en el ganglio cervical superior del gato, y del conejo (Mirgorodsky & Skok, 1969). En el análisis detallado del disparo de base (sin estimulación) en neuronas individuales preganglionares cervicales simpáticas Mannard & Polosa (1973), observaron un patrón complejo de actividad, con trenes de descarga rítmicos y componentes azarosos continuos. Los patrones estocásticos están especialmente determinados por niveles supraespinales. En los histogramas de intervalo presentados por Mannard & Polosa (1973), al descerebrar el

animal la variabilidad del patrón normal es ligeramente atenuada. Si en cambio se efectúa una sección a nivel cervical, se observa una fuerte reducción del mismo. También sucede lo mismo si se estudia un segmento de médula aislado. Este resultado indica la importancia de las entradas supraespinales en la actividad de base de los nervios simpáticos. Esto sugirió (Dworkin, 1986) una similitud entre las eferencias simpáticas y las procedentes de motoneuronas α .

El componente periódico de la actividad simpática se presenta en forma de trenes de descargas (Cohen & Gootman, 1970; Green y Heffron, 1967; Barman & Gebber, 1976; Gebber & Barman, 1977; McCall & Gebber, 1975). Gebber (1980) considera que los ritmos con período coincidente con los ciclos cardíacos, y con los respiratorios son generados intrínsecamente en el tronco cerebral, antes que por entradas excitatorias desde los barorreceptores y receptores de la respiración. Concluye que las descargas de base de las neuronas preganglionares simpáticas son generadas al menos por tres osciladores distintos ubicados en el tronco cerebral y en la médula. Este teoría se conoce como teoría de osciladores intrínsecos.

LOS SISTEMAS DE AUTORREGULACION LOCAL

Los sistemas de autorregulación local que solo dependen de la regulación química o mecánica, responden rápidamente a las perturbaciones y son estables a largo plazo. En condiciones normales, es posible que el mantenimiento del pH sea la más importante condición de la autorregulación (Guyton 1986). La autorregulación local sensa distintas variables, entre ellas, fundamentalmente, los sistemas de amortiguación química intravascular, intersticial, y el espacio intracelular. Estos mecanismos que trabajan a nivel molecular varían en complejidad desde la captación de hemoglobina por dióxido de carbono, hasta el equilibrio de bicarbonato/ácido carbónico, y la simple afinidad global de proteínas por hidrogeniones. En un mayor nivel de integración hay mecanismos hemodinámicos específicos, que responden a la elevación de la concentración de productos metabólicos, con la relajación de esfínteres y cambios en la tensión de los vasos. Otros mecanismos, mantienen el flujo sanguíneo constante a nivel regional, con independencia de las variaciones de la presión sanguínea central, a través de mecanismos humorales y compliancia mecánica no lineal. Hay entonces una estructura jerárquica en cada lecho del tejido que mantiene el normal funcionamiento de

la célula (Johnson, 1964; Morff & Granger, 1982). El sistema responde rápidamente y puede mantener una referencia no adaptativa. Pero, a pesar de la eficiencia de la regulación local, como fue mencionado, ésta, por sí sola no puede regular las variables cardiovasculares.

RELACION ENTRE LA PRESION CENTRAL Y EL pH LOCAL

El pH general es estabilizado por los mecanismos de control de manera tal que en los tejidos exista un flujo que mantenga las presiones parciales de los gases en los valores normales, el que en definitiva depende de una presión adecuada. La regulación de la presión es óptima cuando se estabiliza en un valor tal que, aun frente a una desviación máxima, la alteración de flujo sanguíneo sea compensada por los mecanismos de autorregulación local de modo que el pH no se altere (Johnson, 1964; Mountcastle, 1980). De ésta manera en condiciones de demanda normal, las perturbaciones en la presión central no alterarían el pH local de los distintos tejidos, y los quimiorreceptores permanecerían con muy poca o nula actividad. Solo si la presión cayera por debajo de cierto umbral los mecanismos de regulación local no podrían

estabilizar el flujo local y el pH disminuiría. Si el flujo decrece por debajo de un umbral mínimo cambiará el balance metabólico en el tejido por no tener suficiente oxígeno y el pH local disminuirá, cambiando de esta manera el pH general, provocando en consecuencia la activación de los quimiorreceptores.

ANALISIS DE LOS COMPONENTES FUNDAMENTALES DEL CONTROL NERVIOSO

Entre las estructuras del SNC que participan en la regulación de las variables circulatorias, el hipocampo (HIP) está conectado con el área septal a través del fórnix por vías aferentes y eferentes. El área septal se proyecta a su vez hacia el hipotálamo lateral (HL) por el tracto telencefálico medial (medial forebrain bundle); el hipotálamo dorso-lateral a su vez envía fibras al núcleo del tracto solitario (NTS) y al núcleo dorsal del vago (NDV) (Saper et. al. 1976, Cechetto, 1987). El núcleo del tracto solitario manda eferencias a diversas áreas del tronco cerebral (proyectando fibras tanto al sistema simpático como al parasimpático); las áreas que están conectadas polisinápticamente son entre otras: el núcleo del rafe, el núcleo reticular lateral, el núcleo

parvocelularis, el núcleo pontis centralis caudalis, la formación reticular ventrolateral (FRVL) (Miura y Reis 1969, Strahlendorf, J.C. y Strahlendorf, H.K. 1980), el núcleo ambiguo (NA) y los núcleos intermedios laterales de la médula (NIL) (Galosy et al., 1981). Además, la FRVL actúa sobre los NIL, y estos sobre el corazón y los vasos. El lazo realimentado del circuito barorreflejo quedaría cerrado a través de los baro y quimiorreceptores, y receptores cardiovasculares. Los primeros informan desde corazón y vasos al núcleo del tracto solitario básicamente a través del nervio depresor aórtico y del nervio del seno carotídeo (Calaresu y Pearse 1965, Cootle 1964, Humphreys 1967, Kumada y Nakajima 1972, Miura y Reis 1969). Los aferentes cardiopulmonares convergen al mismo grupo de neuronas que los receptores arteriales (Pearsson et al., 1989). También el cerebelo participa del control nervioso (Achari & Downman 1970, 1978; Galosy et al. 1981; Silva-Carvalho et al., 1991). En particular el núcleo fastigio (NF) que no afectaría las variables cardiovasculares en el reposo, tendría participación durante el ejercicio. El núcleo reticular lateral que recibe eferencias del NF e información somática y visceral, al ser lesionado puede producir déficit en las respuestas cardiovasculares durante ejercicio estático (Iwamoto et al.,

1981). El NF modularía las variables cardiovasculares en función de la actividad muscular durante ciertos ejercicios, como en la obtención de comida (Dormer et al. 1982).

El sistema tendría entonces, un lazo, realimentado por los baro-quimiorreceptores y los receptores cardiopulmonares; y otro realimentado por algunas estructuras rostrales al NTS que reciben información de las variables cardiovasculares. Según Galosy et al., 1981 el locus coeruleus recibiría información del corazón y la enviaría a los núcleos rostrales al NTS. La información procesada por el locus coeruleus estaría relacionada con información proveniente de los receptores cardiopulmonares (Ward, 1977). Este planteo implicaría, que si el sistema fuera lineal, el lazo realimentado por los receptores cardiovasculares incluiría una estructura con las propiedades de un comparador. Según el esquema utilizado en este trabajo, el NTS actuaría como tal, ya que es la única estructura que recibe información de los barorreceptores, los quimiorreceptores y los receptores cardiopulmonares, y de núcleos rostrales; y que enviaría eferencias a núcleos que controlan directamente las variables circulatorias (Galosy 1981). Continuando con este planteo, si éste fuese lineal, en el NTS actuaría la referencia del sistema. La presión media puede ser estabilizada por los quimiorreceptores o por los

receptores cardiopulmonares (Persson et. al, 1989). En consecuencia y en términos de control aquella debe ser "observada" por éstos. Uno de los pocos planteos, donde se postula un comparador (aunque no ubicado en el NTS) y se habla de la presión de referencia, es en un trabajo de Valentinuzzi (1975). Si el NTS funcionara como un comparador (en un sistema lineal) deberían observarse experimentalmente, al menos los siguiente cambios:

- a) La desaparición de su función debería provocar la pérdida completa del control realimentado
- b) Al cortar las entradas al NTS, el sistema perdería la referencia, pero las respuestas a las perturbaciones en estructuras del lazo realimentado deberían conservarse.
- c) Diferencias en las respuestas a las perturbaciones, según provengan del lazo realimentado, o de estructuras que generan la referencia (si el sistema fuese lineal). Si la estimulación en estos últimos provocara cambios en las variables circulatorias, entonces al superponer perturbaciones en el lazo, su respuesta no debería sufrir grandes cambios respecto a los efectos de la perturbación aislada. El primer punto está muy estudiado, Tanto la sección de los nervios amortiguadores, como las lesiones bilaterales del núcleo del tracto solitario (lugar donde finalizan fundamentalmente estas fibras) producen

como resultado una hipertensión neurogénica de la presión arterial, o una hipertensión mortal (Krieger, 1964; Doba & Reis, 1973). Además, la destrucción de las terminales adrenergicas en el NTS, mediante la 6-hidroxidopamina (6-OHDA), da como resultado una labilidad permanente de la misma variable circulatoria (Talman et al., 1980). El segundo punto también está estudiado, por la descerebración no hay cambios en el reflejo, pero si en los valores medios (Korner, 1971). El tercer punto esta menos estudiado, ya que si bien, son conocidas las respuestas de distintos núcleos (Galosy et al., 1981), no se realizaron muchos estudios en las interacciones entre las estructuras que forman el lazo y la referencia. Precisamente la serie de experimentos que se presentan en el próximo capítulo, se refieren a este punto.

MODELO DE CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

De acuerdo con lo planteado anteriormente, el circuito de control tiene dos lazos: uno (primario), de mayor ganancia, cerrado por los sensores de las variables cardiovasculares, y otro (secundario) cerrado por el locus coeruleus y vías que van desde los sensores a través del NTS, hacia núcleos

rostrales. El primero puede esquematizarse como se muestra en la Fig.1. Este, a partir de la referencia (R), actúa sobre la planta a través de los sistemas simpático y parasimpático. Se conoce experimentalmente que el control cardiovascular es de respuesta lenta, pero, según este esquema, puede enviarse información a lazo abierto, a través del parasimpático por el NDV y el NA, y a través del simpático por los NIL. Este último sistema tiene además una realimentación secundaria, que controla la salida, antes que el lazo principal, a través del NRL. De esta manera se obtiene una respuesta más rápida que la realimentada en el lazo principal.

El lazo secundario, cerrado por el locus coeruleus y vías que van desde los sensores a través del NTS a núcleos rostrales (antes de R en el esquema de la Fig.1), toman información de la salida del sistema y la envían a núcleos como el área septal lateral, amígdala basolateral, núcleo dorsal del vago y hipotálamo posterior.

Anteriormente se identificaron algunos componentes del control nervioso del sistema circulatorio característicos de un sistema lineal (Referencia y comparador). El sistema en estudio es alineal, por lo tanto es necesario definir qué significa que el sistema tiene como propiedades emergentes las propiedades de referencia y comparador, y estudiar cómo actúa

la referencia sobre el lazo. Lo primero se realizó con un modelo de redes neuronales y lo segundo con experimentos agudos en ratas.

ASPECTOS DE LA ONTOGENIA DEL CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

En este trabajo se trató de elaborar un modelo de control nervioso del sistema circulatorio que incluya su desarrollo. Identificadas ciertas estructuras con propiedades emergentes de comparador y referencia, se abordó la ontogenia del sistema.

Si bien en los vertebrados, los mecanismos autonómicos nerviosos para la regulación circulatoria se encuentran presentes en el feto y en el recién nacido, su mejor adaptación a las demandas ambientales y conductuales, se perfeccionan en el curso del desarrollo (Dworkin, 1979; Friedman et al., 1968). En esta etapa el control humoral (que incluye fundamentalmente hormonas de la médula adrenal, angiotensina II, tiroxina, y las prostaglandinas) interactuaría con el sistema nervioso (Tuker & Torres, 1992) y su participación sería importante en la regulación global del

sistema cardiovascular (Dworkin, 1979; Geis et al., 1975). En el feto y en el neonato los quimiorreceptores funcionan (Itskovitz et. al., 1987, Boekkooi et al., 1992), y su información es suficiente para indicar cuando los tejidos están óptimamente irrigados, pero forman parte de un lazo de realimentación lento. Esto último, haría necesario de los mecanismos humorales para estabilizar el sistema. De los receptores cardiopulmonares no se tienen datos sobre su funcionalidad en este período. Podría pensarse que los barorreceptores difícilmente participen del control de las variables, ya que como se mencionó, tampoco lo hacen en el adulto. Puede decirse entonces que en este período, por lo menos los quimiorreceptores pueden estabilizar las variables circulatorias a largo plazo. Estas, por distintas perturbaciones podrían apartarse del valor óptimo, pero al variar el pH, será sensedado y el SNC provocaría un ajuste que podría no ser el óptimo, ya que aún podrían no estar determinados los valores óptimos globales. A pesar de las fluctuaciones, el SNC tiende a estabilizar los valores óptimos a largo plazo, para que el pH sea tal que el intercambio de gases en los tejidos sea óptimo. La respuesta del lazo (realimentado por los receptores cardiovasculares) a las perturbaciones (como la estimulación eléctrica) es comparable

a la del adulto (Shinebourne et al., 1972). Puede entonces inferirse que la ganancia del reflejo es similar a la de un animal adulto. Pero al no estar el sistema completamente desarrollado, la información de error generada a partir de la realimentación de los barorreceptores, no puede provocar salidas (variables circulatorias) óptimas. Esto implica que la referencia no es la adecuada o que dada la baja ganancia del lazo, para una determinada referencia y señal de error, el sistema da distintas salidas. Si bien el lazo tiene durante la ontogenia una ganancia comparable a la del adulto, esto no implica que el procesamiento de información sea el mismo.

Cabría preguntarse si en la ontogenia no hay cambios plásticos, surgidos de la interacción individuo-ambiente. Esta hipótesis, es compartida por otros investigadores como Cohen y Randall (1984), quiénes en su artículo sobre condicionamiento clásico de respuestas cardiovasculares, hablan de "cambios cardiovasculares aprendidos". Estos autores se refieren a los efectos del aprendizaje autonómico en adultos (aves y mamíferos) sin aludir al problema de la ontogenia. La importancia del aprendizaje en el control de la distribución de requerimientos homeostáticos durante el comportamiento fue estudiada (Baum, 1974; Herrnstein, 1961; Sibby & McFarland,

1964; Weldon & Burgess, 1982), y se ha observado también aprendizaje visceral para la función autonómica (Dworkin & Miller, 1977; Dworkin, 1980; 1984).

Formulamos la hipótesis de que durante la ontogenia, el SNC se adapta al sistema a controlar, a partir de los valores de las variables circulatorias que tienden a ser estabilizados por los quimiorreceptores. De acuerdo con éste punto de vista el lazo tendría dos componentes. El primero responsable de la estabilidad de las variables a largo plazo, con una constante de tiempo alta (varios minutos). El segundo, realimentado por los barorreceptores arteriales sería funcional en la ontogenia avanzada, y estabilizaría las variables a muy corto plazo. De este modo resultaría un sistema con un control a corto plazo muy eficiente.

MECANISMO DE APRENDIZAJE

Es conocido que sobre cada tejido actúan eferentes autonómicas simpáticas desde el SNC que controlan la función local (Shepherd, 1983). En el mismo tejido hay además un mecanismo de autorregulación que compensa aun las variaciones azarosas del eferente autonómico. El eferente simpático como

se mencionó tiene un histograma de intervalos característico (Mannard & Polosa, 1973). Es decir que cada frecuencia de disparo tendrá una probabilidad de ocurrencia.

Continuando con el planteo, para cada tejido hay una frecuencia media de descarga del eferente simpático, tal que el flujo sanguíneo mantenga un pH adecuado, es decir, para que las presiones parciales de los gases sean las correctas. Este valor que provoca mínima descarga quimiorreceptora, sería el que tendería a mantenerse por la realimentación. Este valor sería el que el SNC debe aprender. Para la regulación de varios tejidos, en un comienzo, es posible que los quimiorreceptores descarguen aún cuando algunos tejidos estén irrigados correctamente. Pero, si a partir de la descarga quimiorreceptora, el sistema evoluciona de manera que, para cada tejido presentase un valor de descarga simpática cercana a la óptima, al transcurrir el tiempo menos tejidos estarían mal irrigados. El sistema convergería hacia un estado, donde en condiciones de consumo de oxígeno normal, los tejidos estarían bien irrigados y los quimiorreceptores no descargarían.

Dworkin (1986) considera que podría ser filogenéticamente parsimonioso que hubiese aprendizaje instrumental para la regulación de las descargas de base del sistema simpático, y

propone interpretar el proceso como un aprendizaje instrumental aversivo. En tal caso, la respuesta sería la salida del sistema y el estímulo incondicionado la respuesta de los receptores. Cada vez que los tejidos están mal irrigados habrá una descarga de los sensores, la que jugaría el papel de sanción en un aprendizaje conductual. El sistema aprendería a recibir mínima descarga. Según el planteo mencionado, si se controlase un solo tejido, a través de una señal eferente con una distribución de probabilidades $p(S1)$ cada vez que el evento (frecuencia instantánea), "S1" sea inadecuado, el vaso se contraerá de tal manera que el pH aumente y los quimiorreceptores dispararán. El SNC deberá aprender que no tiene que enviar descargas a esta frecuencia. Esto no sucederá para las frecuencias de disparo correctas. De esta manera la distribución de probabilidad será tal que reduce al mínimo el número de descargas de los quimiorreceptores. Para más tejidos, por ejemplo tres, si se define la frecuencia instantánea de cada tejido S1, S2 y S3. Cada una tendrá sus histogramas de intervalo y su correspondiente distribución de probabilidades para cada frecuencia, que llamaremos $p(S1)$, $p(S2)$, $p(S3)$ respectivamente. Supongamos que en un instante (i) los quimiorreceptores descargan (indicando PH ácido) y que en ese

momento el tejido 1 tiene una frecuencia $S1=A$, el 2 una frecuencia $S2=B$ y el 3 una frecuencia $S3=C$. El sistema debe aprender a disminuir la repetitividad de estas frecuencias (ya que por lo menos un tejido está mal irrigado). En un segundo instante (ii) las frecuencias son para el tejido 1: $S1=A$ (se repite la frecuencia anterior), para el 2: $S2=D$ y para el 3: $S3=E$, el sistema disminuirá la repetición de estas frecuencias. De esta manera la frecuencia A en el tejido 1 tendrá una repetición aún menor y tenderá a desaparecer si sigue correlacionada con la descarga quimiorreceptora. Además debe aumentar la repetición de las frecuencias $S2=B$ y $S3=C$ del instante anterior, por no estar correlacionadas con la aparición de la descarga quimiorreceptora. En sucesivas iteraciones el sistema aprende a enviar las frecuencias para que los tejidos estén irrigados adecuadamente.

De acuerdo con este planteo, la primer propuesta hecha en el presente trabajo, también, es un aprendizaje instrumental aversivo, ya que el SNC sólo va a recibir descargas si el sistema está fuera de los valores óptimos.

La mayor diferencia entre ambos planteos, consiste en la manera en que se realiza el aprendizaje del control sobre cada tejido. En este trabajo, se considera que el sistema aprende el valor medio de descarga a enviar a cada tejido, el que

tiende a ser estabilizado por los quimiorreceptores. En el planteo de Dworkin (1986) se aprende cada frecuencia, atenuando las inadecuadas y si alguna fue atenuada y no era necesario, se vuelve al valor original. Este método requiere que los quimiorreceptores estén informados rápidamente de los cambios producidos por las frecuencias inadecuadas, de lo cual no hay pruebas, y no se sabe bien en qué condiciones el sistema convergería.

Este aprendizaje no sólo podría darse en la ontogenia, sino quizás aun cuando el sistema tenga que readaptarse.

En el último capítulo se presentará un modelo utilizando redes neuronales para estudiar las hipótesis propuestas.

CAPITULO 3

ESTUDIO DE INTERACCIONES ENTRE LA REFERENCIA Y EL LAZO
REALIMENTADO POR LOS RECEPTORES CARDIOVASCULARES

INTRODUCCION

En los experimentos que se presentan a continuación, se estudiaron las respuestas a interacciones entre las estructuras que procesan información relacionada a la referencia, y ciertas estructuras del lazo. En particular entre las primeras se eligieron aquellas relacionadas al comportamiento (Smith et al., 1982; Spyer, 1989), por conocerse efectos modulatorios en diversas conductas. Las interacciones se estudiaron a través de respuestas a perturbaciones (estímulos eléctrico-químicos) secuenciales y sincrónicas, entre estructuras muy poco realimentadas y otras realimentadas (por los receptores cardiovasculares). Dentro del lazo realimentado se realizaron perturbaciones sobre los receptores arteriales a través de un estímulo de los barorreceptores provocado por una oclusión carotídea. Además como estructura del lazo sobre la cual realizar perturbaciones se eligió la FRVL por ser una de las principales áreas que envían eferencias al NIL, y por disponer de muchos antecedentes en la bibliografía.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron ratas de la cepa Sprague-Dawley machos adultos de peso entre 250 y 300 gramos, pertenecientes al bioterio del Instituto de Biología y Medicina Experimental, mantenidas a una temperatura de 23 °C, con un período luz-oscuridad de 12 horas, y alimentadas con purina Chow. Los animales fueron mantenidos en ayunas desde la víspera de la experiencia y anestesiados con uretano (etil carbamato) 1,3 gr/Kg. En estas condiciones se realizan las siguientes maniobras quirúrgicas:

- a) canulación de la arteria femoral y vena femoral.
- b) colocación de elementos para la oclusión carotídea bilateral y proximal al corazón. Las oclusiones se realizaron de dos modos diferentes: I) por tracción perpendicular al caudal sanguíneo, realizada con un lazo flexible. II) oclusión con manguito neumático.
- c) disección de los nervios esplácnico derecho e izquierdo:
Lado izquierdo: En la Fig.2, se observa el esquema del abordaje con el animal en la posición decúbito dorsal. Se llegó al nervio separando la aponeurosis superficial que está

sobre el nervio a la altura de la aorta. Una vez localizado el nervio se disecó hacia el diafragma hasta pasar la rama que va a la suprarrenal. El lugar de registro fue entre la bifurcación y el diafragma. Desde este lado, al explorar el lado derecho, se puede observar después de la aorta las venas porta y cava inferior y luego el nervio esplácnico mayor derecho. Lado derecho: con el animal en la posición decúbito dorsal, puede encontrarse el nervio esplácnico introduciéndose hacia adentro y detrás del triángulo cuya base está formada por el límite inferior del hígado, el lado menor por la vena porta (en la parte medial del animal) y el lado mayor por la vena cava, en la parte lateral del animal. En el vértice inferior del triángulo se encuentra la arteria mesentérica superior. El nervio se buscó en el sentido céfalo-caudal a la altura de la confluencia de la vena renal con la vena cava (es el único nervio autonómico en el triángulo). Se lo distingue fácilmente porque antes de llegar al ganglio celiaco el nervio presenta una expansión ganglionar.

Se hizo un registro de potenciales compuestos antes de la bifurcación a la suprarrenal mencionada. Se registró con un electrodo de acero inoxidable en forma de gancho, formado por cuatro terminales ubicados en el mismo plano. Los dos del medio fueron de registro (conectados a una entrada

diferencial). Los ubicados en los extremos atenuaban los movimientos del nervio producidos por la respiración, y poniéndolos al potencial de tierra disminuían las señales eléctricas, básicamente de origen cardíaco y muscular. Después de colocados los electrodos el nervio se sumergió en aceite mineral. La señal registrada fue filtrada por un filtro pasabanda desde 0,5 Hz a 50 Hz atenuando 48 dB/oct.

d) craneotomía: Los animales fueron colocados sobre una almohadilla térmica y su cabeza ubicada en un estereotáxico (Kopf Instruments).

Se practicaron orificios en la región dorsal del cráneo de aproximadamente 3 mm de diámetro, en los lugares en que se efectuarían descensos de electrodos, (el diámetro mencionado fue el adecuado para asegurar el mantenimiento de la proyección vertical del electrodo). Se realizó además una craneotomía de aproximadamente 5 mm de diámetro para ubicar los electrodos de ECoG (las craneotomías mencionadas se efectuaron con el animal ubicado en el estereotáxico para precisar el lugar de las exposiciones). Se empleó el atlas de J. De Groot (1963). Se aplicaron estímulos en los puntos señalados en las Fig.3 (en el hemisferio derecho), siendo las coordenadas respectivas las siguientes:

formación reticulada:
antero-posterior 1 mm

lateral 1,4 mm
vertical -2 mm;

área septal medial.
antero-posterior 7,8 mm
lateral 0 mm
vertical 0,5 mm;

área septal lateral:
antero-posterior 7,4 mm
lateral 0,8 mm
vertical 2 mm;

hipotálamo lateral:
antero-posterior 6,6 mm
lateral 1,2 mm
vertical -3 mm.

hipocampo dorsal.
antero-posterior 5 mm
lateral 1 mm
vertical 2,5 mm;

fórnix
antero-posterior 5,8 mm
lateral 0,2 mm
vertical 2,5 mm;

hipocampo ventral.
antero-posterior 3 mm
lateral 4,2 mm
vertical -3,5 mm;

CARACTERISTICAS DE LOS ESTIMULOS

a) Como estímulo eléctrico se utilizó uno de los patrones que la bibliografía describe como eficiente, un tren de pulsos rectangulares de 1 milisegundo de ancho con una frecuencia de 100 Hz, excepto para el hipocampo donde se utilizó un tren de

2 milisegundos de ancho y 80 Hz. Los estímulos se generaron con dos estimuladores de corriente constante y se aplicaron a través de un separador de masas.

b) Se utilizó un estimulación bipolar, lo cual permite asegurar una estimulación localizada.

c) Los umbrales de corriente, los pulsos y tiempos de duración de los estímulos se determinaron experimentalmente con los siguientes criterios:

I) La carga mínima, se determinó de modo tal que provocara una respuesta aproximadamente igual al 10% de la presión basal, de esta manera se disminuía el daño tisular y se estimulaba el menor volumen posible (para que el estímulo fuese localizado). Los valores utilizados fueron desde 5 a $250\mu\text{A}$. El umbral de respuesta fue variable para cada animal y además, algunas veces el estímulo fue menos eficiente al estimular repetidamente en el mismo lugar (posiblemente, por daño tisular y por acumulación de material conductor en el electrodo), por esta razón, para cada animal se realizaron descargas tal que produjesen una amplitud de respuesta de acuerdo al criterio mencionado. En las áreas en que no se obtuvo respuesta a bajas corrientes se adoptó como umbral, valores del orden utilizado en otras áreas donde sí había respuesta. Al estudiar las interacciones se utilizó la mínima carga que provocase el mismo efecto.

II) Los tiempos de duración de los estímulos se adoptaron lo suficientemente cortos, como para obtener respuestas analizables que pudiesen ser consideradas como provocadas por un pulso, y provocando mínimo daño tisular. El tiempo elegido fue de 5 y 10seg. para estímulos eléctricos y para la oclusión carotídea. Estos tiempos coinciden con los utilizados en la bibliografía (Calaresu & Mogenson, 1972). La exclusión temporaria y reversible de estructuras nerviosas se realizó aplicando estereotaxicamente micro-inyecciones de 1 a 3ul de KCl 1M.

CARACTERISTICAS DEL MANGUITO NEUMATICO Y FORMA DE ESTIMULO

Se construyó con una lámina de nylon del menor espesor obtenible en plaza ($20\mu\text{m}$), tal que pudiese adquirir forma tubular de un diámetro aproximadamente de 3mm. Cada manguito rodeó la carótida (al igual que el lazo mencionado más arriba); poseía un extremo ocluido y por el otro conectado a una cánula de polietileno, en serie con una jeringa de 20mL. Al aumentar la presión, el manguito adquiría forma tubular, ocluyendo la carótida entre sus paredes. De esta manera el estímulo mecánico producido sobre el vago fue mínimo, lo cual,

aseguró una respuesta predominantemente hipertensiva. La presión a aplicar sobre el embolo de la jeringa no fue crítica; se utilizó la suficiente, para que las paredes de los tubos ocluyecen las arterias sin producir deformaciones plásticas en el manguito.

CARACTERISTICAS DE LOS ELECTRODOS Y FORMA DE ESTIMULACION

Se construyeron electrodos cánula para estimulación eléctrica y farmacológica; se fabricaron a partir de una aguja de acero inoxidable de 0,3mm de diámetro externo, en la que se insertó un alambre de cobre de 0,08mm de diámetro. Este último estaba sujeto a la punta de la aguja de forma tal, que no obstruyese por completo el orificio interno, permitiendo así, el pasaje de un líquido. El conductor interno fue el positivo, y la camisa de la aguja fue el conductor negativo, esto permitió soldar ésta al soporte conectado al estereotáxico para hacer así las conexiones eléctricas e hidráulicas, alejadas de la línea vertical (en la que se efectuó el estímulo). Esto permitió utilizar dos electrodos simultáneamente con una separación del orden del milímetro, lo cual en nuestro caso fue importante porque se aplicaron estimulaciones simultaneas y muy próximas.

VARIABLES CIRCULATORIAS MEDIDAS

Se realizaron las determinaciones habituales citadas en la bibliografía del tema, presión arterial, electrocardiograma, frecuencia cardíaca, neumograma y ECoG; y actividad del nervio esplácnico mayor. Las variables mencionadas fueron registradas, en un polígrafo Grass de 7 canales simultáneamente con una microcomputadora, o con un equipo Lablinc. La ventilación del animal fue sensada en forma continua por dos termistores que registran los cambios de temperatura en cada ciclo ventilatorio. Las otras variables se midieron en forma convencional. Se estudiaron catecolaminas en sangre (adrenalina, noradrenalina y dopamina) por un método radioenzimático modificado. Se extrajeron muestras de 400uL de sangre en tres condiciones: basal e inmediatamente finalizados los estímulos en la formación reticulada, área septal e hipotálamo lateral; luego se inyectó igual cantidad de solución fisiológica para restablecer el volumen circulatorio. En el caso de extraerse muestras después de una estimulación, ésta era la primera en efectuarse. Las muestras fueron centrifugadas a 6000 rpm durante 10 minutos, y el plasma (aprox. 200uL) depositado en tubos a -20°C.

Finalizado el experimento el cerebro de cada animal fue extraído y colocado en líquido de Bouin para realizar luego el control histológico de la ubicación de los electrodos de estimulación. Para ello se practicaron cortes frontales de 8 um de espesor coloreados con hematoxilina-eosina.

ANALISIS ESTADISTICO

Se analizaron los cambios de amplitud de la presión utilizando un test de Wilcoxon. Se compararon la respuesta aislada a la perturbación (estimulación reticular u oclusión carotídea) con la siguiente respuesta al apareamiento de estímulos. El valor medio de la presión en ambos casos fue medido tomando la media de cada segundo durante la estimulación reticular. El estudio estadístico de los posibles cambios en las catecolaminas circulantes se realizó por un Anova de un factor, comparando antes e inmediatamente después de la estimulación en distintos animales. El numero de animales utilizados se indica en cada experimento.

RESULTADOS

BREVE DESCRIPCION DE LAS RESPUESTAS A ESTIMULOS SIMPLES

1) Oclusión carotídea (OC): La oclusión carotídea provocada con un manguito neumático (sin tracción) presentó una respuesta fundamentalmente hipertensiva con taquicardia, observándose en forma irregular una bradicardia inicial (Fig.4). La oclusión con un lazo, en cambio, presentó una marcada hipotensión con bradicardia, seguida de una hipertensión. La hipotensión fue presumiblemente ocasionada por la perturbación mecánica del nervio vago contiguo. Se observó que la respuesta hipotensora comenzaba sincrónicamente con el estímulo, mientras que la respuesta hipertensora presentaba un retardo de varios segundos. El animal presentó polipnea pero, cuando el estímulo fue relativamente breve (aproximadamente 5 segundos), desapareció la hipertensión y no se observaron cambios respiratorios significativos. Aun con el manguito, en algunas oportunidades, la oclusión provocó hipotensión por presión sobre el vago, esto dificultó el estudio de interacciones. La oclusión carotídea produjo la sistemática desincronización del ECoG.

El registro en el nervio esplácnico mayor fue una señal periódica de 10 a 12,5Hz y con una amplitud en el rango de 10 a 30 μ V, estos resultados son comparables a otros publicados (Cohen & Gootman, 1970). Con la oclusión carotídea se observó un aumento en la frecuencia superior al 26 %, dependiendo de la perturbación mecánica sobre las carótidas. Este incremento de actividad es comparable al observado por la estimulación del área A5 (Huangfu et al., 1992). Con esta técnica no fue posible observar resultados sistemáticos con estimulaciones eléctricas.

2) Formación reticulada (VLFR): Se trabajó con rangos de corriente desde 10 a 100 μ A. La respuesta a la estimulación reticular, puede dividirse en dos componentes: el primero hipertensor, función creciente de la corriente de estímulo, estuvo presente en todos los casos; el segundo tiene una fase hipotensora más importante, seguido de una ligera hipertensión, éste componente es también función de la corriente, pero en un grado mucho menor que el anterior. El segundo componente se observó aproximadamente en el 30% de los experimentos, y fue la única respuesta a corrientes de estimulación menores de 25 μ A (Fig.5). Se observó también bradicardia en función creciente de la corriente, los cambios

respiratorios no fueron sistemáticos (Fig.6). Cuando el estímulo se efectuó en otra coordenada vertical (-1mm en lugar de -2 m) se obtuvo el mismo patrón de respuesta presora, pero con taquicardia, en lugar de bradicardia. El ECoG mostró una desincronización coincidente con la hipertensión provocada por el aplicación del estímulo eléctrico.

3) Area septal medial (SM): La respuesta típica a su estimulación eléctrica consistió en una hipertensión inicial significativa, seguida por un decremento con oscilaciones hasta establecerse en una hipertensión durante varios minutos (Fig.7).

4) Area septal lateral (SL): En general los efectos directos sobre las variables analizadas no fueron significativos en los rangos de corriente utilizados, desde 70 a 200 μ A, (no se utilizaron valores mayores por las razones mencionadas en material y métodos). Sin embargo en algunos casos se apreció una ligera hipotensión prolongada.

5) Hipotálamo lateral (HL): Tampoco en este caso los efectos sobre las variables analizadas fueron significativos en los rangos de corriente utilizados, desde 70 a 200 μ A. Sin embargo en algunos casos se apreció una ligera hipertensión prolongada.

6) Hipocampo (HIP): En todos los casos se utilizó un tren de pulsos de 2mseg de ancho, 80Hz y 200 a 350 μ A en HIP y 40 a 100 μ A en FRVL. No se observaron cambios sistemáticos (en las variables estudiadas por la estimulación eléctrica) de ninguna de las tres áreas de la formación hipocampal consideradas: HIP dorsal, HIP ventral y fórnix (cercano al quiasma).

7) Catecolaminas: Se analizaron las variaciones en las catecolaminas circulantes por la estimulación eléctrica en la FRVL, SL, y HL respecto de la condición basal, no observandose cambios significativos (n=10, p<1.15; n=10, p<.83 y n=10, p<.86, respectivamente).

EFFECTOS SOBRE LAS VARIABLES CIRCULATORIAS DE LA ESTIMULACION ELECTRICA APAREADA SOBRE ESTRUCTURAS ROSTRALES AL NTS, Y FORMACION RETICULAR VENTROLATERAL Y OCLUSION CAROTIDEA

Solo se observaron modulaciones con los estímulos apareados. Los secuenciales no provocaron interacciones sobre las variables estudiadas.

1) Interacción entre área septal lateral (SL) y formación reticulada ventrolateral (FRVL).

La estimulación eléctrica del área septal lateral atenuó significativamente o bloqueó las respuestas hipertensoras obtenidas por descargas sobre la FRVL, (n=10, $p < 0.005$) (Fig.8). La interacción se hizo evidente en la secuencia formada por una estimulación en el FRVL durante 5 segundos, seguida de una descarga en el SL durante 10seg. con una estimulación en la FRVL en los 5seg., repitiendo finalmente el primer estímulo. Este efecto se presentó siempre que las corrientes aplicadas al SL fueran menores a un umbral variable según el animal entre 70 y $100\mu\text{A}$. Se comprobó que la interacción se producía con independencia de la duración de los estímulos (se ha estudiado para decenas de segundos) y de la secuencia de presentación de los mismos. Cuando las respuestas reticulares cursaban con una hipotensión superpuesta, la estimulación apareada del área septal afectó fundamentalmente el componente hipertensor.

Al repetirse la secuencia aplicando una corriente sobre el SL mayor que el umbral de 70 a $100\mu\text{A}$, se observó potenciación en lugar de bloqueo (n=10, $p < 0.005$), (Fig.9). En algunos casos (siempre con valores de estimulación mayores que el umbral) la

estimulación septal tuvo un efecto combinado, primero con una breve atenuación de la respuesta al estímulo reticular y finalmente la potenciación.

2) Interacción entre el hipotálamo lateral (HL) y formación reticulada ventrolateral (FRVL)

Al realizar estímulos apareados entre el HL y la FRVL se observó también bloqueo ($n=10$, $p<.005$) y potenciación ($n=10$, $p<.005$) (en las Figs. 10 y 11 se muestran secuencias del mismo tipo que las mencionadas previamente).

Se estudiaron los cambios electroencefalográficos durante los estímulos apareados. Pero dada la alta interferencia del estímulo eléctrico sobre el ECoG, no se pudieron estudiar los casos de bloqueo, aunque en algunos experimentos de potenciación se observó que el ECoG se desincroniza mientras dura este efecto (Fig.12).

3) Interacción entre la estimulación del área septal lateral (SL) hipotálamo lateral (HL) y oclusión carotídea (OC).

Se realizó la asociación entre estimulación septal lateral y oclusión carotídea. Se observó que el componente hipertensor (producto de la realimentación barorreceptora) es fuertemente atenuado por la descarga sincrónica en el área septal lateral ($n=6$, $p<.027$) (Fig.13). No se vieron resultados claros entre la asociación HL y oclusión carotídea. En ningún caso se obtuvo potenciación.

4) Hipocampo

4-1) hipocampo dorsal

El efecto fásico del apareo fue una potenciación de la respuesta presora reticular ($n=7$, $p<.017$) y una marcada disminución de la amplitud respiratoria. Se observó también un efecto tónico. La respuesta a la estimulación aislada en la FRVL fue potenciada por aproximadamente nueve minutos. (Fig.14).

4-2) hipocampo ventral

El apareamiento de estímulos bloqueó total o parcialmente la respuesta presora reticular ($n=6$, $p<.0027$) (Fig.15). También se observó un efecto tónico, la respuesta a la estimulación aislada en la FRVL fue potenciada por aproximadamente catorce minutos.

4-3) fórnix

El efecto fásico del apareo fue una potenciación de la respuesta presora reticular ($n=8$, $p<.012$) y una disminución de la amplitud respiratoria. La respuesta a la estimulación aislada en la FRVL fue potenciada por aproximadamente un minuto (Fig.16). Debido a la interferencia, hubo dificultades en el registro del ECoG y la frecuencia cardíaca, razón por la cual no se muestran en la figura.

En todos los casos, cuando se obtuvo potenciación, se observó que el tiempo de duración de está fue menor que el de estímulos reticulares (no apareados).

5) área septal medial e interacciones durante cambios a largo término

La estimulación eléctrica del área septal medial no produjo ninguna modulación de las respuestas estudiadas. En cambio se observó que la respuestas a las perturbaciones del lazo de realimentación, durante la hipertensión consecutiva a la estimulación del área septal medial, no difieren respecto de las observadas en el caso de una perturbación aislada. En la Fig.17, se observa un ejemplo para la oclusión carotídea. Además, en los casos en que se presentó una hipotensión duradera por estimulación en el SL, al provocar una descarga en el FRVL o una OC (pasados los transitorios y mientras duraba la hipotensión), no se observaron cambios en la amplitud de éstas, respecto de las obtenidas antes de la estimulación septal. Igualmente, cuando se produjeron cambios en la presión por la estimulación en la SL o en el HL, la respuesta a la estimulación reticular no se vió alterada (por ejemplo al inyectar KCl, como se mostrará más adelante).

6) Interacción entre la oclusión carotídea y la estimulación de la formación reticulada ventrolateral.

Los efectos sobre las variables cardiovasculares de la superposición de la oclusión carotídea más la estimulación reticular, resultaron en una suma de las respuestas obtenidas por la aplicación de cada estímulo por separado (Figs. 18 y 19).

EFECTO SOBRE LAS INTERACCIONES OBSERVADAS POR LA DESPOLARIZACION DE LAS DIVERSAS ESTRUCTURAS

Se estudiaron los efectos de la inyección KCl 1M en las áreas que dieron interacciones bloqueantes, las otras no dieron resultados sistemáticos. Primero se presentan los resultados por la inyección de $3\mu\text{l}$ en las áreas involucradas para estudiar los efectos aislados. La inyección en la FRVL produjo una ligera hipertensión seguida de una hipotensión duradera, polipnea y bradicardia, el ECoG se desincronizó y luego se sincronizó en forma creciente por decenas de segundos, volviendo luego a las condiciones iniciales (Fig.20). La inyección en el SL, produjo hipotensión y taquicardia inicial, seguida de una hipertensión significativa y prolongada, bradicardia y un aumento en la amplitud respiratoria. El ECoG se desincronizó en durante la hipertensión (Fig.21). La inyección en el HL, produjo una ligera hipotensión duradera y un aumento de la amplitud respiratoria (Fig.22).

La inyección de $2\mu\text{L}$ de KCl 1M en el SL o HL anuló la modulación de estas áreas sobre la respuesta reticular (Fig.23 y 24). En los casos en que se observó potenciación la inyección de KCl en las áreas moduladoras estudiadas fue difícil de controlar, ya que fue necesario aumentar la cantidad de KCl inyectada, siendo difícil interpretar los resultados por la mayor difusión de la sustancia. En algunos casos, se observó que el septal lateral potenció en menor grado las respuestas reticulares luego de la inyección (Fig.25).

DISCUSION

Según el diagrama de control planteado en la Fig.1 se planearon experimentos para investigar, cómo las estructuras rostrales al NTS actúan sobre el lazo realimentado (por receptores arteriales y cardiopulmonares). Es aceptado (Galosy et.al. 1981) que el NTS envía eferencias al NDV, al NA, al NGC y a los NIL. Los dos primeros núcleos y el NTS al ser estimulados, provocan una disminución de la presión, mientras que la estimulación de los NIL producen una hipertensión. En el caso del NGC no siempre se observó la misma respuesta e

incluso puede no provocar cambios. El NTS además envía eferencias a la formación reticulada ventrolateral (Strahlendorf, 1980) y al NRL (Galosy et al., 1981). Ambos al ser estimulados provocan un aumento de la presión arterial. Al estimular estructuras rostrales al NTS, excepto para el SM, las respuestas circulatorias obtenidas fueron mucho menores en amplitud o estuvieron ausentes y su duración fue mayor que la obtenida al estimular estructuras que están dentro del lazo realimentado. Mientras que en el lazo, los cambios por perturbaciones fueron importantes y compensados mucho más rápidamente. Las respuestas a la estimulación en el SM coinciden con las publicadas por Calaresu & Mogenson (1972) y Calaresu et. al. (1976), estimulando en sitios ligeramente laterales a los utilizado en el presente trabajo; en lugares mas alejados observaron una hipotensión. En éste trabajo no se encontró respuesta por la estimulación en el SL, con las corrientes utilizadas y se vió una hipotensión por la despolarización del área. Los autores mencionados, quiénes no median las corrientes utilizadas, obtuvieron hipotensión estimulando en sitios cercanos a los utilizados en este trabajo. En lugares más lejanos obtuvieron hipertensión. Posiblemente si las corrientes utilizadas hubieran sido mayores, ambas observaciones coincidirían, como ocurre

mientras se despolariza el SL. Los autores mencionados afirman que al observarse respuestas opuestas esto "sugiere la posibilidad de la existencia dentro del área septal de dos áreas funcionales bien definidas, afectando estas al sistema vaso motor de modos diferentes" (Calaresu & Mogenson, 1972). Cuando hubo respuestas a las perturbaciones en estructuras rostrales al NTS (por ejemplo la estimulación del SM y en los casos de despolarización del SL y el HL), todas las respuestas a las perturbaciones en el lazo estudiadas fueron muy similares a las obtenidas en forma aislada (dentro de los errores de medición). Esto puede interpretarse como que las respuestas compensadas rápidamente corresponden a estructuras que forman parte de un lazo realimentado. Las otras no serían rápidamente compensadas, por estar dentro de un lazo con mucha menor ganancia. Además, la estimulación de estructuras rostrales al NTS no provocaron cambios en las perturbaciones dentro del lazo; sólo pudieron desplazar las respuestas manteniendo las variaciones relativas. La falta de respuesta de algunas estructuras pertenecientes a este último grupo podría explicarse por actuar estas sobre núcleos con repuestas antagónicas. Respecto de la respuesta a la estimulación del SM debe tenerse en cuenta que esta no solo tiene referencias a núcleos que envían información de manera directa o indirecta

al NTS como las áreas anteriores. Además envía eferencias al hipotálamo anterior (Galosy et al., 1981), de la misma manera en que continúan las vías hasta llegar al corazón y vasos.

Se estudiaron las interacciones entre estructuras del lazo y las rostrales al NTS. Al estimular sincrónicamente el área septal lateral, y la formación reticulada ventrolateral, utilizando corrientes por debajo de los umbrales mencionados en resultados, las respuestas cardiorespiratorias a la estimulación reticular resultaron muy atenuadas o bloqueadas. El mismo efecto se observó con la estimulación apareada del hipotálamo lateral y la formación reticulada. Este fenómeno que resultaba previsible a partir del modelo de control presentado (Fig.1), dadas las conexiones conocidas desde el área septal al hipotálamo lateral y de éste hacía el NTS. Cuando se repitió la misma secuencia con corrientes superiores a los umbrales mencionados en resultados, se invirtió la respuesta, observándose una potenciación, tanto en las asociaciones del SL como del HL con la FRVL. También se observó bloqueo de la hipertensión provocada por la oclusión carotídea, siendo los resultados similares a los obtenidos por Covian & Timo-Iaria (1966). Para el hipocampo, cuyas eferencias constituyen la principal vía de entrada del área septal lateral, también se observó potenciación fásica por la

estimulación apareada entre el hipotálamo dorsal y el fórnix, con la FRVL; en cambio, la misma asociación con hipocampo ventral produjo bloqueo.

En nuestro planteo también son importantes los cambios electrocorticográficos. La desincronización del ECoG provocada por la descarga reticular se hizo más notable durante la potenciación. La interferencia eléctrica que se hace presente durante la estimulación simultánea de áreas muy próximas, impidió registrar las respuestas electrocorticográficas durante el bloqueo. Esta modificación del sincronismo del ECoG podría tener su foco en la FRVL.

La despolarización de las áreas moduladoras con KCl responden al modelo considerado. La inyección en el SL o en el HL anula el bloqueo de estas áreas sobre las respuestas de origen reticular (mientras dura la despolarización). En los casos de potenciación solo a veces se disminuyó su amplitud, pero no se anuló, por requerir una dosis mayor, lo cual no permitía controlar el experimento por aumentar el radio de difusión del líquido. No se pudo utilizar corrientes menores, donde quizás el KCl fuera más eficiente, por no presentarse en estos casos el efecto de potenciación. En tales circunstancias la desincronización del ECoG observada durante la potenciación fue disminuida por la despolarización de las áreas moduladoras.

Las observaciones sobre bloqueo y potenciación podrían explicarse por inhibición, y facilitación (o disminución de la inhibición) de las áreas que producen hipertensión al ser estimuladas (entre las que se encuentra la FRVL), podría también sumarse el efecto contrario para las estructuras que al estimularse dan una hipotensión. Para el SL este efecto podría interpretarse considerando la posible existencia de estructuras muy cercanas, con distintos umbrales y diversa topografía (Covian 1968). El hipotalamo lateral carecería de una distribución comparable al área septal lateral, pero al ser el HL una estructura intermedia entre el SL y el lazo realimentado, podría tener neuronas muy cercanas que procesan la información bloqueante y otras para la que produce potenciación. Se ha observado (Weiss & Crill, 1969) que la activación de áreas hipotalámicas atenúan marcadamente la actividad aferente del nervio del seno carotídeo, y de la actividad postsináptica del NTS. El hipotálamo puede limitar la cantidad de información a ser aceptada, produciendo una marcada inhibición, en particular en situaciones relacionadas con el comportamiento (Manning, 1982). Igual explicación puede darse a los experimentos que muestran que las respuestas a las perturbaciones dentro del lazo realimentado no varía por los desplazamientos de la presión provocados por la estimulación de

los núcleos rostrales. En los casos de hipotensión, al ser atenuada la aferencia del nervio carotídeo, la señal de error que va a actuar va a ser menor, obteniéndose una salida de mayor amplitud, y viceversa para la hipertensión. Las respuestas tónicas no podrían explicarse sólo por la modulación nerviosa, ya que se sumarían los cambios humorales, y posiblemente la estimulación produzca cambios perdurables en el tiempo como los observados en LTP (potenciación a largo término). El sistema en este sentido se comporta como realimentado al cual se le varía la referencia, manteniendo las respuestas a las perturbaciones en el lazo sin cambio.

El lazo de realimentación del reflejo cardiovascular presenta una latencia suficientemente larga de tal modo que la compensación a una perturbación (estimulación en la FRVL o OC) se produce con un retardo (aproximadamente 2 o 3seg.). Así, la atenuación derivada de la estimulación en el área septal en hipertensión provocada por OC o FRVL, podría ser considerada en términos de una reducción de la ganancia, debido a un efecto inhibitorio (o reducción de alguna facilitación tónica) sobre algún componente del circuito. En tal caso, podría postularse un control casi a lazo abierto de las variables cardiovasculares. Como ya fue dicho, durante la potenciación, las respuestas presoras mostraron tiempos de aparición y

desaparición de la respuesta más cortos que en condiciones de control (i.e., estimulación no apareada). Esto puede interpretarse en términos de un efecto facilitatorio o disminución de una inhibición tónica, en algún componente del circuito, aumentando así la ganancia del lazo. Por lo tanto, la compensación es obtenida más rápidamente, pero con un retardo, durante el cual la respuesta a la perturbación es mayor (por tener más ganancia). Como se ha mencionado, la estimulación aislada carecería de efecto sobre la presión por actuar sobre estructuras antagónicas, mientras que las perturbaciones generan respuestas que se suman.

Durante las interacciones fásicas, no se observaron cambios en las catecolaminas circulantes (cabría esperarlos al menos por efecto de la estimulación reticular, los cuales posiblemente puedan medirse en el curso temporal después del estímulo, pero no inmediatamente finalizado este). Lo cual indica que las mismas no están involucradas en estos fenómenos.

Se observaron también dos áreas reticulares, con respuestas cronotrópicas opuestas, que al ser estimuladas provocan hipertensión, pero una con taquicardia, y la otra con bradicardia. Cuando aumenta la actividad quimiorreceptora, el

sistema tendría que aumentar tanto, el flujo sanguíneo, como la frecuencia cardíaca. Esto podría producirse a través de una inhibición, por ejemplo, de la FRVL estudiada.

Continuando con el mismo planteo el sistema tendría un lazo de alta ganancia, siendo los barorreceptores, quimiorreceptores y receptores cardiopulmonares los que cierran el lazo, y otro con muy poca ganancia cerrado por el locus coeruleus, y alguna estructura rostral al NTS que recibiría información de los receptores cardiovasculares. Este último lazo actuaría casi a lazo abierto. El NTS tendría la propiedad emergente de ser comparador. Más específicamente, lo serían los grupos neuronales que reciben eferentes de los sensores de las variables circulatorias. Además, las estructuras más rostrales tendrían la propiedad emergente de dar la referencia. La modulación mencionada podría interpretarse como cambios de la ganancia del lazo realimentado, ya que éste varía su sensibilidad frente a las distintas perturbaciones. De acuerdo con el marco teórico utilizado, al no haberse obtenido potenciación en las asociaciones con la oclusión carotídea, se plantea un interrogante acerca de la funcionalidad de tal estímulo.

En el adulto, las estructuras rostrales al NTS darían la referencia, y además, modularían el reflejo cardiovascular a través de fenómenos inhibitorios (o reducción de una

facilitación tónica), y facilitatorios (o disminución de una inhibición tónica). De esta manera, tales estructuras podrían participar modulando la salida cardiovascular en diferentes situaciones comportamentales, como por ejemplo en las conductas emocionales.

CAPITULO 4

FORMALIZACION DEL MODELO

INTRODUCCION

En el modelo propuesto se identificaron estructuras nerviosas que conformarían la referencia y el comparador. Pero esta terminología es válida para un sistema de control lineal, y el sistema considerado es básicamente alineal. También bajo el mismo marco se explicaron interacciones entre la referencia y el lazo realimentado. Todas estas características, como se enfatizó, resultan como propiedades emergentes. Además se propuso un modelo que incluye la ontogenia del sistema de control. En el presente capítulo se aplica la teoría de redes neuronales para modelar los aspectos señalados, considerando que el cerebro procesa la información en paralelo, con estructuras distribuidas y asociativas.

LA APLICACION DE TEORIAS MATEMATICAS A LAS NEUROCIENCIAS

Desde que Galileo se preguntó "cómo" suceden los fenómenos naturales comenzó una nueva forma de hacer Ciencia, en la que a partir de la experiencia se formulan leyes, que se expresan

preferentemente en un lenguaje lógico matemático. Galileo comenzó por la Física, en la que no sólo describió los fenómenos que estudió, sino que además, encontró experimentalmente las leyes a las cuales responden. Formalizar las leyes le dio a la Física, una gran capacidad explicativa. La misma metodología fue posteriormente utilizada en otras áreas de la ciencia y con mayores dificultades en una de las más complejas como, la Biología y, en particular, al sistema quizás más difícil de abordar: el cerebro. Para encarar su estudio es necesario tener en cuenta que en el cerebro, la información (por ejemplo, la proveniente de alguna entrada sensorial) se distribuye a distintas unidades para su procesamiento. De esta manera la información es tratada en paralelo. Se realizaron muchos intentos para el modelado del cerebro; quizás el más popular sea el propuesto por la llamada Inteligencia Artificial. Esta trata heurísticamente de simular Inteligencia, para ser utilizada en estudios de diversas ramas como la robótica, la psicología, etc. Desde el punto de vista de Kohonen (1988), "la inteligencia artificial es un conjunto de buenas estrategias encontradas por ensayo y error durante largo tiempo y después puestas en un código eficiente". Un abordaje diferente es el de Redes Neuronales artificiales, que permite estudiar sistemas paralelos teniendo como propiedades

emergentes memoria y aprendizaje (Sejnowski et al. 1988). Para el mismo autor (Kohonen, 1988) "las redes neuronales artificiales son redes masivamente interconectadas en paralelo de elementos simples (usualmente adaptativos) con sus organizaciones jerárquicas, las cuales se pretende interactúen con los objetos del mundo real, de la misma manera que el sistema nervioso". Los modelos de Redes Neuronales pueden dividirse en dos grupos: los llamados "modelos conexionistas" en los que a cada nodo (elemento simple) se le asigna una neurona y las conocidas como "redes semánticas", en las cuales a cada nodo le corresponde un concepto u otra variable lingüística. Con las Redes Neuronales se pretende realizar aportes a la formalización de propiedades del cerebro a partir de propiedades neurofisiológicas (con modelos conexionistas), aunque también es posible realizar modelos a otros niveles superiores (trabajando con redes semánticas). En este trabajo se utilizó un modelo del primer tipo.

BREVE HISTORIA DE LAS REDES NEURONALES

Los modelos de Redes Neuronales surgieron con el objeto de resolver problemas en neurofisiología y psicología. Los primeros investigadores que elaboraron los fundamentos de la

teoría fueron McCulloch y Pitts (1943), quiénes después de su importante trabajo sobre el modelado de las neuronas como dispositivos discretos (1943), propusieron un modelo paralelo del control del movimiento de los ojos en base a la organización topográfica de los centros superiores (1947). Posteriormente Farley y Clark (1954) elaboraron modelos para estudiar relaciones estímulo respuesta en redes aleatorias. Estas teorías fueron posteriormente utilizadas por Rosenblatt (1958, 1961), quien realizó el Perceptron, al que definió como un modelo probabilístico para el almacenamiento de la información y organización en el cerebro. También trabajaron en este tipo de teorías Widrow y Hoff (1960), a los que se le sumaron Cainiello (1961) y Steinbuch (1961). El Perceptron de Rosenblatt generó gran interés al exhibir cierto tipo de aprendizaje. Minsky y Papert (1969) demostraron la considerable limitación del Perceptron de una capa para el aprendizaje, probando que ciertas funciones lógicas (como la "o" exclusiva) no podían ser aprendidas. Sin demostrarlo señalaban también que el Perceptron de más capas no podría superar las limitaciones por ellos indicadas, atemperando así, las expectativas creadas por las Redes Neuronales hasta 1982. Sin embargo Funahashi (1989) demostró que cualquier función continua en múltiples variables puede ser representada

mediante una red neuronal de tres capas con tanta precisión como se desee. En rigor, es muy difícil describir la evolución de esta teoría en el período mencionado (1969-1982), aunque pueden citarse algunos trabajos. En relación con el ordenamiento espacial, Malsburg (1973) modeló la formación de columnas orientadas en la corteza visual. Posteriormente se simuló la formación de auto-organización por Grossberg (1976), Perez et. al. (1975), y Nass y Cooper (1975). Con la misma preocupación Kohonen (1981) definió y estudió procesos auto-organizados, en particular la formación de mapas topológicos por experiencias sensoriales. Anderson (1977) estudió el comportamiento de redes realimentadas, demostrando que su actividad converge a estados bien definidos. En los trabajos de Bienestock et. al. (1982), y de Cooper (1981), se analizaron reglas de aprendizaje para describir procesos de la corteza visual lográndose buenas predicciones. Se construyeron también otros modelos paralelos usando vectores y tensores por Pellionisz y Llinas (1979) quiénes trabajaron en teorías sobre cerebelo. No pueden dejar de mencionarse los conocidos trabajos de Marr sobre cerebelo (1969) y neocortex (1970) en los que se asume una arquitectura altamente paralela con ciertas reglas de aprendizaje. El mismo autor discute también (1982) el tipo de procesamiento en paralelo ligado a procesos

fisiológicos; modelando las etapas tempranas del procesamiento de información visual. También fueron influyentes los trabajos de Arbib (1972), uno de los pioneros en la formalización de teorías sobre el funcionamiento del cerebro.

En 1982 Hopfield implementó una memoria direccionable por su contenido como propiedad emergente de una red neuronal. Si bien es cierto que estas propiedades ya estaban implícitas en otras redes, como la de Anderson et. al. (1977), no habían sido consideradas en profundidad. A partir de 1982 con la aparición del trabajo de Hopfield, se implementaron muchos tipos de redes con aplicaciones a distintas áreas, en particular a la Biología, a la Psicología y a otras disciplinas.

UTILIDAD DE LAS REDES NEURONALES EN EL ESTUDIO DE LAS NEUROCIENCIAS

A partir de los datos experimentales podrían elaborarse teorías formales con Redes Neuronales, verificando experimentalmente las propiedades emergentes de los modelos (lo que permitiría realizar los ajustes necesarios para nuevas teorías). En este momento las simulaciones están lejos de

explicar las propiedades del cerebro, pero son útiles, por ejemplo, para formular hipótesis y ver su posibilidad lógica en un organismo biológico. En una primera etapa de la formalización matemática de teorías biológicas, la importancia no radica tanto en que el modelo explique cuantitativamente los fenómenos bajo estudio, (lo cual en todo caso constituye a la larga su objetivo), sino más bien, radica en la posibilidad de verificar las teorías experimentalmente para mejorarlas (o rechazarlas) de acuerdo con los fenómenos estudiados. Aun en la física, donde las dificultades de experimentación son menores, los primeros modelos debieron ser radicalmente reformulados. Por ejemplo el primer modelo de átomo realizado por Thomson semejaba un "pan dulce", donde el núcleo ocupaba todo el volumen, y los electrones estaban insertos como las pasas de uva. Sin embargo, fue gracias a este primer modelo rudimentario, que se realizaron los experimentos que dieron origen al modelo de átomo actual.

Los modelos con redes neuronales son muy recientes, y es difícil saber cuánto podrán aportar. Más aún, si bien las matemáticas fueron muy útiles en ciertas ramas de la ciencia, no sabemos si tendrán la misma efectividad en neurociencias. Solo puede decirse que por primera vez, se dispone de modelos basados en datos de la neurofisiología con propiedades

emergentes expresables matemáticamente, y resulta apasionante la posibilidad de comenzar el camino de la formalización de propiedades del cerebro.

INTRODUCCION A LAS BASES DE LAS REDES NEURONALES

MODELO FORMAL DE NEURONA

Se puede asumir que las neuronas se comportan como un simple integrador lineal de sus entradas (Mountcastle, 1967). Esta simplificación está fundamentada para algunos casos bien estudiados. En el sistema inhibitor lateral del Limulus, las neuronas se comportan como un inhibidor en el sentido mencionado (Knight et. al., 1970; Ratliff et. al., 1974). El modelo formal de neurona consiste en un nodo con entradas (x) para simular la frecuencia de descarga de las dendritas y una salida (y) para simular la frecuencia de descarga del axón (Fig.26). Suponiendo que cada sinapsis tiene un efecto independiente de las otras y de la actividad de la neurona, se puede calcular la salida de cada neurona como una función a lineal de la sumatoria de las entradas multiplicadas por el peso sináptico (o eficacia sináptica) correspondiente. Este

peso indica cuánto aporta en la suma final cada una de las sinapsis (Cooper, 1973 y Nass y Cooper, 1975). Cada salida (y_i) de un nodo (i), con (n) entradas (x_j) se calcula como sigue:

$$y_i = F[S_i - U_i] \quad (4.1)$$

$$S_i = \sum_{j=1}^n (w_{ij} * x_j) \quad (4.2)$$

Donde: x_j : simula la frecuencia de descarga en las dendritas
 y_i : simula la frecuencia de descarga en el axón;
 ambas variables pueden tomar valores entre 0 y 1.
 w_{ij} : peso sináptico de la entrada j del nodo i .
 U_i : umbral para el nodo i .
 ambas variables pueden tomar valores entre -1 y 1.
 F : función alineal.

Si es necesario puede introducirse un componente I_i que representa la entrada de axones externos, o cambios hormonales, los que deberán sumarse a S_i . Puede demostrarse que si la salida (y) no estuviese afectada por una función alineal (F) no sería posible el aprendizaje y la memoria. Pueden utilizarse varias funciones, en nuestro caso, una sigmoidea. Hay diversas funciones alineales que pueden utilizarse (Guyton, 1986); en este trabajo se utilizó una función sigmoidea.

Para cada nodo, dado un valor de S_i , la salida de la neurona y_i es fija, pero, podría también tomar distintos valores siguiendo cierta distribución de probabilidad. Este

tipo de nodo puede tener ventajas respecto del primero, pero en este modelo se adoptó el primero, por su mayor simplicidad, y teniendo en cuenta la escasez de información bibliográfica sobre las características de las neuronas involucradas.

CALCULO DE LOS PESOS SINAPTICOS

La teoría de redes neuronales considera que la memoria y el aprendizaje se producen por cambios en los pesos sinápticos. Uno de los puntos principales a resolver, quizás el más importante, es el cálculo de estos pesos. Al efecto, los más utilizados son variantes de una formalización del postulado de Hebb (1949). Este considera que el peso sináptico w_{ij} en la entrada (j) de la neurona (i) aumenta si, y solo si, existe actividad simultáneamente en la salida (y_i) y en la entrada (x_j). El postulado de Hebb puede formalizarse expresando la derivada de w_{ij} respecto al tiempo,

$$dw_{ij}/dt = c*x_j*y_i \quad (4.3)$$

siendo c: coeficiente de plasticidad, (constante mayor que 0).

Esta hipótesis fue por primera vez apoyada experimentalmente por los trabajos de Rauschecker y Singer (1979). Como es sabido Wiesel y Hubel (1963)

mostraron que si a un gato se le ocluye la visión de un ojo, por un período crítico (durante los primeros meses de vida), las aferencias del mismo pierden la capacidad de excitar las células corticales. Esta desnervación funcional es reversible siempre y cuando se descubra el ojo ocluido dentro de un plazo determinado, cubriendo el lado contralateral. Estos cambios en la conectividad son atribuidos a interacciones competitivas entre vías desde los ojos (Guillery 1972; Sherman et. al 1974) y se ha demostrado que estas ocurren a nivel de la corteza estriada (Cynader et. al 1977). Singer et. al. (1977) demostraron que las aferencias desde el ojo privado de estímulos permanecen funcionales si la actividad del ojo abierto es aumentada, pero se observa que no llevan información a la corteza. Rauschecker y Singer (1979) sugirieron que la supresión competitiva de una parte de las aferencias convergentes requiere, además desequilibrar la actividad presináptica, para que las neuronas postsinápticas realmente respondan a los caminos más activos. Los autores mencionados consideran que sus experimentos apoyan la hipótesis de que tanto la supresión como el aumento de la transmisión excitatoria en vías convergentes, son regulados por la competencia entre los patrones de actividad presináptica y las propiedades de las respuestas de la célula

postsináptica blanco comunes, "pareciendo así estar completamente confirmado el clásico postulado de Hebb". Experimentos posteriores aportaron mayor base empírica (Brown et. al. 1990).

Tal como está planteada la formalización del postulado de Hebb (4.3) solo se permiten cambios unidireccionales, ya que w_{ij} no puede disminuir, con lo cual los pesos llegarían a un valor máximo, anulando la capacidad de aprendizaje. Este problema puede modificarse de varios modos. Kohonen (1984) propuso asumir que existe competencia por los recursos sinápticos dentro de la célula. Sobre esta base el mismo autor sugirió (1987) afectar la hipótesis de Hebb con un olvido activo, el que aumenta con la actividad de la neurona (y_i). Esto puede formalizarse como:

$$dw_{ij}/dt = c*x_j*y_i - b*w_{ij}*y_i \quad (4.4)$$

siendo b : constante mayor que 0.

Puede ser de interés comparar esta red con el Perceptron (Rosenblatt 1958). La fórmula de actualización (4.4) puede escribirse en forma general y discreta como sigue:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + a(t)*[x_j(t) - w_{ij}(t)]*y_i(t) \quad (4.5)$$

esta es una variante de la utilizada en el Perceptron, el cual es una red como la presentada, cuyas entradas y salidas solo pueden tomar valores discretos (0 o 1). Los pesos

sinápticos se ajustan comparando la salida obtenida y_i con la que debería haber dado Ry_i (se trata de una red de aprendizaje supervisado). Calculándose los pesos con la siguiente fórmula:

$$w_{ij}(t+1) = w_{ij}(t) + a(t) * [Ry_i(t) - y_i(t)] * x_j(t) \quad (4.6)$$

Obsérvese que en procesos auto-organizados (aprendizaje no supervisado) en lugar de recalcular los pesos por comparación de la salida calculada con la esperada (para una entrada dada), se compara el peso calculado con la entrada para una salida determinada.

Puede también incluirse en el segundo término la actividad de las otras sinapsis modificándose la formalización como:

$$dw_{ij}/dt = c * x_j * y_i - b * (1 + (\sum x_j) * w_{ij} * y_i) \quad (4.7)$$

la sumatoria se realiza para todas las entradas "j".

MODELOS DE REDES NEURONALES BIOLÓGICAS SOBRE EL CONTROL NERVIOSO DEL SISTEMA CIRCULATORIO

Existen pocos antecedentes publicados de modelos (no formalizados) de redes neuronales distribuidas del control nervioso del sistema circulatorio. Entre los más conocidos están los publicados por Manning (1977; 1980; 1982). Este autor realizó un esquema descriptivo donde el nervio del seno

carotídeo hace sinapsis con una neurona que envía fibras a núcleos rostrales, a otra célula nerviosa que hace sinapsis con una tercera, que a su vez contacta con la neurona que envía eferencias al sistema simpático, y finalmente con la neurona que envía eferencias al vago. El esquema muestra además diversas entradas del hipotálamo, área de defensa, área septal, amígdala, y corteza. En el mismo esquema solo identifica al conjunto de sinapsis con una neurona, la que representa a todas las que tienen igual función.

En el presente trabajo se utiliza un esquema similar, en el que se consideran además, los quimiorreceptores, los que darán la información para el "aprendizaje". Se incluyen también las dos áreas reticulares, con respuestas cronotrópicas opuestas, las que al ser estimuladas provocan hipertensión, una con taquicardia, y la otra con bradicardia. Cuando aumenta la actividad quimiorreceptora, el sistema tendría que aumentar el flujo sanguíneo, y la frecuencia cardíaca, lo cual se obtendría inhibiendo, por ejemplo, la FRVL estudiada (Fig.27).

MODELOS DE REDES NEURONALES PARA ESTUDIAR APRENDIZAJE
BIOLOGICO

Como se ha mencionado las redes neuronales permiten estudiar procesos artificiales de memoria (por ej. Hopfield, 1982 y 1984) y aprendizaje. En particular sobre los últimos, se hicieron numerosas redes neuronales para estudiar aprendizaje supervisado (por ej. Rosenblatt, 1961; Widrow & Hoff, 1960; Rummelhart et. al., 1986) y no supervisado (por ej. Kohonen, 1981, 1982, 1984, 1987). Si bien algunos de estos modelos de aprendizaje surgieron a partir de la observación neurofisiológica, no en todos los casos los nodos se ajustan a la neurobiología. También se han simulado reglas de aprendizaje útiles para el estudio del aprendizaje clásico e instrumental (por ej. Gelperin et al., 1985, Tesauro, 1986, Sutton y Barto 1990, Barto, 1985, 1989 y Barto & Jordan 1987). Crick (1989) al referirse al estudio formal de las neurociencias afirmó que "el requerimiento básico es un algoritmo análogo al utilizado por el cerebro, que produzca los mismos resultados generales que la red neuronal "backpropagation" (esta última es una red de aprendizaje supervisado desarrollada por varios investigadores entre ellos por Rummelhart et al., 1986). Con este último criterio, se

trato de implementar redes con sentido más biológico, en particular se implementó una red tipo "backpropagation" que aprende por premio y castigo según la salida de la misma (Mazzoni et al., 1991). Esta se basa en la regla de aprendizaje de Barto (1985) y Barto & Jordan (1987). Si bien esta última tiene más bases biológicas que otras redes, cada nodo de la red no simula una neurona biológica.

EL MODELO UTILIZADO

En este modelo se trató de que cada nodo simule a una neurona, y como regla de aprendizaje se utilizó una basada en la hipótesis de Hebb (1949), por ser entre las conocidas, la que tiene mayor base experimental (Brown et al., 1990).

De acuerdo con el modelo propuesto el NTS tendría como propiedad emergente la de actuar como comparador, más específicamente esta función la cumplirían los núcleos adonde llegan las aferencias procedentes de los sensores de las variables circulatorias. Dado que el tamaño de estos subnúcleos es muy pequeño, es muy improbable que haya una fibra para cada tejido a controlar. Además, si las entradas rostrales a este núcleo tuviesen valores muy distintos entre

sí, puesto que hay una sola realimentación, (la de los quimiorreceptores) las señales de error generadas a partir de ambas informaciones, provocarían sobre los tejidos un control muy dispar, siendo el control de los flujos sobre los mismos muy distintos. Por esta razón se consideró que las entradas varían en un rango pequeño, permitiendo que la referencia varíe de manera tal que la salida simpática pueda aumentar o disminuir el flujo sanguíneo en los tejidos.

Es bien sabido que las estructuras bulbomesencefálicas y medulares también generan aprendizaje asociativo (Byrne, 1987), incluso se han observado neurotransmisores (glutamato y aspartato), ligados al aprendizaje por mecanismos como la potenciación de largo término ("long term potentiation") en el NTS (Jean, 1991). En este modelo, los cambios plásticos se representan en una sinapsis, que puede estar ubicada en el NTS, o en estructuras rostrales a este núcleo. En la Fig.28, solo se representan los elementos involucrados en el aprendizaje; las otras estructuras, pueden incluirse en el nodo simulado. La red neuronal está formada por "k" nodos (que simulan neuronas) donde cada uno tiene dos entradas, una proveniente de los quimiorreceptores, y la otra de núcleos rostrales al NTS. La salida de los nodos envían eferentes para el control del flujo en los vasos de los diferentes tejidos.

Para mayor generalidad del modelo, hay un nodo para cada tejido, pero según las hipótesis utilizadas, por lo menos algunos nodos controlarían el flujo sanguíneo de varios tejidos. Durante el aprendizaje, la salida de cada nodo ($y[k]$) tomará valores variables debido a la realimentación de los quimiorreceptores, pero tendrá un valor que provocara mínima descarga quimiorreceptora. La salida de la red neuronal tendrá los valores medios de la frecuencia de descarga sobre los vasos de los tejidos.

El rango de la frecuencia de descarga de cada fibra varía entre "0" o valores muy cercanos, y "1", para simular el mínimo y máximo de esta variable. A partir de la descarga de cada eferente es calculado el flujo sanguíneo y las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono. Las funciones de estas variables están disponibles en la bibliografía. El flujo sanguíneo " $f[k]$ " en función de la frecuencia de descarga " $y[k]$ " en un tejido k -ésimo sigue una función hiperbólica (Selkurt, 1981), que fue simulada como:

$$f[k] = 0.05/y[k] \quad (4.8)$$

variando $f[k]$ entre 0.05 y 1, y $y[k]$ entre 0.05 y 1.

Las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en el extremo venoso del capilar en función del flujo sanguíneo y con sangre arterial con presiones normales siguen una curva exponencial e hiperbólica respectivamente (Guyton, 1986). Para consumo de oxígeno normal la función fue simulada como:

$$pO_2v[k] = 95*(1-0.715*e^{-2.13*f[k]}) \quad (4.9)$$

Para el metabolismo normal de dióxido de carbono la función fue simulada como:

$$pCO_2v[k] = 0.6/f[k]^{0.92} + 40 \quad (4.10)$$

(pO_2v y pCO_2v se expresan en mmHg).

Las presiones parciales de la sangre venosa general se consideraron como el resultado de la suma de la sangre venosa de los k tejidos. Para mayor generalidad se consideró que el aporte de cada tejido es al azar, calculándose las presiones parciales como:

$$pO_2v = \frac{\sum_{k=1}^T pO_2[k]*r[k]}{\sum_{k=1}^T r[k]} \quad (4.11)$$

y

$$pCO_2v = \frac{\sum_{k=1}^T pCO_2[k] * r[k]}{\sum_{k=1}^T r[k]} \quad (4.12)$$

siendo: T el numero de tejidos, r[k] un numero al azar entre cero y uno.

En este modelo a partir de las presiones parciales venosas importa conocer las presiones parciales arteriales, las que serán sensadas por los quimiorreceptores. La simulación de la función de captación de oxígeno y liberación de dióxido de carbono en el pulmón no es sencilla, la cual además está realimentada (interviniendo por ejemplo los quimiorreceptores). En esta simulación la función exacta no es prioritaria, ya que no se está estudiando este fenómeno, por lo cual se puede utilizar una función aproximada. La captación de O₂ sigue una función potencia (aproximadamente 1.6), y la liberación de CO₂ una función exponencial decreciente. Además, si las presiones parciales pO₂ y la pCO₂ en el alveolo son de 104mmHg y 40mmHg respectivamente, y en la sangre venosa pO₂v = 40mmHg y pCO₂v = 45mmHg, la sangre tendrá su presión parcial máxima de O₂ y la mínima de CO₂ en aproximadamente la tercera

parte del tiempo en el que puede haber difusión (Milhorn & Pulley, 1968). De acuerdo con este planteo, mientras el tiempo mencionado sea suficiente, la presión parcial arterial de O_2 " pO_{2a} " será de 95mmHg y la del CO_2 , " pCO_{2a} " será de 40mmHg. Cuando en la sangre venosa el O_2 disminuye y el CO_2 aumenta respecto de cierto umbral, las presiones parciales no serán las normales, apartándose de las mismas de acuerdo a una cierta función. En este modelo no es prioritario saber ni el valor de umbral exacto, ni la función exacta. Se consideró que cuando pO_{2v} es menor que 39.55mmHg y pCO_{2v} mayor que 45.2mmHg, la difusión de los gases no es suficiente y las presiones parciales arteriales se apartarán de los valores normales siguiendo una ley lineal:

$$pO_{2a} = pO_{2v} + 55\text{mmHg}; \quad (4.13)$$

$$pCO_{2a} = pCO_{2v} - 5\text{mmHg}; \quad (4.14)$$

Los quimiorreceptores informan básicamente sobre la concentración de gases en la sangre arterial. Como se mencionó estos receptores aumentan las descargas exponencialmente cuando a una concentración fija de CO_2 disminuye la concentración de O_2 y estas curvas se desplazan aumentando las descargas si la pCO_{2a} aumenta (Korner, 1978). La función fue formalizada y se escaló para que las descargas de los quimiorreceptores " x_2 " varíen entre cero y uno como:

$$x2 = (c1 * e^{-c2 * pO2a} - 0.12598142) * 15 \quad (4.15)$$

$$c1 = 72 / pCO2a \quad (4.16)$$

$$c2 = 0.2175 * e^{-0.06525 * pCO2a} + 0.012 \quad (4.17)$$

Se incorporó en este modelo un efecto integrativo dado que $x2$ no responde instantáneamente a cada cambio del sistema simpático. Arbitrariamente $x2$ se tomó como el promedio de tres instantes consecutivos. Si se anula este efecto el modelo no presenta cambios importantes. De esta manera queda cerrado el lazo. El modelo asume que actúan los mecanismos de autorregulación. La red se muestra en la Fig.28.

RED NEURONAL

Para el control nervioso de cada tejido hay un nodo (neurona) con dos entradas (dendritas) y una salida (axón). Cada nodo no tiene porqué simular necesariamente una sola neurona. Se optó por el modelo más simple, que permitiera además, introducir cambios sin mayores dificultades cuando se disponga de nuevos datos. Las entradas rostrales a cada nodo (k) forman un vector " $x1[k]$ " y hay una única entrada de los quimiorreceptores " $x2$ ". Se asumió la propiedad de plasticidad para las entradas rostrales al NTS. La entrada proveniente de

los quimiorreceptores se asumió fija, porque de no hacerlo, se hubiesen tenido que imponer ciertas condiciones, por tener el mismo tipo de dificultad que se mencionó anteriormente con respecto de las entradas muy distintas. En la simulación los valores iniciales de la salida de cada nodo "y[k]" son al azar, la evolución en el tiempo para cada tejido (k) se calculo del siguiente modo:

$$S=w1[k]*x1[k]-w2[k]*x2 \quad (4.18)$$

$$y[k]=F(S) \quad (4.19)$$

El segundo miembro de (4.18) esta restando para que la realimentación sea negativa. "y[k]" representa la frecuencia de disparo media sobre los vasos del tejido "k". "F" es una función alinear, y como se mencionó se utilizó una función sigmoidea, pudiendo utilizarse otras similares, sin provocar grandes cambios, ya que el sistema está realimentado. La función sigmoidea varía entre cero y uno, teniendo el punto de inflección en el punto:

$$Sg = S/ds - 1; \quad (4.20)$$

siendo: ds una contante que determina el cambio de pendiente de la función en el punto donde Sg=0. Esta compuesta por dos partes según el valor Sg respecto de cero.

si $S_g < 0$:

$$y[k] = (1/(1+e^{-g_d * S_g}) - 0.5)/y_d + 0.5; \quad (4.21)$$

sino:

$$y[k] = (1/(1+e^{-g_u * S_g}) - 0.5)/y_u + 0.5; \quad (4.22)$$

siendo: "y_d" y "y_u" constantes de escala,
 "g_d" y "g_u" constantes que determinan la
 pendiente de la función para
 S_g < 0, y S_g > 0 respectivamente.

$$y_d = (1/(1+e^{-g_d}) - 0.5) * 2; \quad (4.23)$$

$$y_u = (1/(1+e^{-(1/d_s-1)*g_u}) - 0.5) * 2; \quad (4.24)$$

Las variables "w₁" y "w₂" son los pesos sinápticos, w₂=1 y w₁ es calculado en base a la hipótesis de Hebb, como se mencionó anteriormente.

$$w_1(t+1)[k] = w_1(t)[k] + \{\alpha * x_1[k] - \beta * w_1(t)[k] * (1+x_2)\} * y[k] \quad (4.25)$$

Los valores iniciales de w₁ son al azar, los factores α y β disminuyen con el tiempo, simulando que el aprendizaje se da en un período crítico. La función puede ser cualquiera que cumpla:

$$\sum_{t=1}^{\infty} v(t) = \infty \quad \text{y} \quad \sum_{t=1}^{\infty} [v(t)]^2 < \infty \quad (4.26)$$

se llamó "v" a una de estas variables en forma genérica.

Partiendo de un valor inicial, α y β , decrecen con el tiempo siguiendo una función hiperbólica, tomando en las sucesivas actualizaciones los valores:

$$\alpha = \alpha / (1 + a * t) \quad \text{y} \quad \beta = \beta / (1 + b * t) \quad (4.27)$$

Siendo "t" el contador del tiempo, "a" y "b" constantes.

Las variables α y β no tienen porque llegar a cero, en este caso si el sistema cambiase, habría un reaprendizaje.

Con la formalización utilizada para el cálculo de la salida de esta capa, se eligió $x_1[k]$ mayor que 0.5 para que las variaciones de x_2 puedan disminuir $y[k]$ hasta cero. De esta manera se evitó colocar constantes sobre las que no se tienen datos experimentales.

RESULTADOS OBTENIDOS

La red neuronal comienza con los valores de salida ($y[k]$) y los pesos sinápticos correspondientes al azar (entre cero y uno), dándole de esta manera mayor generalidad al modelo. La red neuronal considera 50 tejidos ($k=50$), habiendo un nodo para cada uno. Las presiones parciales de la sangre venosa general se consideraron como el resultado de la suma de la sangre venosa de los k tejidos. También para mayor generalidad se consideró que el aporte de cada tejido es al azar (entre cero y uno). Se muestra la evolución en el tiempo (con las sucesivas actualizaciones) para cada tejido, de las salidas de

cada nodo, los pesos sinápticos correspondientes, y las presiones parciales venosas. Se indica además las presiones parciales arteriales y la descarga quimiorreceptora. En los gráficos siguientes se considera el vector de entrada $x1[k]$ en dos condiciones, cada entrada con valores al azar entre (0.6 y 0.8), y un valor fijo para todo k , al azar entre 0.55 y 0.9 (en ambos casos se cumplen las condiciones mencionadas). En los gráficos se muestran las iteraciones hasta finalizar el aprendizaje, lo cual ocurre cuando las constantes que regulan el aprendizaje son muy pequeñas. En particular se eligió α menor que 10^{-6} , lo cual ocurrió en 183 iteraciones.

Los gráficos siguientes se representan para las siguientes constantes:

valor inicial de la constante de aprendizaje α : $\alpha=0.3$,
 decrecimiento de la constante de aprendizaje α : $a=0.0008$,
 valor inicial de la constante de aprendizaje β : $\beta=0.23$,
 decrecimiento de la constante de aprendizaje β : $b=0.0005$,
 constantes de la sigmoidea: $g_u=2$, $g_d=1.2$, y $d_s=0.25$

Correspondiendo en el gráfico (a) a un valor de entrada constante $X1[k]=0.65$, y en el (b) a un valor de entrada $X1[k]$ al azar.

Se consideró que cuando pO_2v es menor que 39.55mmHg y pCO_2v es mayor que 45.2mmHg, la difusión de los gases no es suficiente y las presiones parciales arteriales se apartan de

los valores normales ($pO_2=95\text{mmHg}$ y $pCO_2=40\text{mmHg}$) siguiendo una ley lineal. Si los umbrales son diferentes, en la simulación la salida tendrá un rango de variación que será función de los mismos.

La función que simula la salida de los quimiorreceptores (x_2 , Fig.29) parte desde cero y llega a un máximo siguiendo una función azarosa, aproximadamente en la octava parte del tiempo de aprendizaje; luego lentamente y con oscilaciones va a cero. No se observan grandes diferencias según $x_1[k]$ sea fijo o varíe al azar. En el último caso se observan oscilaciones más pronunciadas y el valor máximo es ligeramente mayor. Las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono arterial (Figs. 30 y 31 respectivamente) comienzan desde los valores óptimos, siendo estos el máximo para el oxígeno (95mmHg) y el mínimo para el dióxido de carbono (40mmHg). Con estas presiones parciales la descarga de los quimiorreceptores es nula. Las curvas continúan desviándose del valor óptimo, hasta llegar a un valor máximo de descarga quimiorreceptora, para finalmente llegar lentamente a los valores iniciales. Se observa que cada vez que los valores de las presiones parciales arteriales se desplazan de los valores óptimos, los quimiorreceptores comienzan a descargar hasta que se restablece el equilibrio. En este proceso, superado el máximo,

el sistema evoluciona de manera oscilatoria y con desviaciones cada vez menores hasta que llega a los valores óptimos. La presión parcial de dióxido de carbono antes de llegar al valor máximo evoluciona de manera similar a la explicada para los quimiorreceptores. En ambos casos se observa que para valores de $x1[k]$ al azar, las curvas tienen mayores oscilaciones. Los pesos sinápticos (Fig.32), a partir de valores al azar, tienden en su mayoría a converger hacia un valor máximo (mayor que el óptimo). Esto ocurre antes de que la salida quimiorreceptora sea máxima, y finalmente todos los pesos tienden a converger a valores con los cuales las salidas de la red neuronal no provocan salida de los receptores químicos. Para $x1[k]$ al azar los valores finales se agrupan cerca del óptimo, teniendo menor dispersión para $x1[k]$ fija. Las salidas de la red neuronal, partiendo de valores al azar, (Fig.33), evolucionan de manera azarosa, hasta que lentamente se van sincronizando con una función oscilatoria, y todas las salidas convergen cerca de un valor común, siendo la dispersión menor para $x1[k]$ fija. Las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono venosa (Figs. 34 y 35 respectivamente) comienzan desde valores al azar y todos los valores tienden a converger a valores que provocan salida nula de los quimiorreceptores. La evolución es oscilatoria similar a la salida de la red

neuronal. Para $x_1[k]$ al azar los valores finales se agrupan alrededor del óptimo (40mmHg para el oxígeno y 45mmHg para el dióxido de carbono), teniendo menor dispersión para $x_1[k]$ fija. Los resultados son independiente del número de tejidos considerados.

En la regla de aprendizaje (4.25) puede eliminarse " x_2 ", sin observar importantes alteraciones en los pesos sinápticos " w_1 ". El único cambio observado es que la salida de la red, dependiendo de las constantes α y β , puede tener pequeñas oscilaciones, fundamentalmente al aumentar las constantes g_u y g_d utilizadas en el cálculo de la salida de la red neuronal " $y[k]$ " (4.21, 4.22).

DISCUSION

La red neuronal mostrada aprende a partir de la información de los quimiorreceptores, los valores de las descargas a enviar a cada tejido. Estas deben tener valores para que el flujo sanguíneo sea el adecuado para mantener las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en los valores normales, partiendo de valores de descargas y pesos sinápticos al azar.

Se podría haber llegado a un resultado similar reemplazando cada nodo por dos. El primero igual al nodo utilizado, solo que considerando w_1 fija, y luego colocando un segundo nodo con una sinapsis plástica. El peso sináptico se podría calcular de igual manera que anteriormente (solo que en este caso en el calculo de w_1 , el segundo miembro no estaría multiplicado por x_2). En este último caso se propone w_1 fija para mayor simplicidad. No se optó por este segundo modelo porque al no conocerse cuales son las sinapsis plásticas, el modelo propuesto es el más sencillo para adaptarse a diversas situaciones.

Puede observarse que en las sucesivas iteraciones, $w_1[k]$ aumenta mientras α sea distinto de cero, lo cual hace que $y[k]$ aumente hasta que x_2 sea distinto de cero. Al aumentar este, $w_1[k]$ comienza a disminuir porque $y[k]$ decrece, además si x_2 aumenta, aumentará el valor del término que está restando en el calculo de $w_1[k]$. Los pesos sinápticos, lentamente se estabilizarán después que x_2 sea igual a cero. A partir de la evolución de $w_1[k]$ pueden explicarse algunas características de las otras curvas. Mientras los pesos sinápticos tengan valores al azar, la salida de los nodos siguen este tipo de ley. En las sucesivas iteraciones todos los $w_1[k]$ crecen y la salidas de los nodos también; en consecuencia, habrá menor

flujo. Esta última condición hará que los quimiorreceptores descarguen, modificando $w_1[k]$. Este proceso se repetirá generando oscilaciones, hasta que el sistema se estabilice. En las curvas presentadas, se observa que el valor inicial de x_2 es nulo, esto es debido a que el sistema comienza con las salidas de la red al azar (de manera tal que en promedio las presiones parciales de los gases arteriales no provoquen descargas de los quimiorreceptores, pero con tejidos mal irrigados). Al finalizar el aprendizaje, la salida de quimiorreceptores vuelve a ser nula porque las salidas simpáticas ($y[k]$) provocan que los flujos en los tejidos tengan las presiones parciales de los gases normales (siendo 40mmHg y 45mmHg en las venas, y 95mmHG y 40mmHg en las arterias para el O_2 y el CO_2 respectivamente).

De la salida de red solo se simuló el valor medio, porque si bien se sabe que en el adulto, ésta tiene una distribución que podría aproximarse a una gaussiana, no se conoce cual es en el neonato.

De acuerdo con este modelo, finalizado el aprendizaje, si todas las entradas a la red fuesen iguales, y bajo condiciones de metabolismo normal y constante, el sistema nervioso podría mantener los valores óptimos de las presiones parciales sanguíneas sin la participación de los mecanismos de

autorregulación. Pero si las entradas son al azar, estos mecanismos son necesarios. Además, durante el aprendizaje, con las condiciones iniciales fijadas, los valores de $y[k]$ podrían provocar flujos sanguíneos inadecuados. En estos casos serían fundamentales los mecanismos de autorregulación, y los humorales. Como se mencionó, durante el desarrollo, estos últimos serían predominantes en las determinaciones de las variables cardiovasculares globales (Dworkin, 1979, Geis et al., 1975).

En el modelo, la red neuronal tiene la propiedad emergente de ser un comparador, y las estructuras rostrales a los nodos determinan la referencia. Además, el hecho de que los receptores se adapten no afecta al modelo, ya que solo es necesario que el sistema informe si las presiones parciales de los gases varían.

Según este sistema, el neonato tendría un sistema de control con una referencia que actuaría sobre un lazo realimentado por los receptores cardiovasculares, logrando estabilidad sólo por la realimentación quimiorreceptora y posiblemente por los receptores cardiopulmonares. Como fue mencionado, la realimentación de los barorreceptores no estabilizaría la presión instantánea. Finalizada la ontogenia, el pH general es estabilizado por los mecanismos de control,

de manera tal, que en los tejidos halla un flujo apropiado, que en definitiva depende de una presión adecuada. De esta manera la realimentación de los receptores de presión arterial sería la indicada para estabilizar una presión instantánea que asegure una irrigación correcta. En el modelo, la referencia no sería un solo valor, sino un conjunto de entradas al NTS, determinando el flujo sanguíneo en los distintos tejidos, siendo estos valores mantenidos estables por la realimentación de los receptores cardiovasculares.

Este aprendizaje podría darse no solo durante la ontogenia, sino quizás aún cuando el sistema tenga que readaptarse. Esto se puede simular haciendo que las constantes de aprendizaje no lleguen a cero.

En este modelo, también pueden fácilmente simularse los efectos de potenciación y bloqueo. Solo debe agregarse una inhibición tónica desde núcleos rostrales al NTS, a nodos de una segunda capa, y una facilitación tónica a un grupo de nodos que darían la salida parasimpática. De esta manera la estimulación en las áreas moduladoras (como el área septal lateral) daría efectos antagónicos sobre la frecuencia cardíaca, teniendo solo efecto sobre el control de los vasos, lo cual sería importante al aumentar la estimulación. Al estudiar las interacciones simplemente habría que considerar

el retardo del lazo para ver las respuestas obtenidas experimentalmente: cuando la inhibición disminuye se vería una potenciación, y viceversa.

DISCUSION GENERAL

En este trabajo se estudió la participación del sistema nervioso central en el control del sistema cardiovascular. A través del análisis de las vías nerviosas, se observa que el núcleo del tracto solitario (NTS) es la única estructura que recibe información de los baro y quimiorreceptores arteriales, y de los receptores cardiopulmonares. Además, envía eferencias a núcleos que controlan las variables circulatorias, recibiendo además entradas rostrales. En consecuencia, dicho núcleo tendría la propiedad emergente de ser un comparador, y los núcleos que le envían información la propiedad de dar la referencia al sistema.

En animales adultos, se observaron diferencias en las respuestas según provengan del lazo realimentado, o de estructuras rostrales a este. Cuando la estimulación del área septal lateral, medial o el hipotálamo lateral, provocó cambios en las variables circulatorias, las respuestas a las perturbaciones en el lazo, no sufrieron cambios apreciables, y fueron duraderas. Además, los cambios por las perturbaciones en el lazo fueron compensados mucho más rápidamente. Esto se interpretó, como que las primeras forman parte de un lazo realimentado de alta ganancia, cerrado por los barorreceptores

arteriales y además por los quimiorreceptores y receptores cardiopulmonares. Mientras que las respuestas no rápidamente compensadas, estarían en un lazo con mucha menor ganancia, cerrado por el locus coeruleus, y estructuras rostrales al NTS que recibirían información de los receptores cardiovasculares. Este último lazo actuaría casi a lazo abierto.

Al estudiar interacciones entre estructuras rostrales al NTS, y las del lazo realimentado, se vió que las rostrales pueden atenuar o potenciar las respuestas a las perturbaciones (estimulación reticular y oclusión carotídea). Estos resultados podrían explicarse por inhibición (o disminución de una facilitación), y facilitación (o disminución de una inhibición) de las áreas que producen hipertensión al ser estimuladas (entre las que se encuentra la FRVL). Podría también sumarse el efecto contrario para las estructuras que al estimularse dan una hipotensión. Igual explicación puede darse a los experimentos que muestran que las respuestas a las perturbaciones dentro del lazo realimentado no varían por los desplazamientos de la presión provocados por la estimulación de los núcleos rostrales al NTS. En los casos en que se obtuvo hipotensión, al ser atenuada la aferencia del nervio carotídeo, la señal de error que actuaría sería menor, obteniéndose una salida de mayor amplitud, y viceversa, cuando

se obtuvo la hipertensión. El sistema en este sentido se comporta como realimentado al cual se le varía la referencia, manteniendo el lazo sin cambios (con igual respuesta frente a perturbaciones).

El lazo de realimentación del reflejo cardiovascular presenta un retardo lo suficientemente largo, de modo que la compensación a una perturbación (estimulación en la formación reticulada ventrolateral (FRVL) u oclusión carotídea (OC)) se produce tardíamente. Así, la atenuación de origen septal (lateral) de la respuesta presora provocada por OC o estimulación en la FRVL, puede ser interpretada, en términos de una reducción de la ganancia, por un efecto inhibitorio (o reducción de alguna facilitación) sobre algún componente del circuito. En tal caso, podría postularse un control casi a lazo abierto de las variables cardiovasculares. Las respuestas presoras en los casos de potenciación mostraron un tiempo de adquisición del valor máximo, y un tiempo de extinción (desde el último valor), más cortos que en la estimulación aislada (i.e., estimulación no apareada). Esto puede interpretarse en términos de un efecto facilitatorio (o disminución de una inhibición tónica), en algún componente del circuito, aumentando así la ganancia del lazo. Por lo tanto la compensación es obtenida más rápidamente, pero con un retardo,

durante el cual la respuesta a la perturbación es mayor (por tener el lazo más ganancia). Como se ha mencionado, la estimulación aislada no produce cambios en la presión por actuar sobre estructuras antagónicas, mientras que las perturbaciones generan respuestas que se suman. Las estructuras rostrales al NTS además de dar la referencia, modularían el lazo.

En el feto y en el neonato los quimiorreceptores funcionan y su información es suficiente para indicar cuando los tejidos están óptimamente irrigados. Pero estos forman parte de un lazo de realimentación lento. Esto último, haría necesaria la participación de los mecanismos humorales para estabilizar el sistema. De los receptores cardiopulmonares no se tienen datos sobre su funcionalidad en este período. Los barorreceptores difícilmente participen del control de las variables, ya que, tampoco lo hacen en el adulto. Puede decirse entonces que en este período, por lo menos los quimiorreceptores pueden estabilizar las variables circulatorias a largo plazo. Estas, por distintas perturbaciones podrían apartarse del valor óptimo, pero al variar el pH, éste será sentido y el SNC provocaría un ajuste que podría no ser el óptimo, ya que aún podrían no estar determinados los valores óptimos globales. A pesar de las fluctuaciones, el SNC tiende a estabilizar los

valores óptimos a largo plazo, para que el pH sea tal que los tejidos estén correctamente oxigenados. La respuesta del lazo (realimentado por los receptores cardiovasculares) a las perturbaciones (como la estimulación eléctrica) es comparable a la del adulto. Puede entonces inferirse que la ganancia del reflejo arterial es similar a la de un animal adulto. Pero al no estar el sistema completamente desarrollado, la información de error generada a partir de la realimentación de los barorreceptores, no puede provocar salidas (variables circulatorias) óptimas. Esto implica que la referencia no es la adecuada o que dada la baja ganancia del lazo, para una determinada referencia y señal de error, el sistema da distintas salidas. Si bien el lazo tiene durante la ontogenia una ganancia comparable a la del adulto, esto no implica que el procesamiento de información sea el mismo. Formulamos la hipótesis de que durante la ontogenia, el SNC se adapta al sistema a controlar, a partir de los valores de las variables circulatorias que tienden a ser estabilizados por los quimiorreceptores (no teniendo información sobre la participación de los receptores cardiopulmonares). Para cada tejido hay una frecuencia media de descarga del eferente simpático, tal que el flujo sanguíneo tenga un pH adecuado, es decir, para que las presiones parciales de los gases sean las

correctas. Este valor que provoca mínima descarga quimiorreceptora, sería el que tendería a mantenerse por la realimentación. Este valor sería el que el SNC debería aprender. Para la regulación de más de un tejido, en un comienzo, es posible que los quimiorreceptores descarguen aun cuando algunos tejidos estén irrigados correctamente. Pero, si a partir de la descarga quimiorreceptora, el sistema evolucionara de manera tal que, para cada tejido tuviese un valor de descarga simpática cercana a la óptima, al transcurrir el tiempo, menos tejidos estarían mal irrigados. El sistema convergería hacia un estado, donde en condiciones de consumo de oxígeno normal, los tejidos estarían adecuadamente irrigados y los quimiorreceptores no descargarían.

Se realizó un modelo con redes neuronales con las propiedades emergentes de tener un comparador y una referencia, para estudiar los efectos mencionados. En este modelo se trató de que cada nodo simule a una neurona, y como regla de aprendizaje se utilizó una basada en la hipótesis de Hebb, por ser entre las conocidas, la que tiene mayor base experimental. De acuerdo con el modelo propuesto el NTS tendría como propiedad emergente la de ser un comparador, más específicamente los núcleos adonde llegan los eferentes de los

sensores de las variables circulatorias. Dado que el tamaño de estos subnúcleos es muy pequeño, es muy improbable que haya una fibra para cada tejido a controlar. Además, si las entradas rostrales a este núcleo tuviesen valores muy distintos entre sí, dado que hay una sola realimentación, (la de los quimiorreceptores) las señales de error generadas a partir de ambas informaciones, provocarían un control muy dispar sobre los tejidos, siendo el control de los flujos sobre los mismos muy distintos. Por esta razón se consideró que las entradas varían en un rango pequeño, permitiendo que la referencia varíe de manera tal que la salida simpática pueda aumentar o disminuir el flujo sanguíneo en los tejidos. La red neuronal esta formada por un numero de nodos (que simulan neuronas) igual al numero de tejidos. Cada uno tiene dos entradas; una proveniente de los quimiorreceptores, y la otra de núcleos rostrales al NTS. La salida envía los eferentes para el control del flujo en los vasos de los diferentes tejidos. Durante el aprendizaje, la salida de cada nodo tomará valores variables debido a la realimentación de los quimiorreceptores, pero tendrá un valor que provocará mínima descarga quimiorreceptora. Este valor (que representa la frecuencia media de descarga sobre los vasos de un tejido determinado) es el que aprende el sistema. Como se menciona,

la red neuronal aprende, a partir de la información de los quimiorreceptores, los valores de las descargas a enviar a cada tejido para que el flujo sanguíneo tenga las presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono en los valores normales. Este proceso, parte de valores de descargas y pesos sinápticos al azar. El aprendizaje varía dentro de un período crítico, simulado por constantes que disminuyen su valor con el tiempo. Este proceso no solo podría darse durante la ontogenia, sino también en el animal adulto, si por alguna razón el sistema tuviera que readaptarse.

Según este modelo, el neonato tendría un sistema de control con una referencia, que actuaría sobre un lazo realimentado por los receptores cardiovasculares, logrando estabilizar los valores medios, solo por la realimentación quimiorreceptora y posiblemente por los receptores cardiopulmonares. La realimentación de los barorreceptores no estabilizaría la presión instantánea. Esto ocurriría porque la señal de error, no generaría una salida autonómica tal que la presión mantenga un flujo sanguíneo tisular adecuado para que las presiones parciales sean las normales.

De acuerdo con este modelo, finalizado el aprendizaje, si todas las entradas a la red fuesen al azar, y bajo condiciones de metabolismo normal y constante, sería necesaria la

participación de los mecanismos de autorregulación, para mantener las presiones parciales sanguíneas en los valores óptimos. Pero si las entradas fuesen fijas, estos mecanismos no serían necesarios. Además, durante el aprendizaje, con las condiciones iniciales fijadas, los valores de la salida simpática podrían provocar flujos sanguíneos inadecuados. En estos casos serían fundamentales los mecanismos de autorregulación, y los humorales. Durante el desarrollo, estos últimos serían predominantes en la determinaciones de las variables cardiovasculares globales.

En este modelo también pueden simularse fácilmente los efectos de potenciación y bloqueo, agregando una inhibición tónica desde núcleos rostrales al NTS, a los nodos de una segunda capa, y una facilitación tónica a un grupo de nodos que darían la salida parasimpática. De esta manera la estimulación en las áreas moduladoras (como el área septal lateral) daría efectos antagónicos sobre la frecuencia cardíaca, teniendo poco efecto sobre el control de los vasos, (éste sería mayor al aumentar la estimulación). Al estudiar interacciones, considerando el retardo del lazo, se verían las respuestas obtenidas experimentalmente, y cuando la inhibición disminuye, se vería una potenciación.

De este modo, durante el desarrollo, el pH general sería estabilizado por los mecanismos de control, de manera que en los tejidos se produzca un flujo adecuado, que en definitiva depende de una presión adecuada. En consecuencia, avanzada la ontogenia, la realimentación de los receptores de presión arterial sería la indicada para estabilizar una presión instantánea que asegure una irrigación correcta. En el modelo, la referencia no sería un solo valor sino un conjunto de entradas al NTS. Esta determinaría el flujo sanguíneo en los distintos tejidos, siendo estos valores estabilizados por la realimentación de los receptores cardiovasculares. En el adulto las estructuras rostrales al NTS darían la referencia, y además podrían modular el reflejo cardiovascular, a través de fenómenos inhibitorios (o reducción de una facilitación tónica), y facilitatorios (o disminución de una inhibición tónica). De esta manera, se controlaría y modularía la salida cardiovascular, jugando un papel funcional por ejemplo en diferentes comportamientos, y en particular en las conductas emocionales.

CONCLUSIONES

- 1) Del análisis de las vías del control nervioso del sistema circulatorio, se concluye que el núcleo del tracto solitario (NTS) tiene como propiedad emergente la de ser un comparador, sobre el que actúa la referencia proveniente de los núcleos más rostrales.
- 2) Del estudio de las interacciones entre estructuras rostrales al NTS y del lazo realimentado (por los receptores cardiovasculares), se confirma la propiedad mencionada del NTS. Además, las estructuras rostrales al NTS modularían las respuestas a las perturbaciones sobre el lazo realimentado.
- 3) Se propone un modelo de redes neuronales que permite estudiar el proceso de la ontogenia y además definir la estructura del comparador y el modo de acción de la referencia.
- 4) Se propone que el sistema nervioso se adapta a través de procesos plásticos, los que se modelan como un aprendizaje, donde las conexiones sinápticas varían de acuerdo con la hipótesis de Hebb. El sistema aprende las salidas simpáticas a

partir de la información de los quimiorreceptores. El sistema converge hacia un estado, donde en condiciones de metabolismo normal, los tejidos están irrigados con presiones parciales de oxígeno y dióxido de carbono normales, y los quimiorreceptores no descargan. De este modo, durante el desarrollo, el pH general sería estabilizado por los mecanismos de control, de manera que en los tejidos se produzca un flujo adecuado, el que en definitiva depende de una presión normal. Avanzada la ontogenia, la realimentación de los receptores de presión arterial sería la indicada para estabilizar una presión instantánea que asegure una irrigación correcta. Este proceso podría darse no solo durante la ontogenia, sino también reiterarse en el animal adulto, si por alguna razón el sistema tuviera que readaptarse.

5) Si las condiciones no varían respecto de la situación de aprendizaje, los valores medios de las variables cardiovasculares son estabilizados por el sistema nervioso. En este caso son necesarios los mecanismos de autorregulación para que la estabilidad sea la óptima en cada tejido.

6) La referencia estaría compuesta por un conjunto de entradas al NTS.

7) Para ciertas conductas los núcleos rostrales al NTS pueden modificar la referencia y además, modular las variables cardiovasculares para ajustar el flujo sanguíneo según las demandas.



Sergio



Bonifacio



B. Cernuschi



Juan

ABREVIATURAS

BARO-QUIMIO CARDIO-PULMO: barorreceptores, quimiorreceptores
y receptores cardiopulmonares,

BP: presión arterial,

ECG: electrocardiograma,

ECoG: electrocorticograma,

FRVL: formación reticulada ventrolateral,

HIP: hipocampo,

HL: hipotálamo lateral,

HR: frecuencia cardíaca,

k: índice que indica el número de tejido,

NA: núcleo ambiguo,

NDV: núcleo dorsal del vago,

NF: núcleo fastigio,

NGC: núcleo gigantocelular,

NIL: núcleos intermedio laterales de la médula,

NRL: núcleo reticular lateral,

NTS: núcleo del tracto solitario,

OC: oclusión carotídea,

pCO₂: presiones parciales de dióxido de carbono arterial,

pCO₂: presiones parciales de dióxido de carbono venosas,

pO₂: presiones parciales de oxígeno arterial,

pO_2 : presiones parciales de oxígeno venosas,
R: neumograma,
SL: área septal lateral,
SM: área septal medial,
SNC: sistema nervioso central,
 $w_1[k]$: pesos sinápticos de los nodos,
 w_{ij} : peso sináptico de la entrada "j" del nodo "i",
 $x_1[k]$: información proveniente de los núcleos rostrales,
 x_2 : salida de los quimiorreceptores,
 x_j : frecuencia de descarga en la dendrita "j",
 y_i : frecuencia de descarga en el axón del nodo "i",
 $y[k]$: salidas de los nodos.

INDICE DE FIGURAS

Fig.1. Esquema en bloques del control nervioso del sistema circulatorio.

Fig.2. Nervio esplácnico mayor izquierdo y sus relaciones anatómicas más importantes.

Fig.3. Lugares de estimulación eléctrica.

Fig.4. Efecto de la oclusión carotidea sobre diversas variables fisiológicas.

Fig.5. Efectos cardiorespiratorios de la estimulación reticular con distintas corrientes.

Fig.6. Respuesta a la estimulación eléctrica de la formación reticulada ventrolateral.

Fig.7. Respuesta a la estimulación en el área septal medial.

Fig.8. Atenuación de la respuesta presora a la estimulación reticular durante la estimulación septal lateral.

Fig.9. Potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular durante la estimulación septal.

Fig.10. Atenuación de la respuesta presora a la estimulación reticular (35 uA) durante la estimulación en el hipotálamo lateral (100 uA). Se muestra una secuencia del mismo tipo de la Fig.16 con resultados similares.

Fig.11. Potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular durante la estimulación en el hipotálamo lateral.

Fig.12. Aumento de la desincronización del ECoG durante la potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular por la estimulación apareada de área septal lateral.

Fig.13. Bloqueo de la respuesta presora a la oclusión carotidea durante la estimulación en el área septal lateral.

Fig.14. Potenciación fásica y tónica de la respuesta a la estimulación reticular durante la estimulación del hipocampo dorsal.

Fig.15. Bloqueo fásico y potenciación tónica de respuesta a la estimulación reticular durante la estimulación del hipocampo ventral.

Fig.16. Potenciación fásica y tónica de la respuesta a la estimulación reticular durante la estimulación del fórnix.

Fig.17. a) Respuesta a una oclusión carotídea.
b) Respuestas obtenidas al superponer a una estimulación en el área septal medial durante 80 seg.

Fig.18 Respuesta al superponer a una estimulación en la formación reticulada ventrolateral (10 seg.) una oclusión carotídea en los 5 seg. finales.

Fig.19. Respuesta al superponer a una oclusión carotídea (10 seg.) una estimulación en la formación reticulada ventrolateral en los 5 seg. finales.

Fig.20. Respuesta hipotensora a la inyección de 3 uL de KCl 1 M en la formación reticulada ventrolateral.

Fig.21. Respuesta presora a la inyección de 3 uL de KCl 1 M en el área septal lateral.

Fig.22. Respuesta hipotensora a la inyección de 3 uL de KCl 1 M en el hipotálamo lateral.

Fig.23. Abolición reversible de la modulación del área septal lateral por la micro-inyección de KCl 1 M ésta estructura.

Fig.24. Abolición reversible de la modulación del hipotálamo lateral como respuesta a la inyección de KCl 1 M ésta estructura.

Fig.25. Disminución de la potenciación provocada por el área septal lateral por las respuestas a la estimulación en la formación reticulada ventrolateral por micro-inyección de 2 uL de KCl 1 M en esta área.

Fig.26. Esquema de un nodo que simula una neurona en Redes Neuronales.

Fig.27. Red neuronal distribuida del control nervioso del sistema circulatorio.

Fig.28. Red neuronal utilizada en este modelo.

Fig.29. Salida de los quimiorreceptores.

Fig.30. Presiones parciales de oxígeno arterial en función de las sucesivas iteraciones.

Fig.31. Presiones parciales de dióxido de carbono arterial en función de las sucesivas iteraciones.

Fig.32. Pesos sinápticos de los nodos en función de las sucesivas iteraciones.

Fig.33. Salidas de los nodos en función de las sucesivas iteraciones.

Fig.34. Presiones parciales de oxígeno venosas en función de las sucesivas a las iteraciones.

Fig.35. Presiones parciales de dióxido de carbono venosas en función de las sucesivas iteraciones.

BIBLIOGRAFIA

- Achari, N.K. & Downman, C.B.B. (1970). Autonomic effector responses to stimulation of nucleus fastigius. *J. Physiol.* 210, 637-650.
- Achari, N.K. & Downman, C.B.B. (1978). Inhibition of reflex bradycardia by stimulation of cerebral motor cortex. *Brain Res.* 150, 198-200.
- Alexander, R.S. (1946). Tonic and reflex functions of medullary sympathetic cardiovascular center. *J. Neurophysiol.* 9, 205-217.
- Anderson, J.A., Silverstein, J.W., Ritz, S.A. & Jones, R.S. (1977). Distinctive features, categorical perception, and probability learning: some applications of a neural model. *Psych. Rev.* 84, 413.
- Angyan, L. (1978). Cardiovascular effect of septal, thalamic, hypothalamic and midbrain self-stimulation. *Physiol. & Behav.* 20, R217-R226.
- Arbib, M.A. (1972). *The Metaphorical Brain*. Wiley, New York.
- Bagshaw, R.J. (1985). Evolution of cardiovascular baroreceptor control. *Biol. Rev.* 60, 121-162.
- Barman, S.M. & Gebber, G.L. (1976). Basis for synchronization of sympathetic and phrenic nerve discharge. *Am. J. Physiol.* 231, 1601-1607.
- Barto, A.G. (1985). Learning by statistical cooperation of self-interested neuron-like computing elements. *Hum. Neurobiol.* 4, 229-256.
- Barto, A.G. & Jordan, M.I. (1987). Gradient following without back-propagation in layered networks. *Proc. IEEE. Int. Conf on Neural Networks* 2, 629-636.
- Barto, A.G. (1989). From chemotaxis to cooperativity: Abstract exercises in neuronal learning strategies. In *The computing Neuron*, ed. R. Durbin, C. Miall and Mitchison, pp. 73-98. Wokingham: Addison-Wesley, England.

- Baum, W.M. (1974). On two types of deviation from the matching law: Bias and under-matching. *J. Exper. Anal. of Behav.* 22, 231-242.
- Bernard, C. (1863). *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux*. Vol. 1. Baillière et Fils., Paris.
- Bienenstock, E.L., Cooper, L.N. & Monro, P.W. (1982). A theory for the development of neuron selectivity. Orientation selectivity and binocular interactions in visual cortex. *J. Neurosci.* 2, 32.
- Boekkooi, P.F. Baan, J. Teitel, D. & Rudolph, A.M. (1992). Chemoreceptor responsiveness in fetal sheep. *Am. J. Physiol.* 263, H162-H167.
- Brickman, A.L., Calaresu, F.R. & Mongeson, G.I. (1979). Bradycardia during stimulation of the septum and somatic afferents in the rabbit. *Am. J. Physiol.* 236, 225-230.
- Brody M.J., Haywood, I.R. & Touw, K.B. (1980). Neuronal mechanisms in hypertension. *Ann. Rev. Physiol.* 42, 441-453.
- Brown, T.H., Kairiss, E.W. & Keenan, C.L. (1990). Hebbian synapses: Biophysical mechanisms and algorithms. *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 475-511.
- Byrne, J.H. (1987). Cellular analysis of associative learning. *Physiol.Rev.* 67, 329-439.
- Cainiello, E.R. (1961). Outline of a theory of thought processes and thinking machines. *J. Theor. Biol.* 2, 204-235.
- Calaresu, F.R. & Pearse, J.W. (1965). Effects on heart rate of electrical stimulation of medullary vagal structures in the cat, *J. Physiol.* 176, 241-245.
- Calaresu, F.R. & Mogenson, G.J. (1972). Cardiovascular responses to electrical stimulation of the septum in the rat. *American Journal of Physiology* 223, 777-782.
- Calaresu, F.R., Ciriello, J. & Mogenson, G.J. (1976). Identification of pathways mediating cardiovascular responses elicited by stimulation of the septum in the rat. *Journal of Physiology (London)* 260, 515-530.

Cannon, W.B. (1915). Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. An account of recent researches into the function of emotional excitement. D. Appleton and Co., New York.

Cannon, W.B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiol. Rev.* 9, 399-431.

Cannon, W.B. (1932). *Wisdom of the body*. W.E. Norton and Co., New York.

Cechetto, D.F. (1987). Central representation of visceral function, *Fed. Proc.* 46, 17-25.

Chernigovsky, V.N. (1969). *Interoceptors*. Moscow: State Publishing House of Medical Literature.

Cohen, M.I. & Gootman, P.M. (1970). Periodicities of efferent discharges of splanchnic nerve of the cat. *Am. J. Physiol.* 218, 1092-1101.

Cohen, D. H. & Randal, D.C. (1984). Classical Conditioning of cardiovascular responses. *Ann. Rev. Physiol.* 46, 187-197.

Cooper, L.N.A. (1973). A possible organization of animal memory and learning. In *Proceeding of the Nobel Symposium on Collective Properties of Physical Systems*. ed. B. Lundquist & S. Lundquist. Academic Press. New York.

Cooper, L.N. (1981). Distributed memory in the central nervous system: Possible test of assumptions in visual cortex, In *The Organization of the Cerebral Cortex*, ed. F.O.Schmitt, F.G. Worden, G. Adelman, and S.G. Dennis. MIT Press. Cambridge, MA.

Coote J.H., Hilton, S.M. & Perez Gonzalez, J.F. (1979). Inhibition of the baroreceptor reflex or stimulation in the brain stem defense center. *J. Physiol.* 288, 549-560.

Cootle, M.K. (1964). Degeneration studies of primary afferents of IXth and Xth cranial nerves in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 122, 329-345.

Covian, M.R. & Timo-Iaria, C. (1966). Decreased blood pressure due to septal stimulation. Parameters of stimulation, bradycardia, baroreceptor reflex. *Physiol. Behav.* 1, 37-43.

Covian, M.R. (1968). Fisiologia del area septal. *Acta Physiol. Latinoam.* 16, 119-152.

- Cowley, A. W., Liard, J. F. & Guyton, A. C. (1973). Role of the baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. *Circ. Res.* 32, 564-576.
- Cowley, A. W., Quillen, E. W. & Barberb. J. (1980). Further evidence for lack of baroreceptor control of long-term level of arterial pressure. In *Arterial Baroreceptors and Hypertension*, ed. P.Sleight, pp. 311-317. Oxford Univ, Oxford.
- Crick, F. (1989). The recent excitement about neural networks. *Nature* 337, 129-132.
- Cynader, M & Mitchell, D.E. (1977). Monocular astigmatism effects on kitten visual cortex development. *Nature* 270, 177-178.
- De Groot, J. (1963). *The Rat Forebrain in Stereotaxic Coordinates*, Second printing: N.V. Noord-Hollandshe Uitgevers Maashappij.
- Delius, W., Hagbarth, K.E., Hongel, A. & Wallin, B.G. (1972). General characteristics of sympathetic in human muscle nerves. *Acta Ohysiologica Scandinavica*, 84, 65-81.
- Dittmar, C. (1873). Uber die lage des sogenannten gefasscentrums der medulla ablongata. *Ber. Verh. K. Saechs. Ges. Wiss., Math. Phys. Kl.* 25, 449-479.
- Djojosingito, A.M., Folkow, B., Kylstra, P.H., Lisander, B. & Tuttle, R.S. (1970). Differentiated interaction between the hypothalamic defense reaction and baroreceptor reflexes: 1. Effect on heart rate and regional flow resistance. *Acta. Physiol. Scand.* 78, 376-385.
- Doba, N., Reis, D.I. (1973). Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesion in the rat. *Circulat. Res.* 32, 584-589.
- Dormer K.J & Stone H.L. (1982). Fatigial nucleus and its possible role in the cardiovascular response to exercise. In *Circulation neurobiology and behavior*, ed. O.A. Smith, R.A. Galosy and S.M. Weiss, pp. 201-215. Elsevier Biomed, New York.
- Dorward, P.K., Riedel, W., Burke, S.L., Gipps, J., Korner, P.I. (1985). The renal sympathetic baroreflex in the rabbit. *Circ. Res.* 57, 618-633.

- Dworkin, B.R. & Miller, N.E. (1977). Visceral learning in the curarized rat. In *Biofeedback: Theory and Research*, ed. Schwartz, G. & Beatty, J., pp. 221-242. Academic Press, New York.
- Dworkin, B.R. (1980). The role of instrumental learning in the organization and maintenance of physiological control mechanisms. In *Advances in physiological sciences: Brain and behavior* (Vol. 17) ed. G. Adam, I. Meszaros & E.I. Banyai, pp. 169-176. Akademiai Kiado, Budapest.
- Dworkin, B.R. (1984). Operant mechanisms in physiological regulation. In *Self regulation of the brain and behavior*, ed. T. Elbert, B. Rockstroh, W. Lutzenberger & N. Birbaumer, pp. 296-309. Springer-Verlag, Berlin.
- Dworkin, B.R. (1986). Learning and long-term physiological regulation. In *Consciousness and Self-Regulation*, ed R.J. Davidson, G.E. Schwartz and D. Shapiro, 4, pp.163-182. Plenum Publishing Corporation, New York.
- Farley, B.G. & Clark, W.A. (1954). Simulation of self-organizing systems by digital computer. *I.R.E. Trans. Inf. Theory* 4, 76-84.
- Friedman, W.F., Pool, P.E., Jacobowitz, D., Seagreen, S.C. & Braunwald, E. (1968). Sympathetic innervation of the developing rabbit heart. *Circ. Res.* 23, 25-32.
- Funahashi, K. (1989). On the Approximate Realization of Continuous Mappings by Neural Networks. *Neural Networks*, vol. 2, 183-192.
- Galosy, R.A., Clarke, L.K. Vasko, M.R. & Crawford, I.L. (1981). Neurophysiology and neuropharmacology of cardiovascular regulation and stress. *Neurosci. and Biobehav. Rev.* 5, 137-175.
- Gebber G.L. & L.R. Klevans. (1972). Central nervous modulation of cardiovascular reflexes. *Fed. Proc.* 31, 1245-1252.
- Gebber, G.L. & Barman, S.M. (1977). Brain stem vasomotor circuits involved in the genesis and entrainment of sympathetic nervous rhythms. In *Hypertension and brain Mechanisms. Progress in brain Research*, ed. W. De Jong, A.P. Provoost, & A.P. Shapiro, 47, pp. 61-75. Elsevier, Amsterdam.

- Gebber, G.L. (1980). Bulbospinal control of sympathetic nerve discharge. In *Neural Control of Circulation. Research Topics in Physiology*, ed. M.J. Hughes and C.D. Barnes, pp. 51-80. Academic Press, New York.
- Geis, W.P., Tautoles, C.J. Priola, V. & Friedman, W.F. (1975). Factors influencing neurohumoral control of the heart in the newborn dog. *Am. J. Physiol.* 228, 1685-1689.
- Gelperin, A., Hopfield J.J. & Tank, D.W. (1985). The logic of Limax learning. In *Model neural network and behavior*, ed. A. Selverston. Plenum Press, New York.
- Granger, H. & Guyton, A.C. (1969). Autoregulation of the total systemic circulation following destruction of the central nervous system in the dog. *Circulation Research*, 25, 379-388.
- Green, J.H. & Heffron, P.F. (1967). Observations on the origin and genesis of a rapid sympathetic rhythm. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 169, 403-411.
- Grossberg, S. (1976). Adaptive pattern classification and universal recording: I. Parallel development and coding of neural feature detectors. *Biol. Cybern.* 23, 121-134.
- Guillery, R.W. (1972). Binocular competition in the control of geniculate cell. *J. Comp. Neurol* 144, 117-127.
- Guyton, A.C. (1967). Long-term regulation of the circulation: Interrelationship with body fluid volumes. In *Physical Bases Of Circulatory Transport. Regulation And Exchange*. Saunders, W.B. Philadelphia.
- Guyton, A.C., Coleman, T.G. & Granger, H,J. (1972a). Circulation: Overall regulation. *Ann. Rev. Physiol*, 34, 13-46.
- Guyton, A.C., Coleman, T.G., Cowley, A.W., Liard, J.F., Norman, R.A. & Manning, R.D. (1972b). Systems analysis of arterial pressure regulation and hypertension. *Ann. Biomed. Eng.* 1, 254-281.
- Guyton, A.C. (1977). An overall analysis of cardiovascular regulation. *Anesthesia and analgesia*, 56, 761-768.
- Guyton, A.C. (1986). *Textbook of medical physiology (7th ed.)*. Philadelphia: W.B. Saunders.

- Hebb, D.O. (1949). *The Organization of Behavior*. New York. Wiley.
- Henriksen, O. (1977). Local sympathetic reflex mechanism in regulation of blood flow in human subcutaneous tissue. *Acta Physiologica Scandinavica, Suppl.*, 101, 1-48.
- Herrnstein, R.J. (1961). Relative and absolute strength of response as a function of frequency of reinforcement. *J. Exper. Anal. of Behav.*, 4, 267-272.
- Hilton S.M. (1963). Inhibition of baroreceptor reflexes on hypothalamic stimulation. *J. Physiol.* 165, 56-57.
- Hilton, S.M. & Spyer, K.M. (1971). Participation of the anterior hypothalamus in the baroreceptor reflex. *J. Physiol.* 218, 271-293.
- Hilton, S.M. & Spyer, K.M. (1980). Central nervous regulation of vascular resistance. *Ann. Rev. Physiol.* 42, 399-411.
- Hobbs, S.F. (1982). Central command during exercise: parallel activation of the cardiovascular and motor systems by descending command signals. In *Circulation, Neurobiology, and Behavior*, ed. O.A. Smith, R.A. Galosy, S.M. Weiss, pp. 217-231. Elsevier. New York.
- Hopfield, J.J. (1982). Neural network and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 79, 2554-2558.
- Hopfield, J.J. (1984). Neurons with graded response have collective computational properties like those of two-state neurons, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 81, 3088-3092.
- Huangfu, D., Hwang, L. Riley, t.a. & Guyenet, P.G. (1992). Splanchnic nerve response to A5 area stimulation in rats. *Am. J. Physiol.* 263, R437-R446.
- Hubbard, J.W., Buchholz, R.A., Keeton, T.K. & Nathan, M.A. (1987). Parabrachial lesions increase plasma norepinephrine concentration plasma renin activity and enhance baroreflex sensitivity in the conscious rat. *Brain Res.*, 421, 226-234.

Humphreys, D.R. (1967). Neuronal activity in the medulla oblongata of cat evoked by stimulation of the carotid sinus nerve. In *Baroreceptors and Hypertension*, ed. P. Kezdi, pp. 131-168. Pergamon, Oxford.

Humphreys P.W., Joels, N. & Mac Allen, R.M. (1971). Modifications of the reflex response to stimulation of carotid sinus baroreceptors during and following stimulation of the hypothalamic defense area in the cat. *J. Physiol.* 216, 461-482.

Ito, C.S. & Scher, A.M. (1981). Hypertension following arterial baroreceptor denervation in unanesthetized dog. *Circ. Res.* 48, 576-586.

Itskovitz, J. & Rudolph, A.M. (1987). Cardiorepiratory response to cyanide of arterial chemoreceptors in fetal lambs. *Am. J. Physiol.* 252, H916-H922.

Iwamoto, G.A. Kaufman, M.P. Botterman, B.R. & Mitchell, J.H. (1981). Effect of lesions in lateral reticular nucleus on the exercise pressor reflex. *Physiologist* 24, 80.

Jean, A. (1991). Le noyau du faisceau solitaire: Aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels. *Arch.Int.Physiol.Bioch.Biophys.* 99, A3-A52.

Jiao J., Guyenet, P.G. Baertsch, A.J. (1992). Lower brain stem controls cardiac ANF secretion. *Am. J. Physiol.* 263, H198-H207.

Johnson, P.C. (1964). Review of previous studies and current theories of autoregulation. *Circ. Res.* (suppl. 1), 15, 2-9.

Kaada B.R. (1951). Somato-motor, autonomic and electrocorticographic responses to electrical stimulation "rhinencephalic" and other structures in primates, cat and dog: a study of responses from limbic, subcallosal, orbito-insular, piriform and temporal cortex, hippocampus-fornix and amygdala. *Acta Physiol. Scand.* 23, suppl. 83, 1-285.

Kennard M.A. (1949). Autonomic functions. In *The Precentral Motor Cortex*, 2nd Ed, ed. P. Bucy, pp. 294-306. Univ. of Illinois Press.

Kirchheim, H. R. (1976). Systemic arterial baroreceptor reflexes. *Physiological Reviews* 56, 100-176.

Klevans L.R. & Gebber, G.L. (1970). Facilitatory forebrain out influence on cardiac component of baroreceptors reflexes. *Am. J. Physiol.* 219, 1235-1241.

Knight, B. W., Toyota, J.I. & Dodge Jr, F.A. (1970). A quantitative description of the dynamics of excitation and inhibition in the eye of *Limulus*. *Journal of General Physiology*, 56, 421-437.

Kohonen, T. (1981). Automatic formation of topographical maps of patterns in a self-organizing systems. In *Proc. 2nd Scandinavian Conference on Image Analysis*, ed. E. Oja & O. Simula, pp. 214-220. Hahmontunnistustutkimuksen Sera, r.y., Helsinki.

Kohonen, T. (1982a). Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biol. Cyb.*, 43, 59-69.

Kohonen, T. (1982b). Clustering, taxonomy and topological maps of patterns. *Proceeding of the 6th international conference on pattern recognition*. IEEE.

Kohonen, T. (1984). *Self-organization and associative memory*. Series in information science, Vol. 8. Springer-Verlag.

Kohonen, T. (1987). *Self-organization and associative memory*. 2da ed. Springer-Verlag. Berlin.

Kohonen, T. (1988). *An Introduction to Neural Computing*. *Neural Network*. 1, 3-16.

Korner, P.I. (1971). Integrative neural cardiovascular control. *Ann. Rev. Physiol.* 51, 312-367.

Korner, P.I. (1978). Role of the autonomic nervous system in reflex cardiovascular control. *Progress in Cardiology* 7, 55-101.

Korner, P.I. (1979). Central nervous control of autonomic cardiovascular function. In *Handbook of Physiology, the cardiovascular system, Sect. 2, vol. 1*, ed. R.M. Berne. , pp. 691-739. *Am. Physiol. Soc.*, Washington D.C.

Korner, P.I. (1980). Operation of the control nervous system in reflex circulatory control. *Fed Proc.* 39, 2504-2513.

- Koushanpour, E. & Behnia, R. (1987). Partition of carotid baroreceptor response in two-kidney renal hypertensive dogs. *Am. J. Physiol.* 253, R568-R575.
- Krasney, J.A., Lavitzky, & Koehler, R.C. (1974). Sinoaortic contribution to the adjustment of systemic resistance in exercising dogs. *J. Appl. Physiol.* 36, 679-685.
- Krieger, E.M. (1964). Neurogenic hypertension in rat. *Circulat. Res.* 15, 511-516.
- Kumada, M. & Nakajima, H. (1972). Field potentials evoked in rabbit brainstem by stimulation of the aortic nerve. *Am. J. Physiol.*, 223, 575-582.
- Kunze, D.L., Brown, A.M. (1978). Sodium sensitivity of baroreceptors. Reflex effects on blood pressure and fluid volume in the cat. *Circ. Res.* 42, 714-720.
- Kunze, D.L. (1981). Rapid resetting of the carotid baroreceptor reflex in the cat. *Am. J. Physiol.* 241, H802-806.
- Malsburg, V.D. (1973). Self-Organization of Orientation Sensitive Cells in the Striate Cortex. *Kybernetik.* 14, 85.
- Mannard, A. & Polosa, C. (1973). Analysis of background firing of single sympathetic preganglionic neurons of cat cervical nerve. *Journal of Neurophysiology* 36, 398-408.
- Manning, J.W. (1977). Intracranial mechanisms of regulation. In *Neural regulation of the heart*, ed. Randall, W.C. Oxford, University press. New York.
- Manning, J.W. (1980). Central cardiovascular control: a distributed neural network. *Fed. Proc.* 39, 2485-2486.
- Manning, J.W. (1982). Electrophysiology of cardiovascular response patterns. In *Circulation, Neurobiology, and Behavior*, ed. Smith O.A., Galosy, R.A., Weiss S.M. pp 35-40. Elsevier, New York.
- Marr, D. (1969). A theory of cerebellar cortex. *J. Physiol.* 202, 437-25.
- Marr, D. (1970). "A theory for cerebellar neocortex". *Proc. Roy. Soc. Ser. B*, 176, 161.

- Marr, D. (1982). Vision. San Francisco, CA: Freeman.
- Mazzoni, P., Andersen R.A., & Jordan. M.I. (1991). A more biologically plausible learning rule for neural networks. Proc. Nath. Acad. Sci. 88, 4433-4437.
- McCall, R.B. & Gebber, G.L. (1975). Brain stem and spinal synchronization of sympathetic nervous discharge. Brain Res. 88, 139-143.
- McCulloch; W.S & Pitts, W.A. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. Bull. Math. Biophys. 5, 115-133.
- Mifflin, S.W., & Kunze, D.L. (1982). Rapid resetting of low pressure vagal receptors in the superior vena cava of the rat. Circulation Research, 51, 241-249.
- Milhorn, H.T., & Pulley, P.E. (1968). Theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys. J. 8, 337-339.
- Minsky, M. & Papert, S. (1969). Perceptrons. Cambridge, MA: MIT Press.
- Mirgorodsky, V.N. & Skok, V.I. (1969). Intracelular potentials recorded from a tonically active mammalian sympathetic ganglion. Brain Research 15, 570-572.
- Miura, M. & Reis, D.L. (1969). Terminations and secondary projections of carotid sinus nerve in the cat brain stem, Am. J. Phisiol. 217, 142-153.
- Morff, R. & Granger, H.J. (1982). Autoregulation of blood flow within individual arterioles in the rat cremaster muscle. Circulation research 51, 43-55.
- Moruzzi, G. (1940). Paleocerebellar inhibition of vasomotor and respiratory carotid sinus reflexes. J. Neurophysiol. 3, 20-32.
- Mountcastle, V.B. (1967). The problem of sensing and the neural coding of sensory events. In The neurosciences, ed G.C. Quarton, T. Melnechuk and F.L. Schmitt. Rockefeller Univ. Press. New York.

- Mountcastle, V.B. (1980). Medical physiology (14th ed.). St. Louis: Mosby.
- Nass, M.M. & Cooper, L.N. (1975). A theory for the development of feature detecting cell in visual cortex. *Biol. Cybern.* 19, 1-18.
- Oberg, B. (1976). Overall cardiovascular regulation. *Ann. Rev. Physiol.* 38, 537-570.
- Owsjannikow, P. (1871). Die tonischen und reflectorischen centren der gefassnerven. *Ber. Verh. K. Saechs. Ges. Wiss., Math. Phys. Kl.* 23, 135-147.
- Pellionisz, A. & Llinas, R. (1979). Brain modelling by tensor network theory and computer simulation. The cerebellum: Distributed processor for predictive coordination. *Neurosci.* 4, 323.
- Perez, R., Glass, L. & Schlaer, R.J. (1975). Development of specificity in the visual cortex. *J. Math. Biol.* 1, 275.
- Persson, P. (1988). Cardiopulmonary receptor in "neurogenic hypertension". *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 570, 1-54.
- Persson, P., Ehmke, H., Kirchheim, H. & Seller, H. (1988). Effect of sino-aortic denervation in comparison to cardiopulmonary deafferentation on long-term blood pressure in conscious dogs. *Pfluegers Arch.* 411, 160-166.
- Persson, P., Ehmke, H., Kirchheim, H. (1989). Cardipulmonary-arterial baroreceptor interaction in the control of blood pressure. *NIPS* 4, 56-59.
- Pitts, W.A. & McCulloch, W.S. (1947). How we know universals: The perception of auditory and visual forms. *Bull. Math. Biophys.* 9, 127.
- Polosa, C., Mannard, A. & Laskey, W. (1979). Tonic activity of autonomic nervous system: Functions, properties, origins. In *Integrative functions of the autonomic nervous system*, ed. C. Brooks, K. Koizumi & A. Sato, pp. 342-354. University of Tokyo Press, Tokyo

- Ranson, S.W. & Billingsley, P.R. (1916). Vasomotor reactions from stimulation of the floor of the fourth ventricle. *Am. J. Physiol.* 41, 85-90.
- Ratliff, F., Knight, B.W., Dodge, F.A. & Hartline. (1974). Fourier analysis of dynamics of excitation and inhibition in the eye of limulus: amplitude, phase, and distance. *Vision Research*, 14, 1155-1168.
- Rauschecker, J.P. & Singer, W. (1979). Changes in the circuitry of kitten's visual cortex are gated by postsynaptic activity. *Nature* 280, 58-60.
- Reis D.J. & Cuenod, M. (1965). Central neural regulation of carotid baroreceptor reflexes in the cat. *Am. J. Physiol.* 209, 1267-1277, .
- Roddie, I.C. (1983). Circulation to skin and adipose tissue. In *The handbook of physiology: The cardiovascular system*, ed. T. Shepherd & F.M. Abboud, 3, sec. 2, pp. 397-452. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psych. Rev.* 65, 386-408.
- Rosenblatt, F. (1961). *Principles of neurodynamics: Perceptron and the theory of brain mechanisms*. Spartan Books, Washington, DC.
- Rothe, C.F. (1976). Reflex vascular capacity reduction in the dog. *Circulation Research* 39, 705-710.
- Rothe, C.F. (1983). Venous system: Physiology of the capacitance vessels. In *The handbook of physiology: The cardiovascular system*, ed. J.T. Shepherd & F.M. Abboud, 3, sec. 2, pp. 285-317. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Rummelhart, D. E., Hinton, G. E. & Williams, R. J. (1986). Learning internal representations by error propagation. In *Parallel Distributed Processing, Vol. 1*, ed. Rummelhart and McClelland, pp. 318-362. MIT Press.
- Rummelhart, D. E. & McClelland, J. L. (1986). *Parallel distributed processing: Explorations in the microstructure of cognition, Vol. 1: Foundations*. The MIT Press.

- Sagawa, K. (1979). Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. In Handbook of Physiology, the cardiovascular system, sect 1, vol. 1, chapt 14, ed. R.M. Berne. , pp. 453-496. Am. Physiol. Soc., Washington D.C.
- Saper, C.A., Loewy, A.D., Swanson, L.W. & Cowan, W.M. (1976). Direct hypothalamo-autonomic connections, Brain Res. IA 305-312.
- Schad, H & Sellar, H. (1975). A method for recording autonomic nerve activity in unanesthetized, Freely moving cats. Brain Research 100, 425-430.
- Segura E.T. & De Juan, A.O.R. (1972). Cardiorespiratory reactions to neocortical manipulation in the anesthetized rat. Exp. Neurol. 35, 503-512.
- Sejnowski, T. J.; Koch, C.; Churchland, P. S. (1988). Computational neuroscience. Science, 241, 1299-1306.
- Selkurt, E.S. (1981). Fisiologia (3ra ed.). El Ateneo. Buenos Aires.
- Shepherd, J.T. (1982). Reflex control of arterial blood pressure. Cardiovasc. Res. 16, 357-383.
- Shepherd, J.T. (1983). Circulation to skeletal muscle. In The handbook of physiology: The cardiovascular system, ed. T. Shepherd & F.M. Abboud, 3, sec. 2. Williams & Wilkins, Baltimore.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., Kaas, J.H. & Sanderson, K.S. (1974). Behavioral, electrophysiological and morphological studies of binocular competition in the development of the geniculo-cortical pathways of the cats. J.comp.Neurol. 158, 1-18.
- Shinebourne, E.A., Vapaavuori, E.K., Williams, R.L., Heymann, M.A. & Rudolph, A.M. (1972). Development of baroreflex activity in unanesthetized fetal and neonatal lambs. Cir. Res. 31, 710-718.
- Sibby, R & McFarland, D. (1964). A state-space approach to motivation. In Motivational control systems analysis, ed. D.J. McFarland, pp. 1-84. Academic Press, London.

Silva-Carvalho, L, Paton, J.F.R., Goldsmith, G.E. & Spyer, K.M. (1991). The effects of electrical stimulation of lobulo IXb of the posterior cerebellar vermis on neurones within the rostral ventrolateral medulla in the anaesthetised cat. *J. Auton. Nerv. Sys.* 36, 97-106.

Singer, W, Rauschecker, J. & Werth, R. (1977). The effect of monocular exposure to temporal contrasts on ocular dominance in kittens. *Brain res.* 134, 568-572.

Smith, O.A. (1974). Reflex and central mechanisms involved in the control of the heart and circulation. *Ann. Rev. Physiol.* 36, 93-123.

Smith, O.A., Astley, C.A., De Vito, J.L., Stein, J.M., & Walsh, D.K.E. (1980). Functional analysis of hypothalamic control of the cardiovascular responses accompanying emotional behavior. *Fed. Proc.* 39, 2487-2494.

Smith O.A., DE Vito, J.L. & Astley, C. (1982). Cardiovascular control centers in the brain: one more look. In *Circulation neurobiology and behavior*, ed. O.A. Smith, R.A. Galosy and S.M. Weiss, pp. 233-246. Elsevier Biomed, New York.

Smith, O.A. & De Vito, J.L. (1984). Central neural integration for the control of autonomic responses associated with emotion. *Ann. Rev. Neurosci.* 7, 43-65.

Spyer, K.M. (1982). Central nervous integration of cardiovascular control. *J. Exp. Biol.* 100, 109-128.

Spyer, K.M. (1989). Neural mechanisms involved in cardiovascular control during affective behaviour. *TINS*, 12, 506-513.

Spyer, K.M. (1990). The central nervous organization of reflex circulatory control. In *Central regulation of autonomic function*, ed. A.D. Loewy, and K.M. Spyer, pp 168-188. Oxford University Press, New York.

Spyer, K.M. (1991). Functional organization of cardiorespiratory control. In *Sleep and cardiorespiratory control*, ed. C. Gaultier, P. Escourrou, L. Curzi-Dascalova, Vol. 217, pp 3-8. Colloque INSERM/John Libbey Eurotext Ltd.

- Steinbuch, K. (1961). Die lernmatrix. *Kybernetik* 1, 36-45
- Stephenson, R.B. (1984). Modification of reflex regulation of blood pressure by behavior. *Ann. Rev. Physiol.* 46, 133-142.
- Strahlendorf, J.C. & Strahlendorf, H.K. (1980). Brain stem and cerebellar mechanisms of cardiovascular control. In *Neural Control of Circulation. Research Topics in Physiology*, ed. M.J. Hughes and C.D. Barnes, pp. 23-50. Academic Press, New York.
- Sutton, R.S. & Barto, A.G. (1990). Time-derivative models of pavlovian reinforcement. In *Learning and computational neuroscience*, ed. J.W. Moore and M. Gabriel, pp. 497-537. MIT Press.
- Talman, W.T., Synder, D. & Reis, D.J. (1980). Chronic lability of arterial pressure produced by destruction of A₂ catecholaminergic neurons in rat brain stems. *Circulat. Res.* 46, 842.
- Tesauro, G. (1986). Simple neural model of classical conditioning. *Biol. Cybern.* 55, 187-200.
- Thorén, P. (1979). Role of cardiac vagal C-fibres in cardiovascular control. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 86, 1-94.
- Tucker, D.C. & Torres, A. (1992). Adrenal hormones interact with sympathetic innervation to modulate growth of embryonic heart in oculo. *Am. J. Physiol.* 262, H318-H325.
- Valentinuzzi, M.E. (1975). Systemic blood pressure: control parameters. In *IEE Medical Electronics, Monographs 13-17*, ed. by D.W. Hill & B.W. Watson. Peter Peregrinus Ltd, pp 158-180.
- Wang, S.C. & Ranson, S.W. (1939). Autonomic responses to electrical stimulation of the lower brain stem. *J. Comp. Neurol.* 71, 437-455.
- Ward, C.D, Baertschi, A.J. & Gann, D.S. (1977). Neurons in medullary areas controlling ACTH: atrial input and rostral projections. *Am. J. Physiol* 233,R116-R126, 1977.
- Weiss, G.K. & Crill, W.E. (1969). Carotid sinus nerve: primary afferent depolarization evoked by hypothalamic stimulation. *Brain Res.* 16, 269-272.

Weldon, J.H. & Burgess, I.S. (1982). Matching since Baum. J. Exper. Anal. of Behav., 38, 339-348.

Widdicomb, J.G. (1974). Enteroceptors. In The peripheral nervous system, ed. J.J. Hubbard, pp. 455-485. Plenum Press, New York:

Widrow, B & Hoff, M.E. (1960). Adaptive switching circuits. Institute of Radio Engineers ,Wesc, Conv. Rec. Part. 4, 96-104.

Wiesel, T.N. & Hubel, D.H. (1963). Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. J. Neurophysiol. 26, 1003-1017.

Wood, C.E., Kane, C. & Hershel, R. (1990). Peripheral chemoreceptor control of fetal renin responses to hypoxia and hypercapnia. Circ. Res. 67, 722-732.

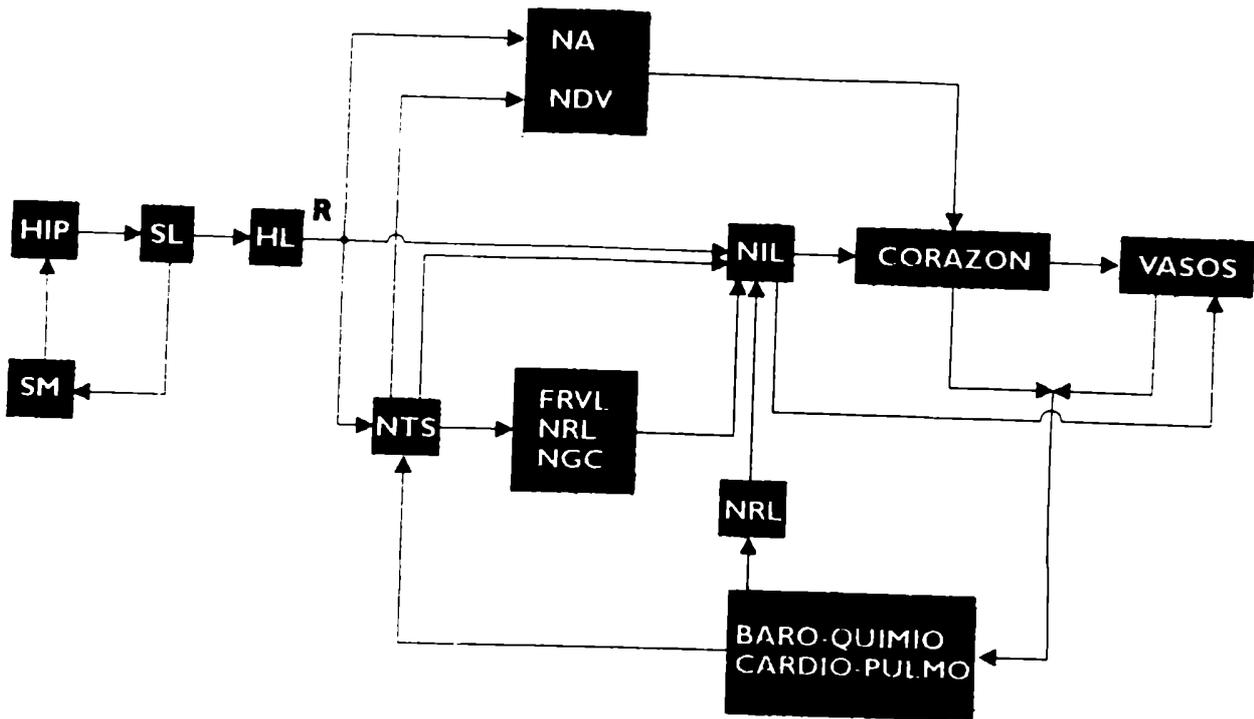


Fig.1. Esquema en bloques del control nervioso del sistema circulatorio, donde se muestran algunos de los componentes principales. HIP: hipocampo, SL: área septal lateral, SM: área septal medial, HL: hipotálamo lateral, FRVL: formación reticulada ventrolateral, NA: núcleo ambiguo, NDV: núcleo dorsal del vago, NTS: núcleo del tracto solitario, NGC: núcleo gigantocelular, NRL: núcleo reticular lateral, NIL: núcleos intermedio laterales de la médula, BARO-QUIMIO CARDIO-PULMO: barorreceptores, quimiorreceptores y receptores cardiopulmonares. R: referencia.

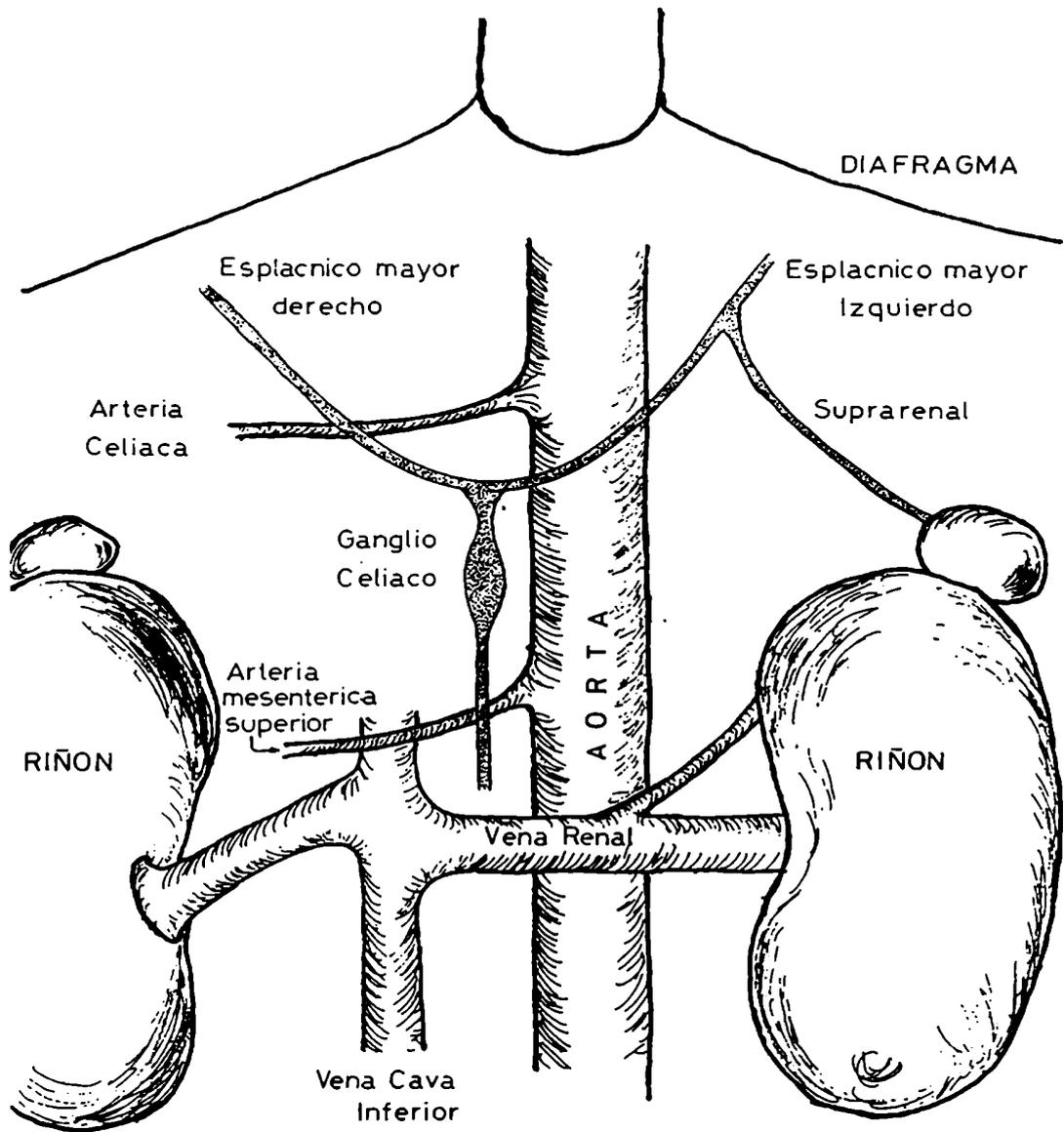


Fig.2. Nervio esplácnico mayor izquierdo y sus relaciones anatómicas más importantes.

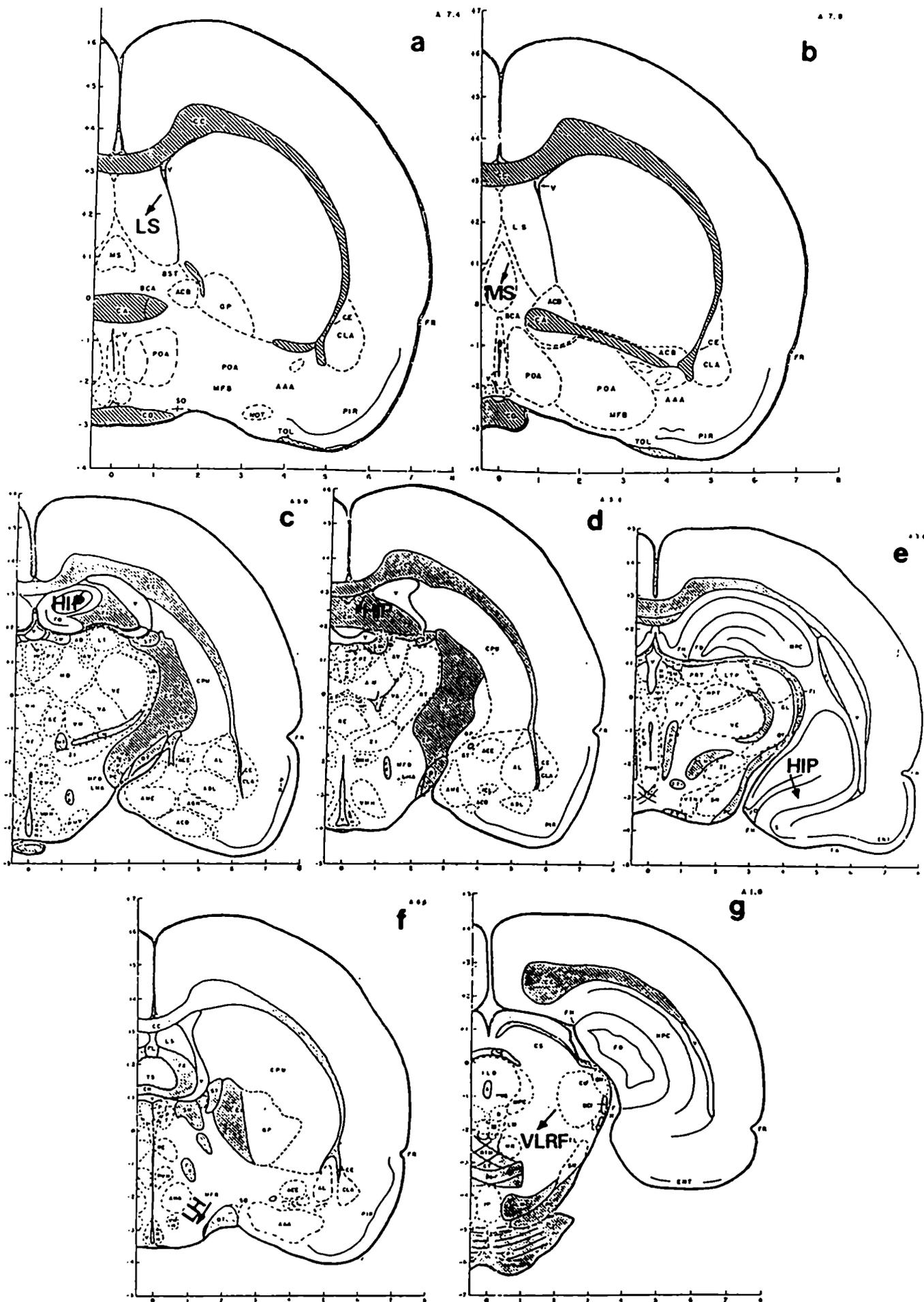


Fig.3. Lugares de estimulación eléctrica. La flecha indica el lugar de la descarga. **a**: área septal lateral, **b**: área septal medial, **c**: hipocampo dorsal, **d**: fórnix, **e**: hipocampo ventral, **f**: hipotálamo lateral, **g**: formación reticulada.

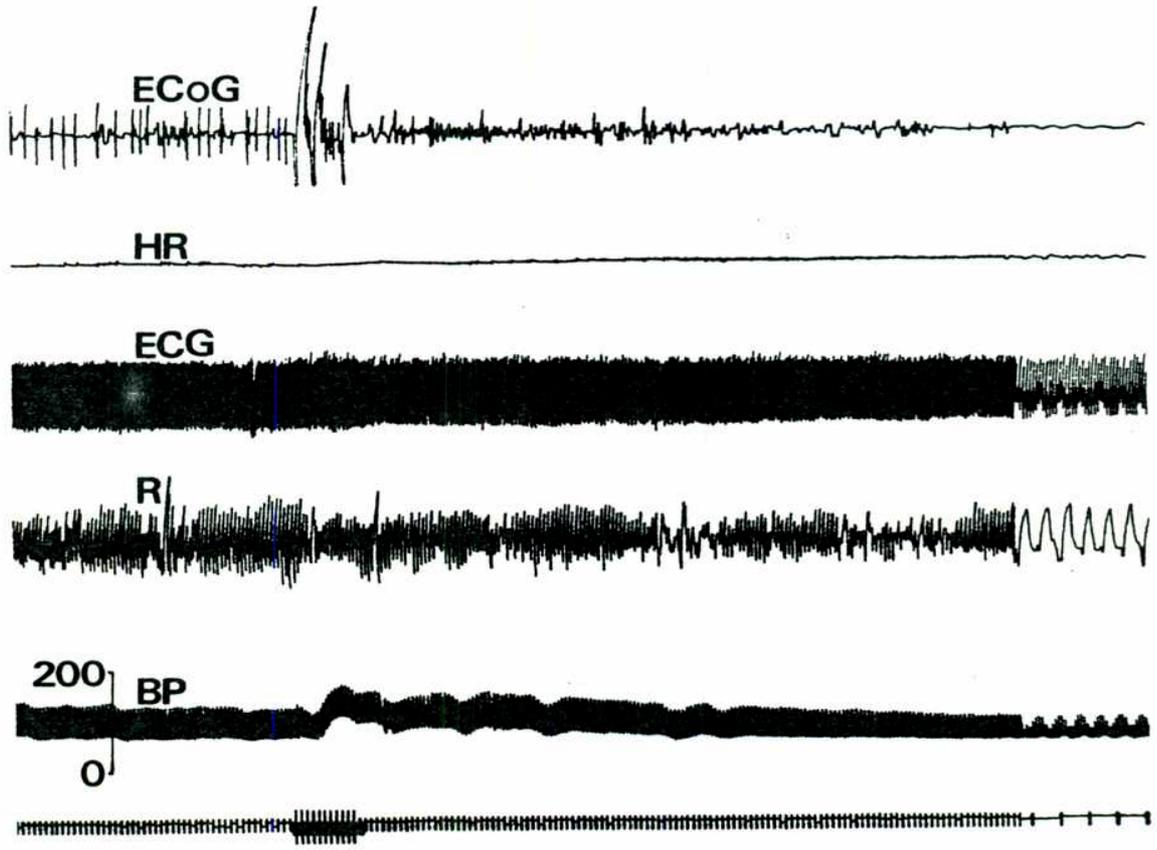


Fig.4. Efecto de la oclusión carotídea sobre diversas variables fisiológicas. Se observa la desincronización del ECoG. El trazado inferior corresponde a la indicación temporal, donde la separación entre barras verticales representa 1 segundo. El período de estimulación esta representada al sobremarcar la línea de tiempo. Las abreviaturas significan para todas las figuras: (ECoG) electrocorticograma, (HR) frecuencia cardíaca, (ECG) electrocardiograma, (R) neumograma, (BP) presión arterial.

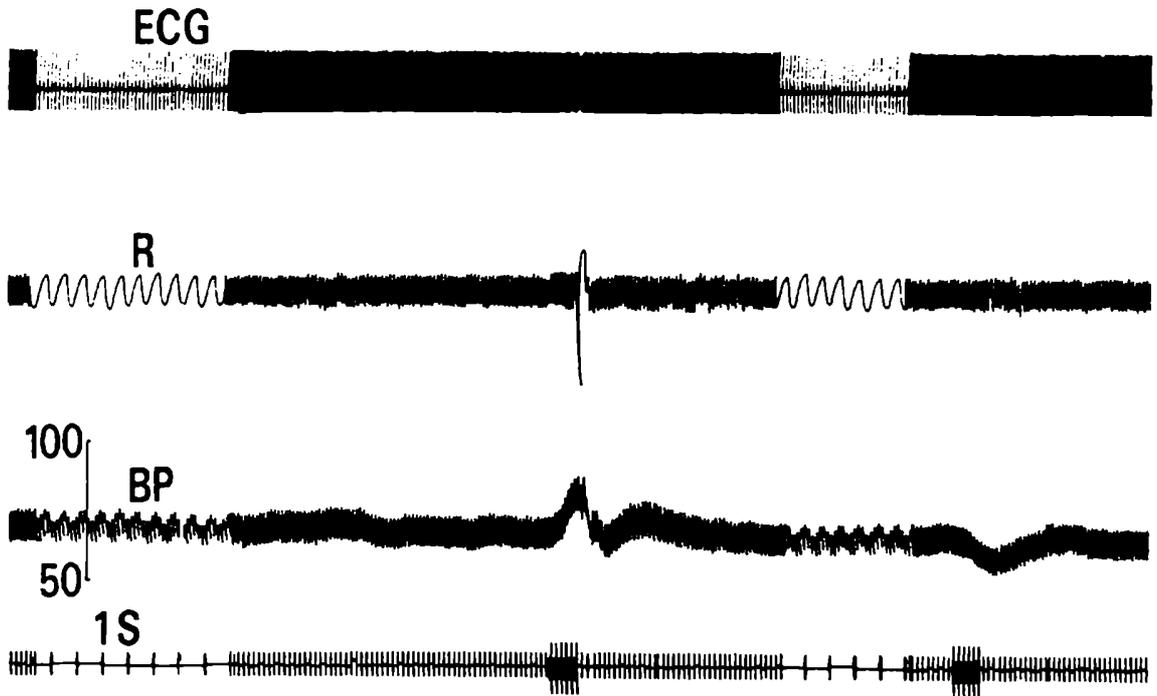


Fig.5. Efectos cardiorespiratorios de la estimulación reticular con distintas corrientes. Primero a $30\mu\text{A}$ y luego a $20\mu\text{A}$.

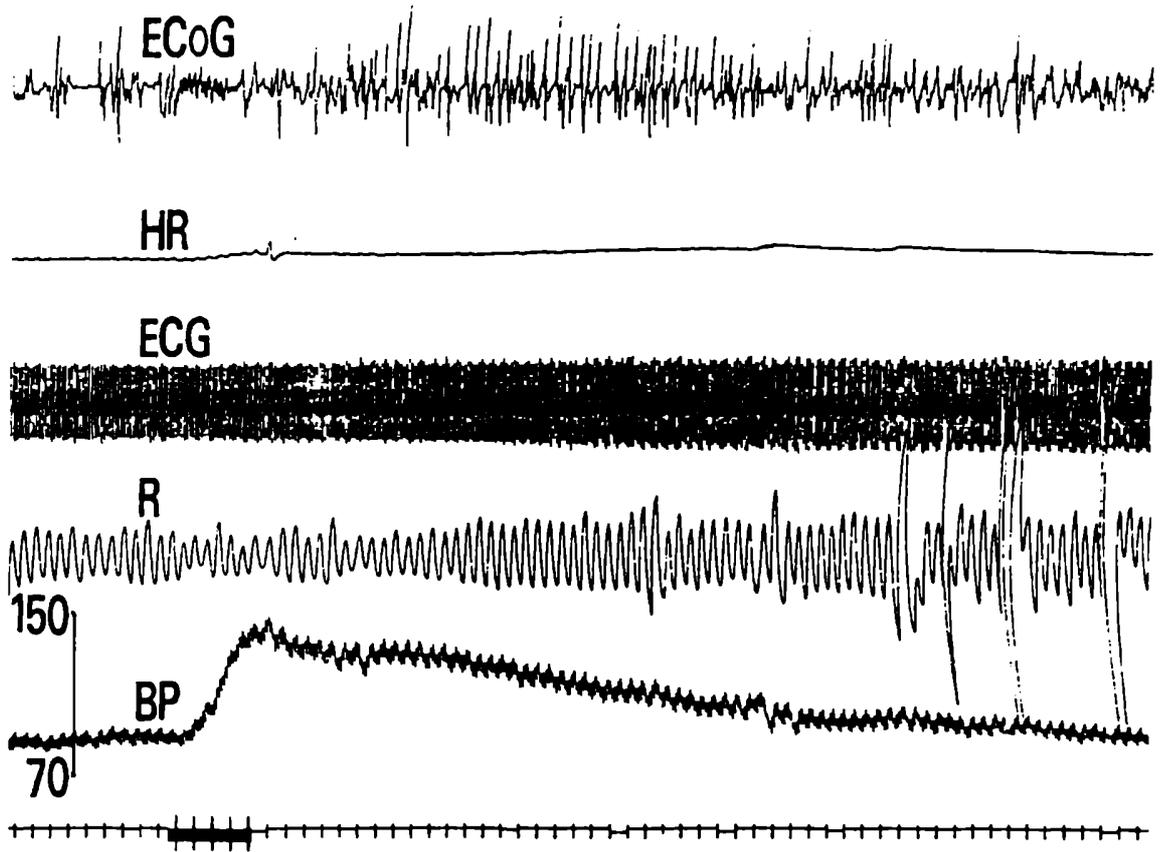


Fig.6. Respuesta a la estimulación eléctrica de la formación reticulada ventrolateral ($40\mu\text{A}$). Se observa la breve desincronización del ECoG, simultánea con la hipertensión.

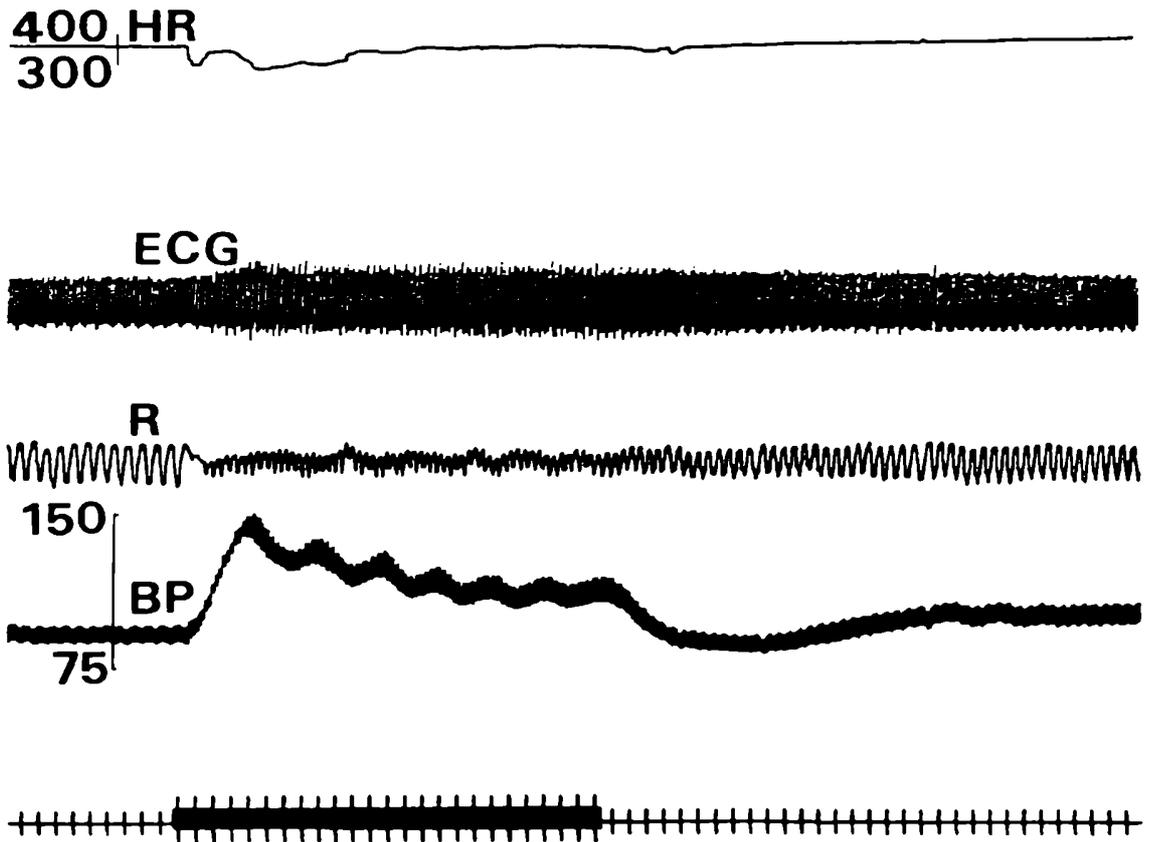


Fig.7. Respuesta a la estimulación en el área septal medial (200 μ A). Se observa una bradicardia transitoria (HR), marcada polipnea con ventilación reducida y una hipertensión sostenida.

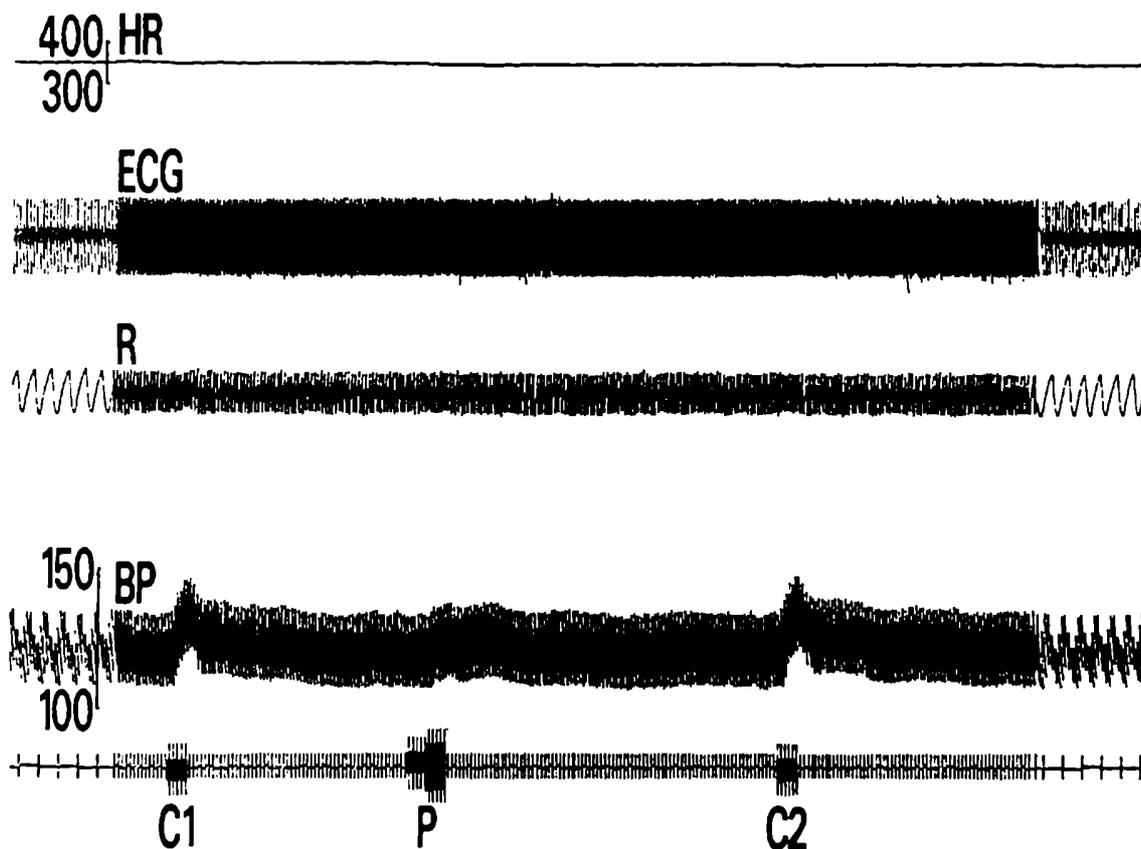


Fig.8. Atenuación de la respuesta presora a la estimulación reticular ($30\mu\text{A}$) durante la estimulación del área septal lateral ($70\mu\text{A}$). Al superponer los estímulos se sobremarca la señal de tiempo. C1: control previo a la superposición de estímulos, 5seg. de estimulación en la formación reticulada ventrolateral. P: superposición de los estímulos. Durante los 10seg. de estimulación del área septal lateral se superpone una descarga en la formación reticulada ventrolateral en los 5seg. finales. Se observa la drástica reducción en la respuesta presora y respiratoria. C2: se muestra la inmediata recuperación de la respuesta reticular.

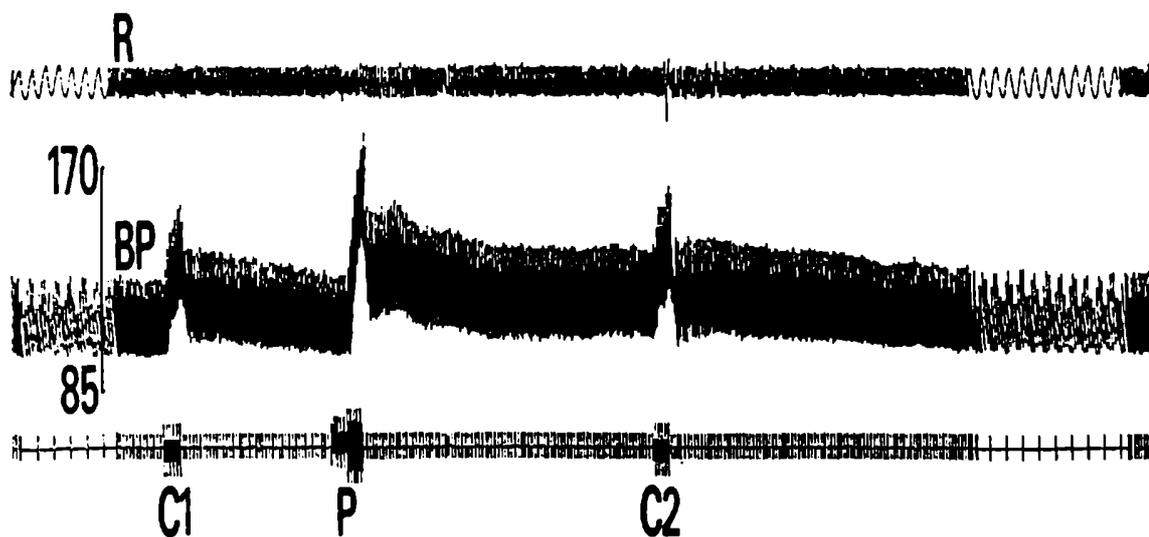


Fig.9. Potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular ($100\mu\text{A}$) durante la estimulación septal ($150\mu\text{A}$). C1: control previo a la superposición de estímulos, 5seg. de estimulación en la formación reticulada ventrolateral. P: superposición de los estímulos. Durante los 10seg. de estimulación del área septal lateral se superpone una descarga en la formación reticulada ventrolateral en los 5 seg. finales. Se observa el significativo incremento de las respuestas presoras y bradicardia. C2: se muestra la inmediata recuperación de la respuesta reticular.

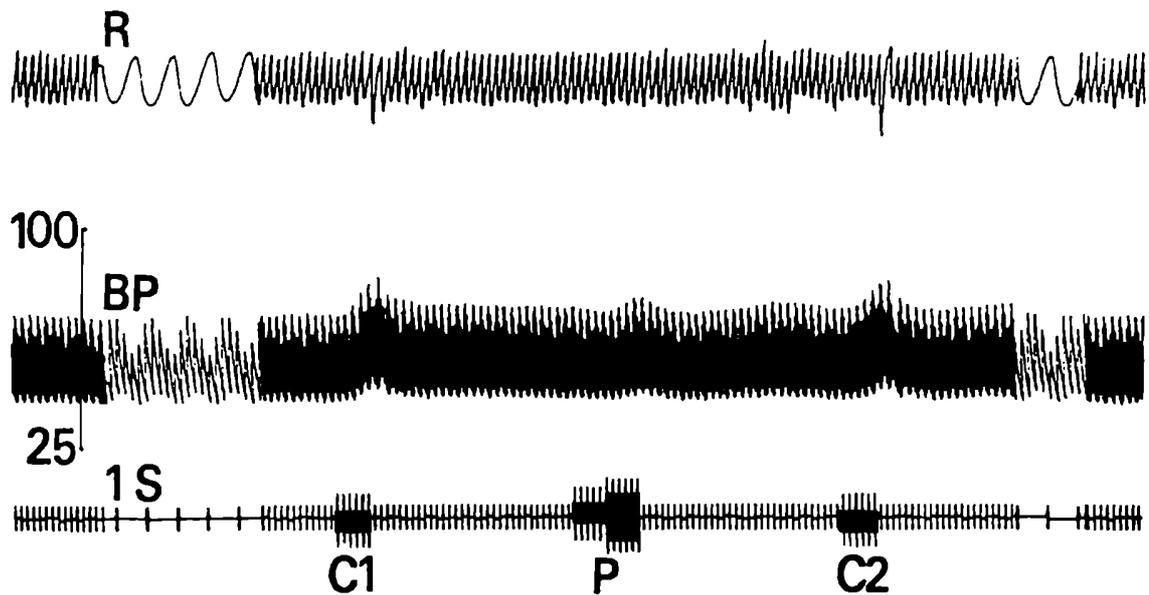


Fig.10. Atenuación de la respuesta presora a la estimulación reticular ($35\mu\text{A}$) durante la descarga eléctrica en el hipotálamo lateral ($100\mu\text{A}$). Se observa una secuencia del mismo tipo de la Fig.8 con resultados similares.

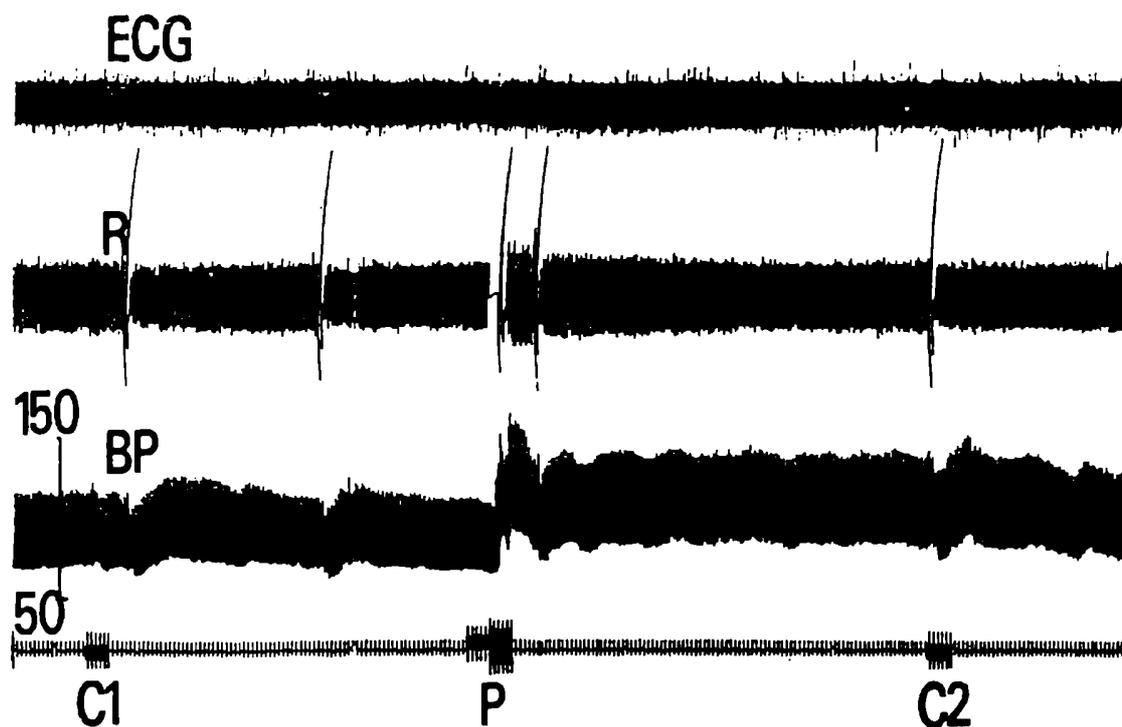


Fig.11. Potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular ($200\mu\text{A}$) durante la estimulación en el hipotálamo lateral ($70\mu\text{A}$). Se observa una secuencia del mismo tipo de la Fig.9 con resultados comparables.



Fig.12. Aumento de la desincronización del ECoG durante la potenciación de la respuesta presora a la estimulación reticular ($30\mu\text{A}$) por la estimulación apareada de área septal lateral ($70\mu\text{A}$). Se observa el efecto sobre una secuencia como las anteriores.



Fig.13. Bloqueo de la respuesta presora a la oclusión carotídea durante la estimulación en el área septal lateral ($100\mu\text{A}$). Se observan una secuencia del mismo tipo de la Fig.8 con resultados comparables. Notar que tanto la apnea como la taquicardia son igualmente atenuadas.

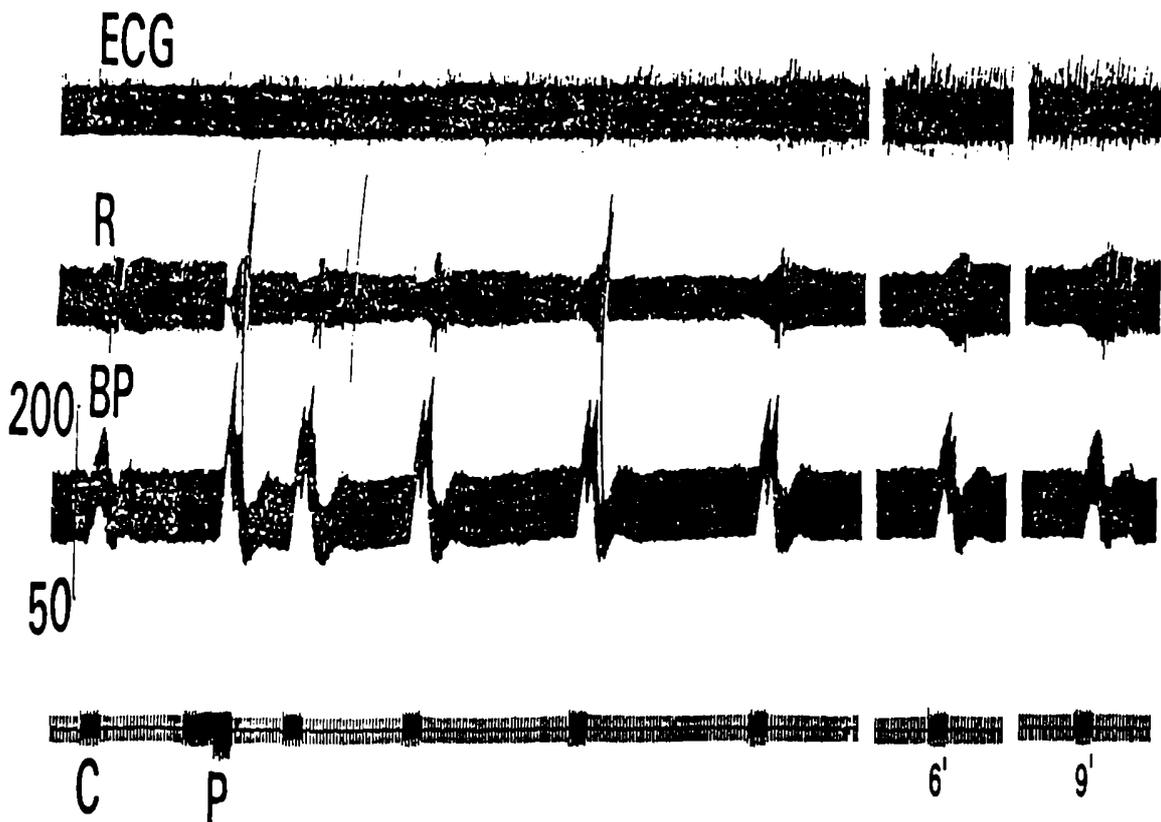


Fig.14. Potenciación fásica y tónica de la respuesta a la estimulación reticular ($70\mu\text{A}$) durante la estimulación del hipocampo dorsal ($150\mu\text{A}$). C: control previo a la superposición de estímulos, 5seg. de estimulación en la formación reticulada ventrolateral. P: superposición de los estímulos. Durante los 15seg. de estimulación en el hipocampo dorsal se superpone una descarga en la formación reticulada ventrolateral en los 5seg. finales. Luego se muestran los estímulos reticulares a distintos tiempos. Notar que la respuesta reticular se recupera después de nueve minutos.

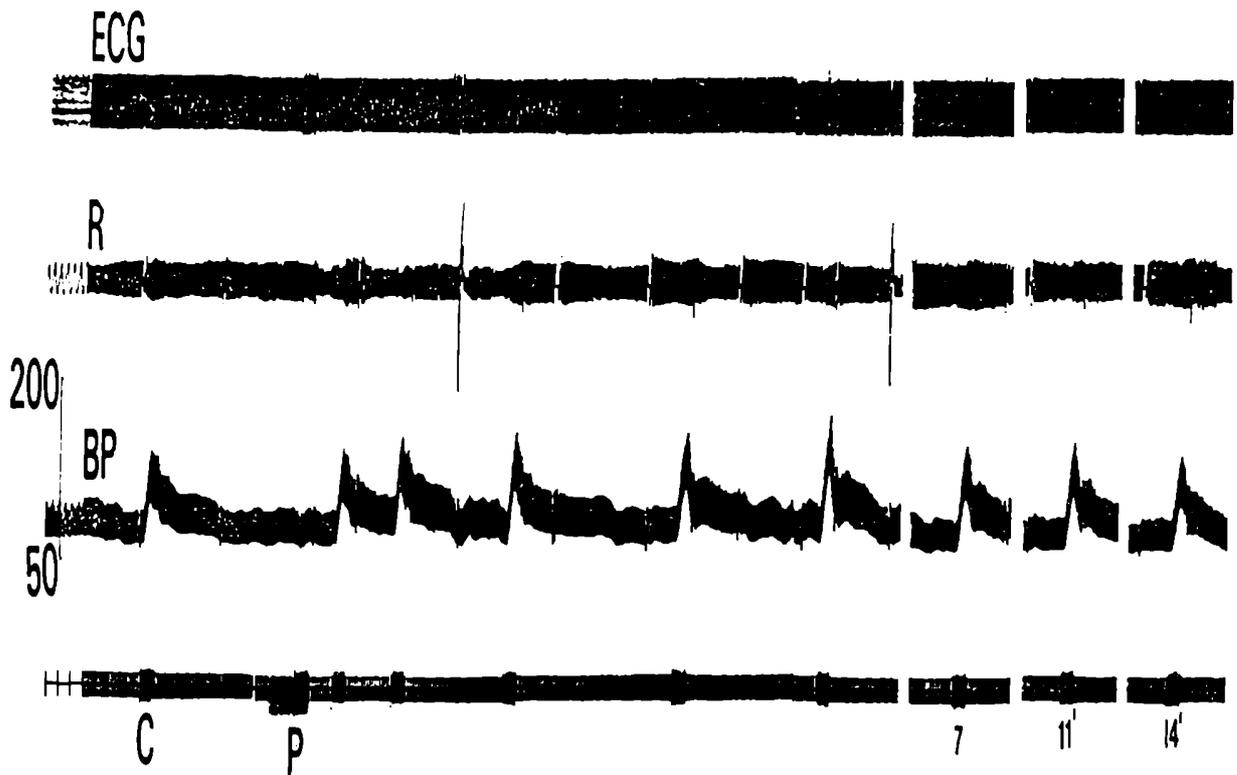


Fig.15. Bloqueo fásico y potenciación tónica de respuesta a la estimulación reticular ($70\mu\text{A}$) durante la estimulación del hipocampo ventral ($150\mu\text{A}$). C: control previo a la superposición de estímulos, 5seg. de estimulación en la formación reticulada ventrolateral. P: superposición de los estímulos. Durante los 15seg. de estimulación en el hipocampo ventral se superpone una descarga en la formación reticulada ventrolateral en los 5seg. finales. Luego se muestran los estímulos reticulares a distintos tiempos. Notar que la respuesta reticular se recupera después de catorce minutos.



Fig.16. Potenciación fásica y tónica de la respuesta a la estimulación reticular ($70\mu\text{A}$) durante la estimulación del fórnix ($150\mu\text{A}$). C: control previo a la superposición de estímulos, 5seg. de estimulación en la formación reticulada ventrolateral. P: superposición de los estímulos. Durante los 15seg. de estimulación en el fórnix se superpone una descarga en la formación reticulada ventrolateral en los 5seg. finales. Luego se muestran los estímulos reticulares a distintos tiempos. Notar que la respuesta reticular se recupera después de unos minutos y la aparición de una hipertensión duradera.

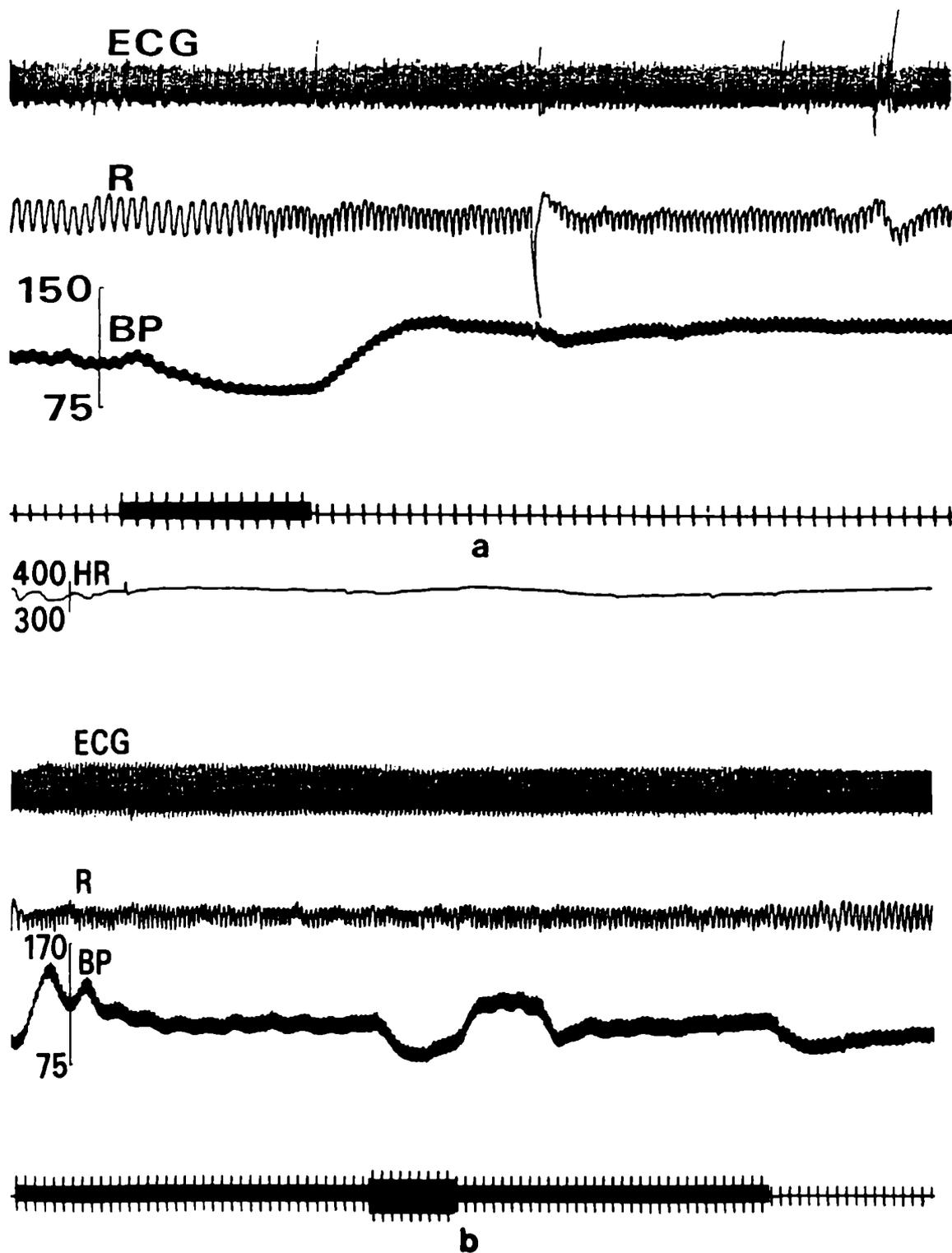


Fig.17. a) Respuesta a una oclusión carotídea durante 10seg.
 b) Respuestas obtenidas al superponer a una estimulación en el área septal medial ($200\mu\text{A}$) durante 80seg. una oclusión carotídea de 10seg. Notar que la respuesta a la oclusión carotídea realizada durante la estimulación en el área septal medial no presenta cambios importantes respecto a la oclusión carotídea aislada.

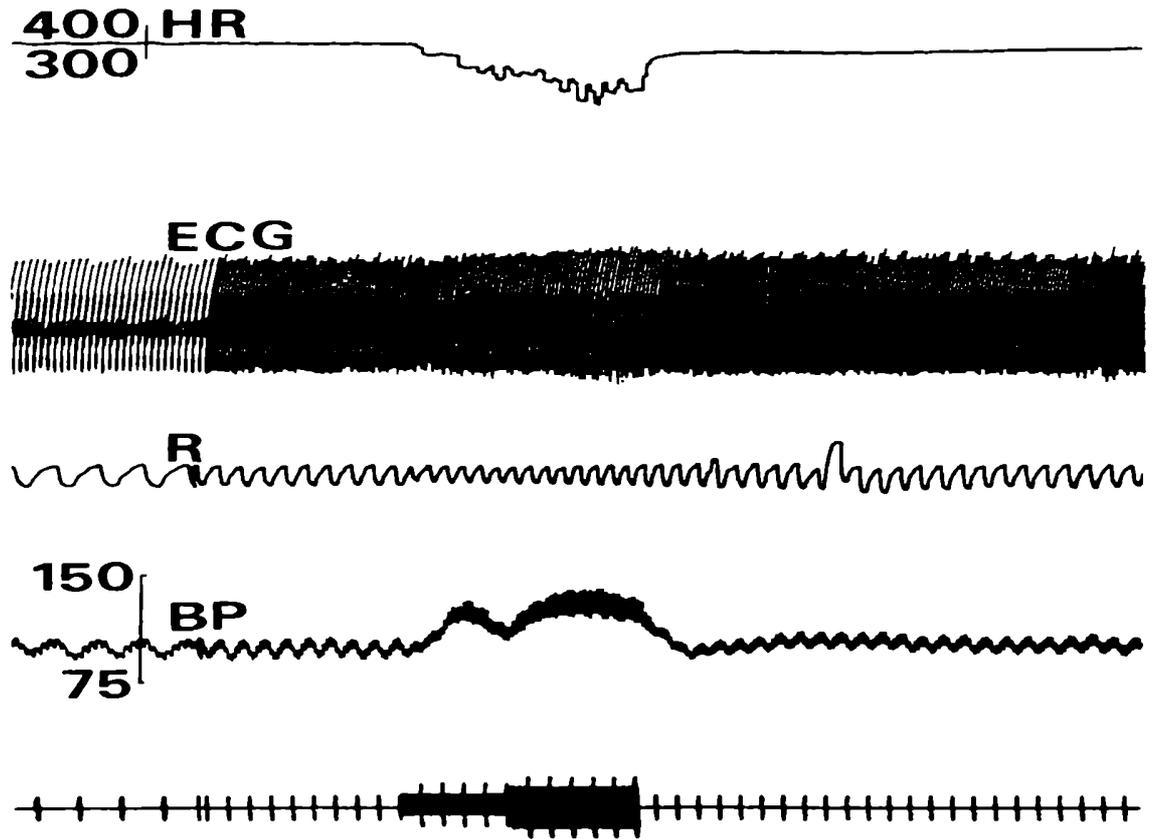


Fig.18 Respuesta al superponer a una estimulación en la formación reticulada ventrolateral ($50\mu\text{A}$, 10seg.) una oclusión carotídea en los 5seg. finales. El efecto final es la suma de ambas respuestas (La oclusión carotídea comenzaba con una hipotensión como en la Fig.17 a).

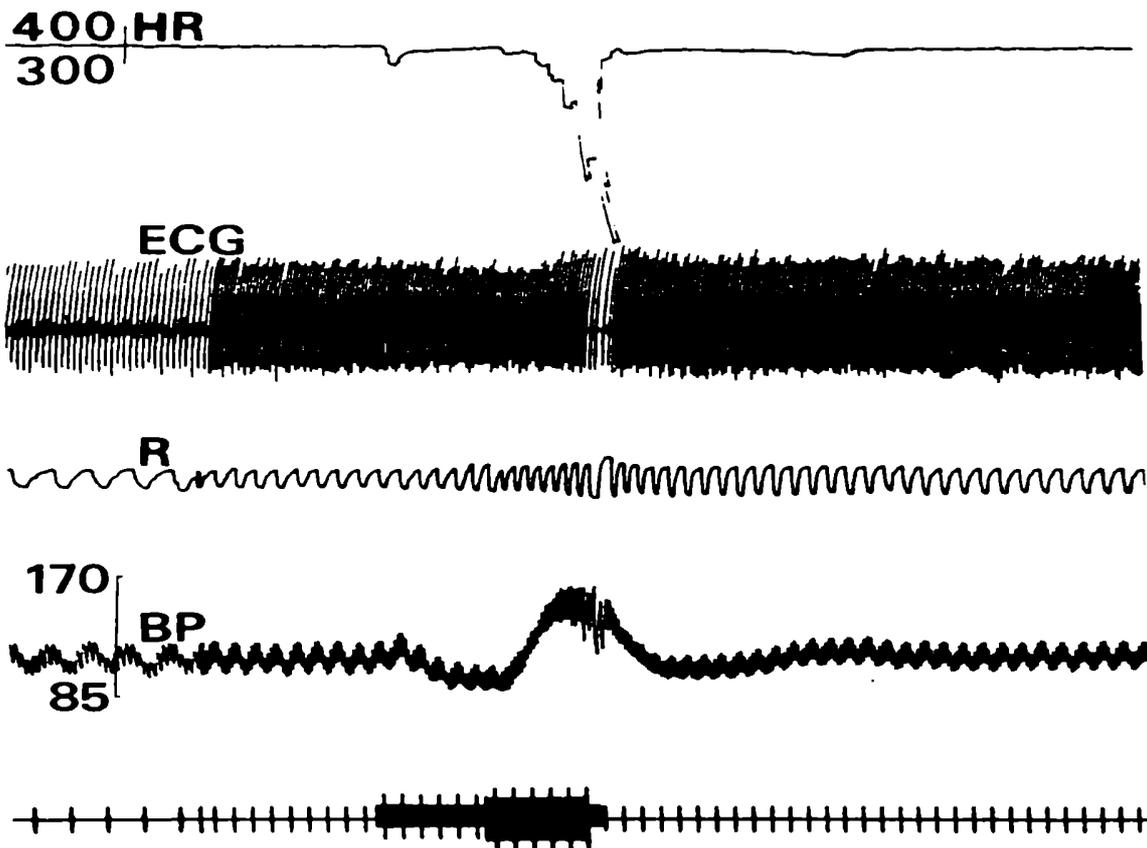


Fig.19. Respuesta al superponer a una oclusión carotídea (10seg.) una estimulación en la formación reticulada ventrolateral ($50\mu\text{A}$) en los 5seg. finales. El efecto final es la suma de ambas respuestas (La oclusión carotídea comenzaba con una hipotensión como en la Fig.17 a).

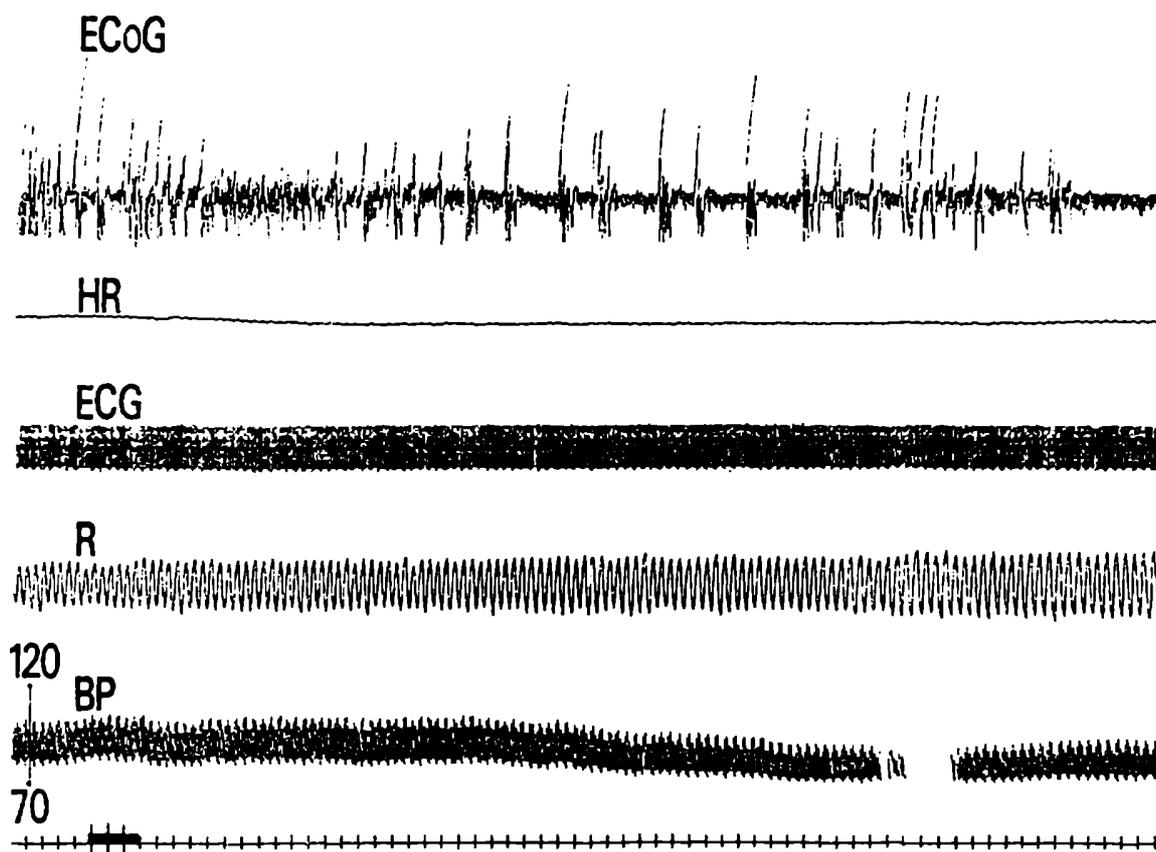


Fig.20. Respuesta hipotensora a la inyección de $3\mu\text{L}$ de KCl 1 M en la formación reticulada ventrolateral.

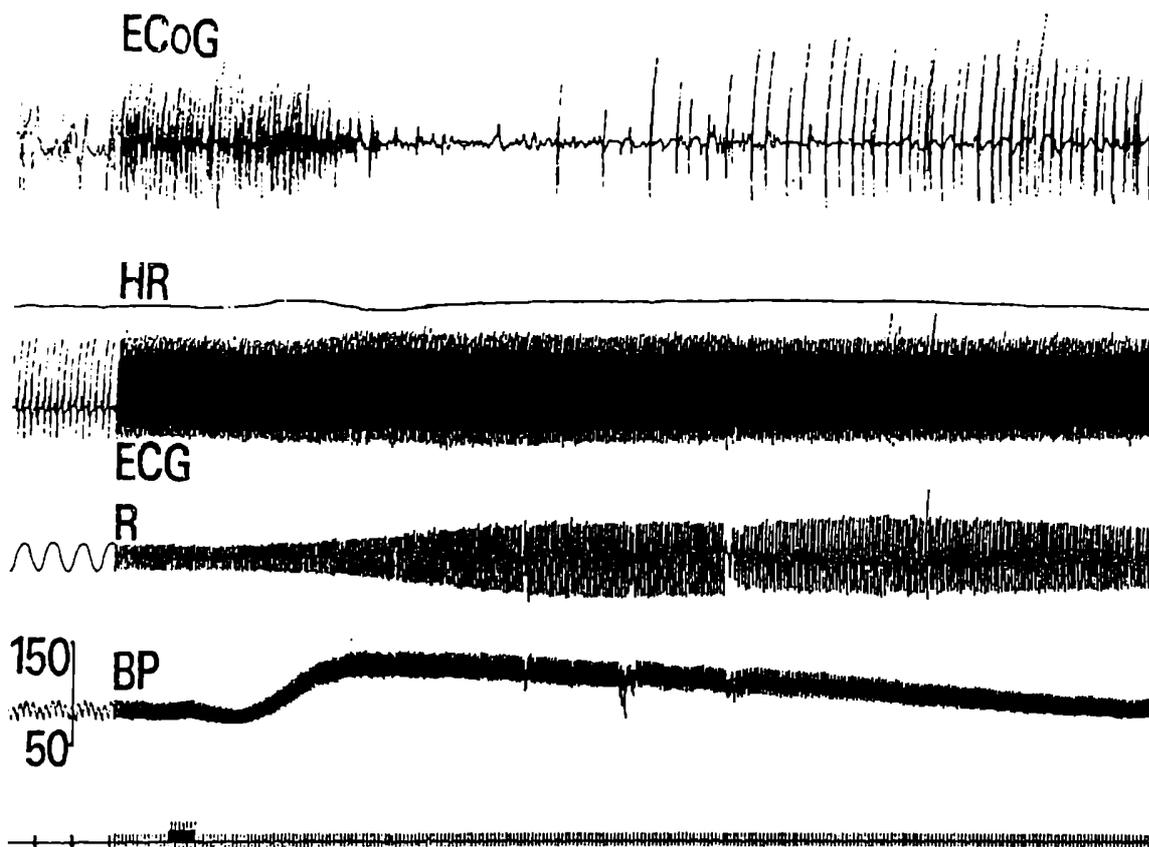


Fig.21. Respuesta presora a la inyección de $3\mu\text{L}$ de KCl 1 M en el área septal lateral.

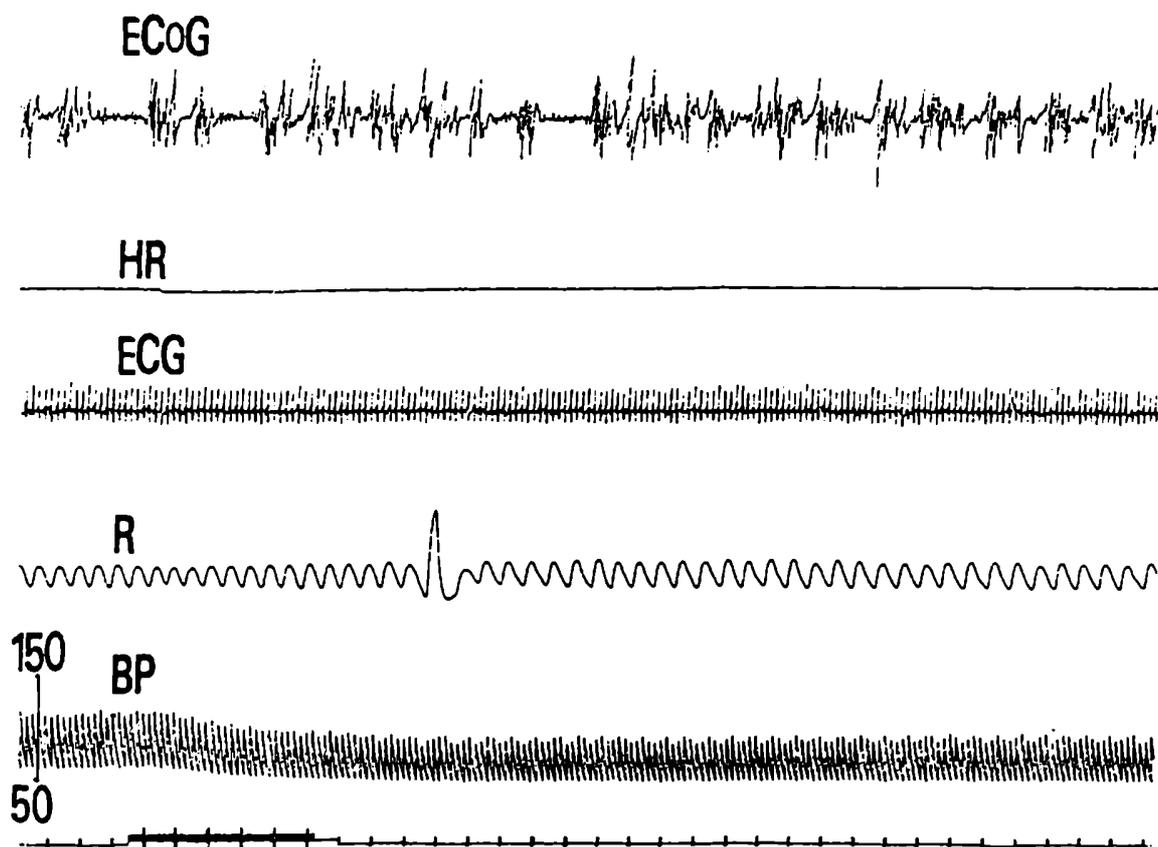


Fig.22. Respuesta hipotensora a la inyección de $3\mu\text{L}$ de KCl 1 M en el hipotálamo lateral.

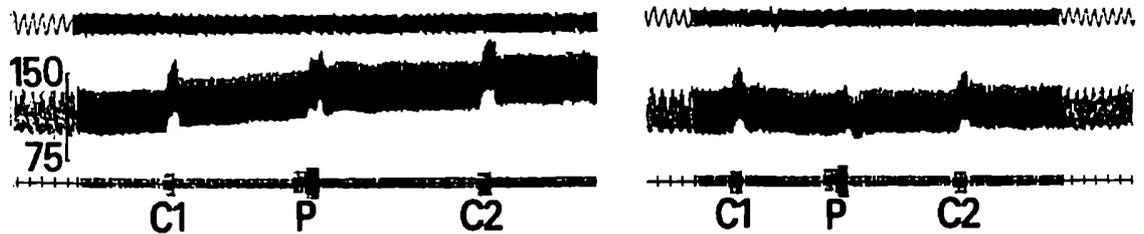


Fig.23. Abolición reversible de la modulación del área septal lateral por la micro-inyección de KCl 1 M (2uL) en esta estructura. 1: control. C1: respuestas a la estimulación reticular ($50\mu\text{A}$). P: modulación por apareo de estímulos (estímulo septal $100\mu\text{A}$). C2: recuperación de la respuesta reticular. 2 y 3: Abolición del efecto modulador de origen septal. I: microinyección de KCl. Notar la desaparición transitoria del bloqueo septal y el aumento de la respuesta cronotrópica. 4: recuperación de la modulación septal. Notar la reaparición del efecto bloqueante. 1 a 3: registro continuo. Entre 3 y 4 hay un lapso de 25 minutos.

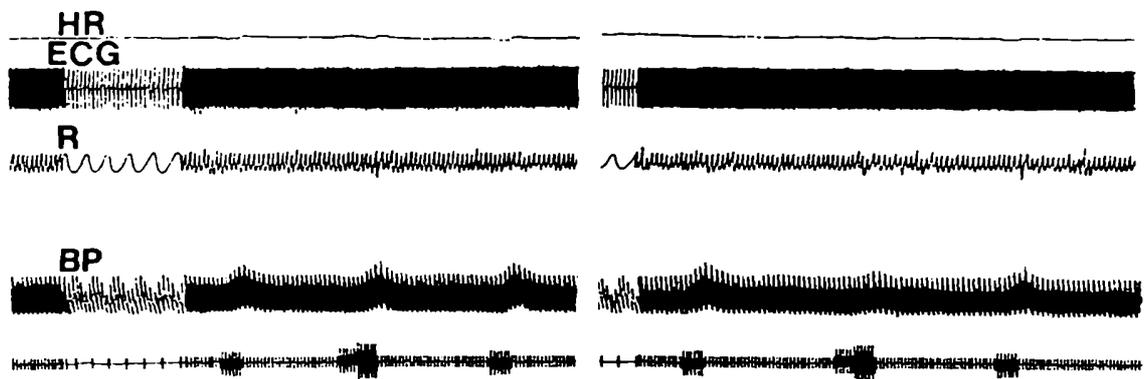


Fig.24. Abolición reversible de la modulación del hipotálamo lateral como respuesta a la inyección de KCL 1 M ($3\mu\text{L}$) en esta estructura. Los estímulos son de $35\mu\text{A}$ durante 5seg. para la formación reticulada ventrolateral y de $100\mu\text{A}$ durante 10 seg. para el hipotálamo lateral. Las secuencias de estimulación son las mismas que las de la figura 23 y los resultados son comparables.

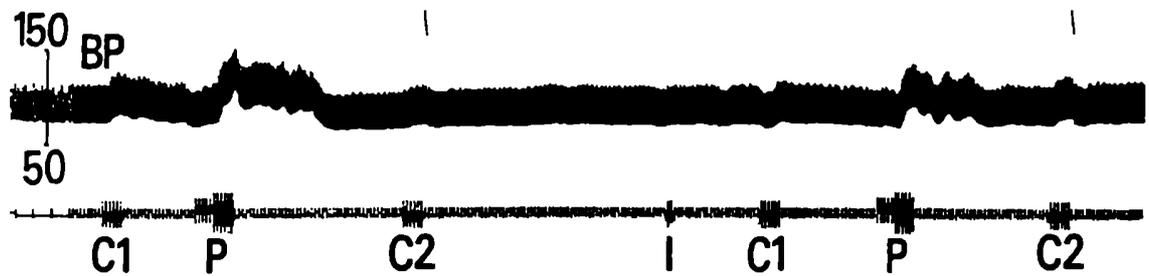


Fig.25. Disminución de la potenciación, provocada por el área septal lateral ($100\mu\text{A}$), en las respuestas a la estimulación en la formación reticulada ventrolateral ($40\mu\text{A}$) por la microinyección de $2\mu\text{L}$ de KCl 1 M en dicha área (I). Se muestra en el lado izquierdo de la inyección una secuencia (típica) con potenciación, y en el derecho la reducción de la modulación de origen septal (notar la disminución de la desincronización del ECoG durante la potenciación).

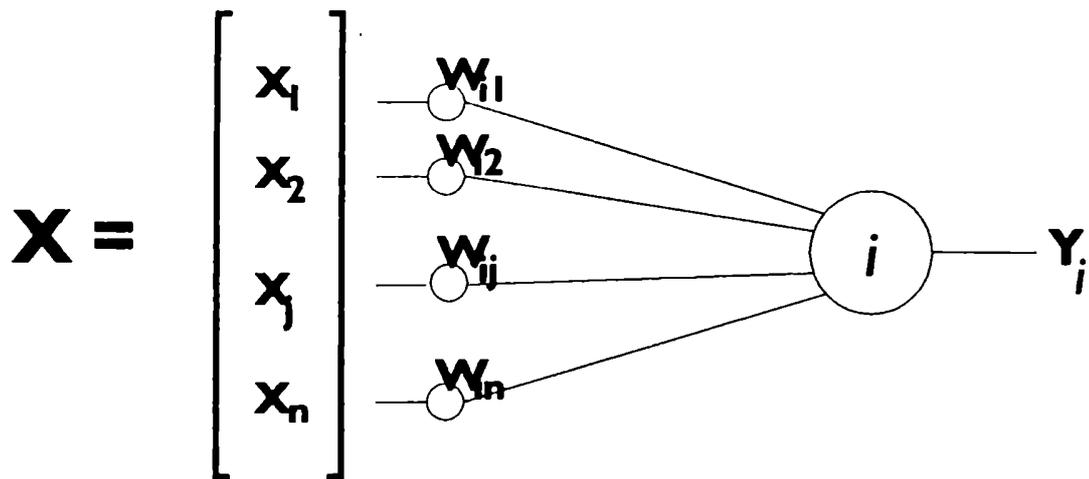


Fig.26. Esquema de un nodo que simula una neurona en Redes Neuronales. x_j : simula la frecuencia de descarga en la dendrita "j", y_i : simula la frecuencia de descarga en el axón del nodo "i", w_{ij} : peso sináptico de la entrada "j" del nodo "i".

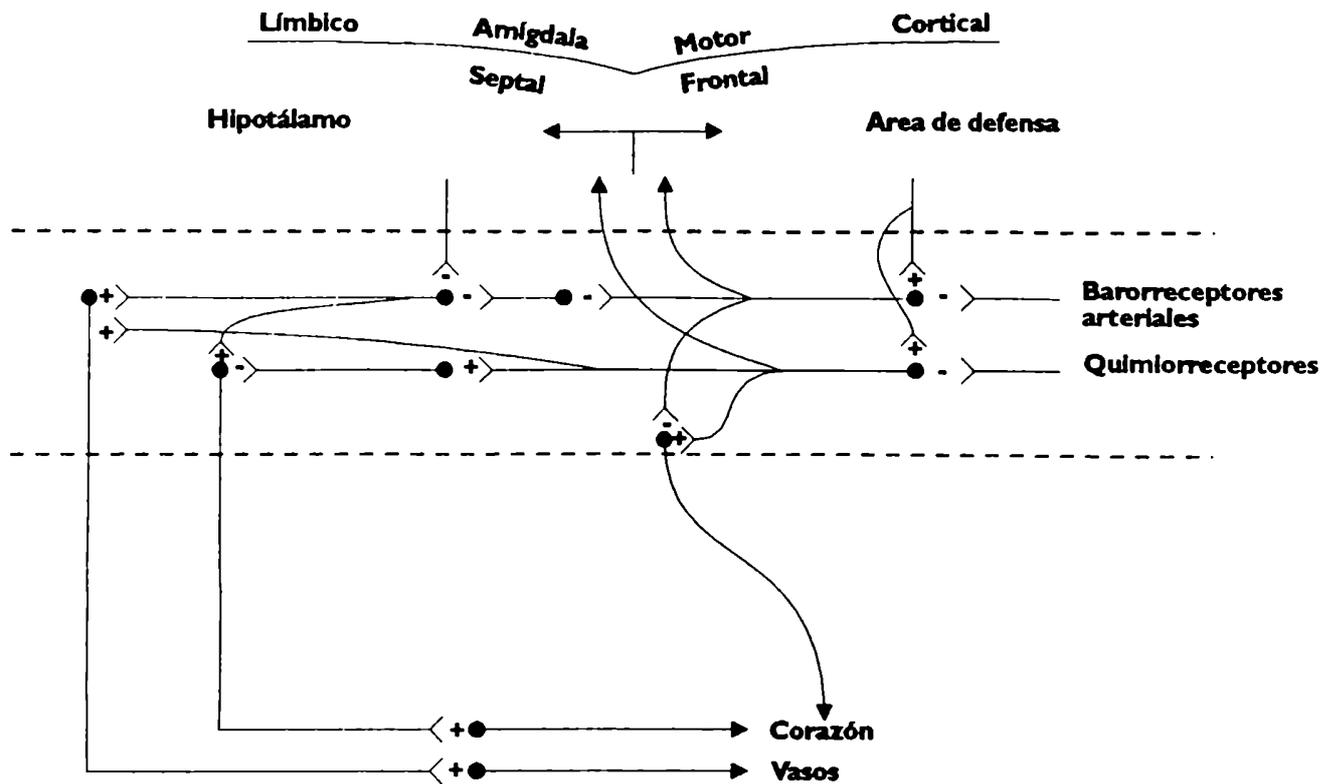


Fig.27. Red neuronal distribuida del control nervioso del sistema circulatorio. La información de los receptores cardiovasculares llega al tronco cerebral (constituyendo la realimentación del lazo de control) y a núcleos rostrales al NTS. El diencéfalo está bajo la influencia de proyecciones límbicas y corticales, afectando al bulbo y a los eferentes de los receptores.

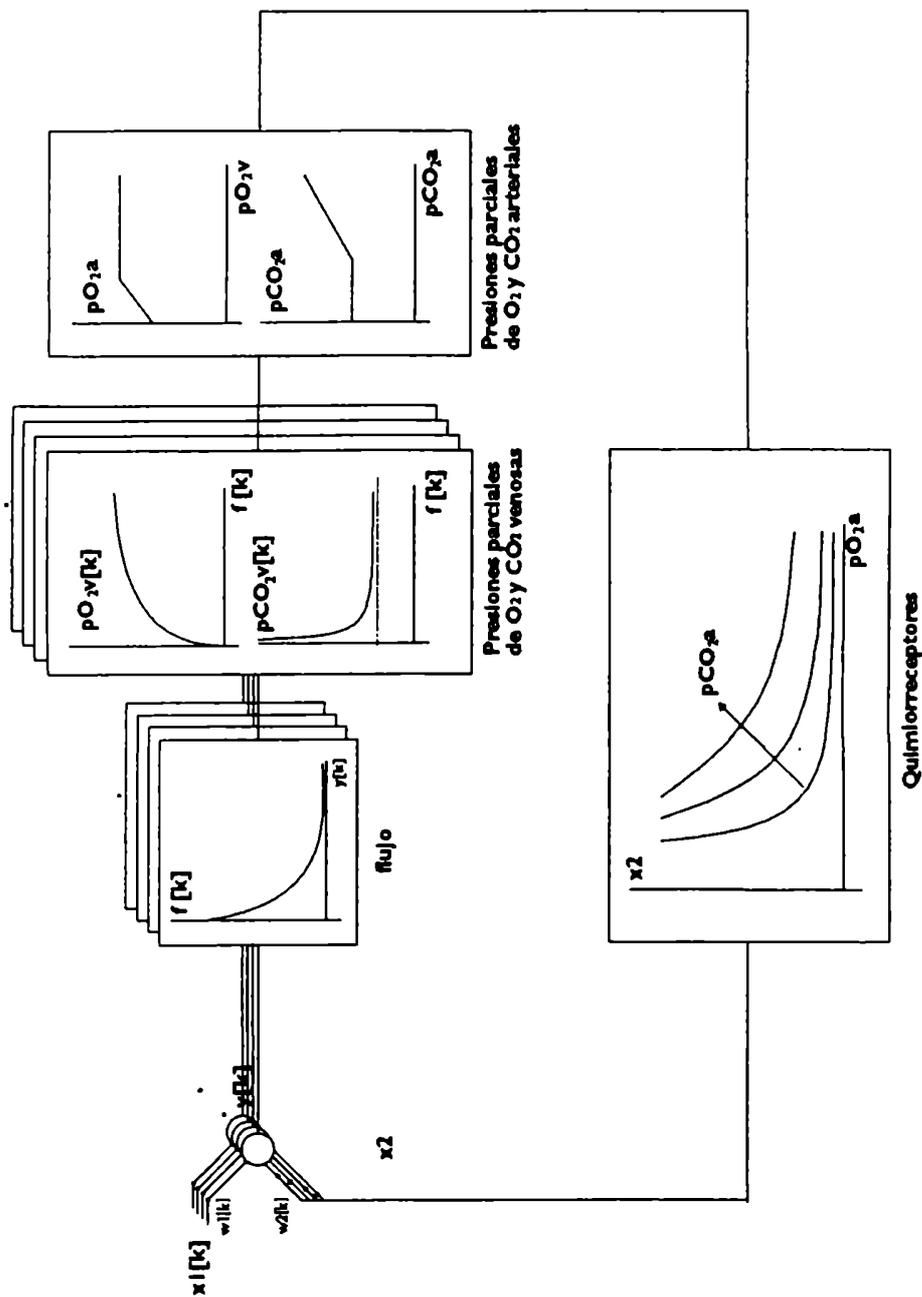


Fig.28. Red neuronal utilizada en este modelo. Se muestra para cada tejido a controlar $[k]$ las dos capas de la red neuronal, y las curvas que indican el flujo sanguíneo y las presiones parciales venosas, indicándose con recuadros en perspectiva para el resto de los tejidos. Luego se muestra la curva de las presiones parciales arteriales, en función de las presiones parciales venosa en el momento de la difusión pulmonar. Finalmente se muestra la curva de los quimiorreceptores que cierran el lazo. $x1[k]$ representa la información proveniente de los núcleos rostrales.

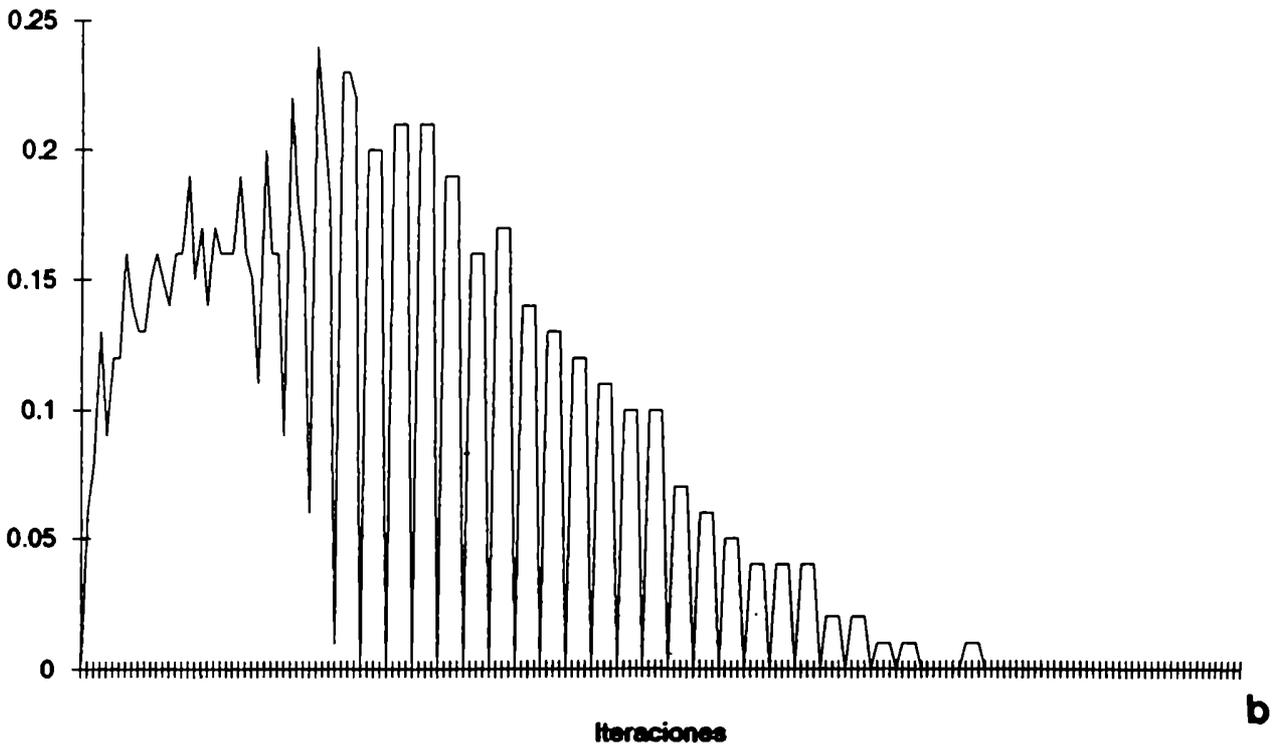
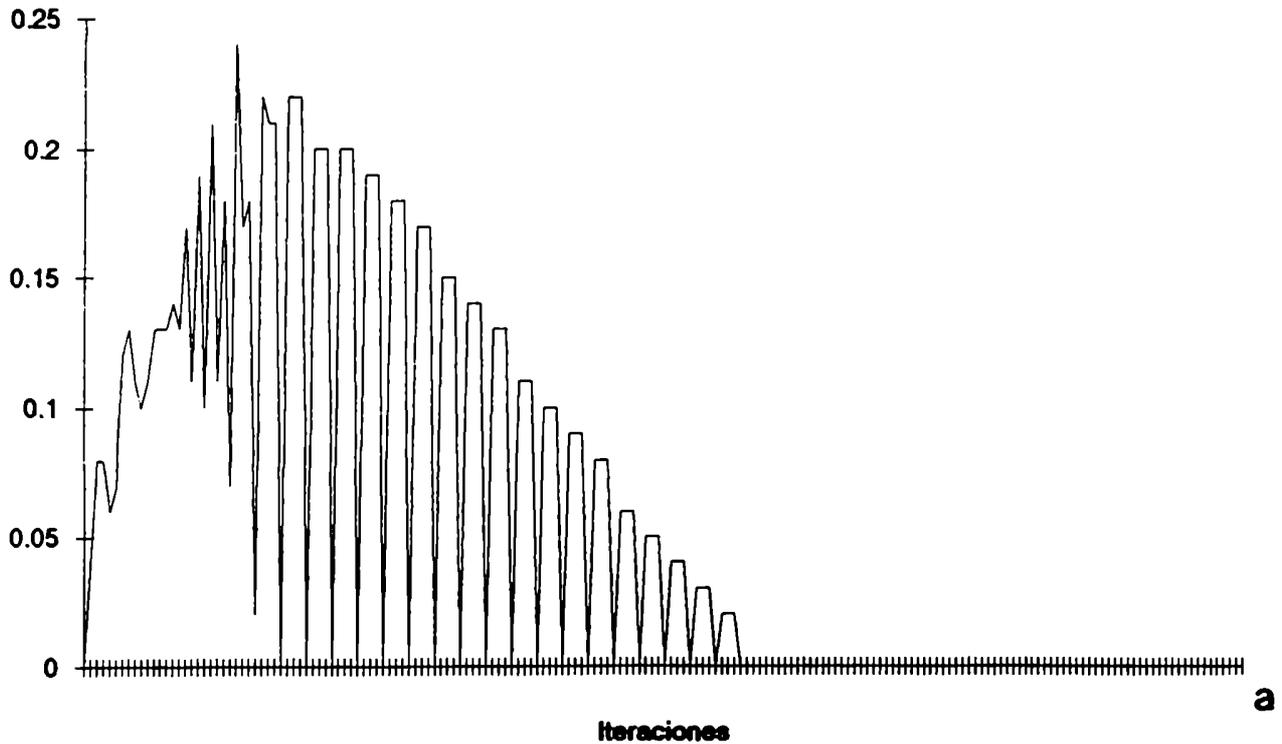


Fig.29. Salida de los quimiorreceptores (X2) (que puede variar entre cero y uno), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa que esta variable llega a cero cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con X1[k] fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.

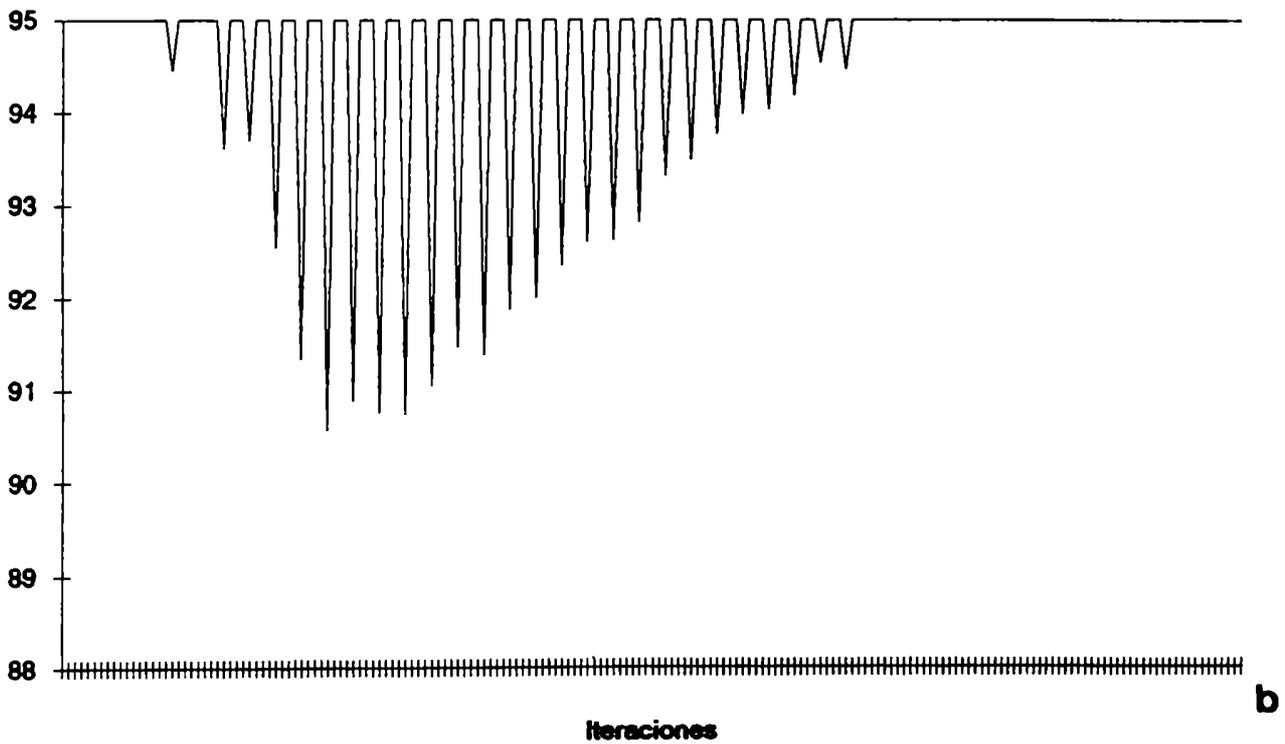
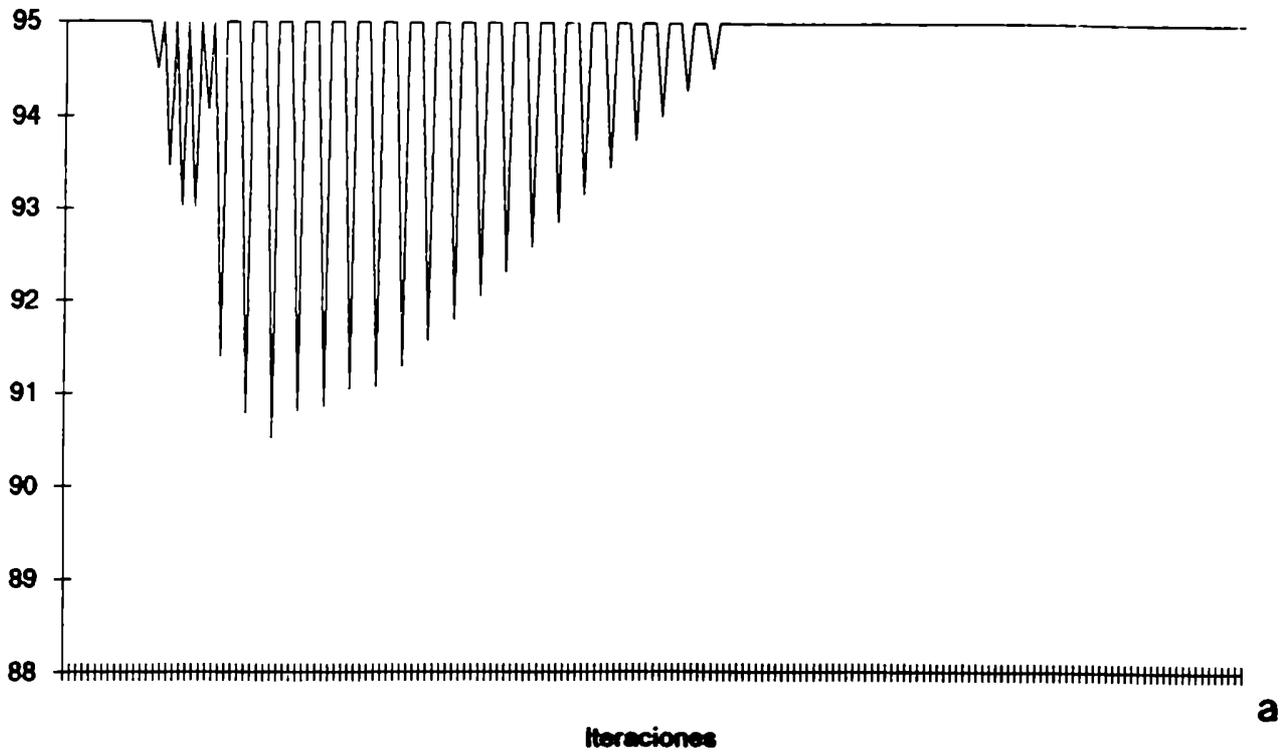


Fig.30. Presiones parciales de oxígeno (pO_2) arterial (expresada en mm Hg) en función de las sucesivas iteraciones. Se observa que esta variable llega al valor normal cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.

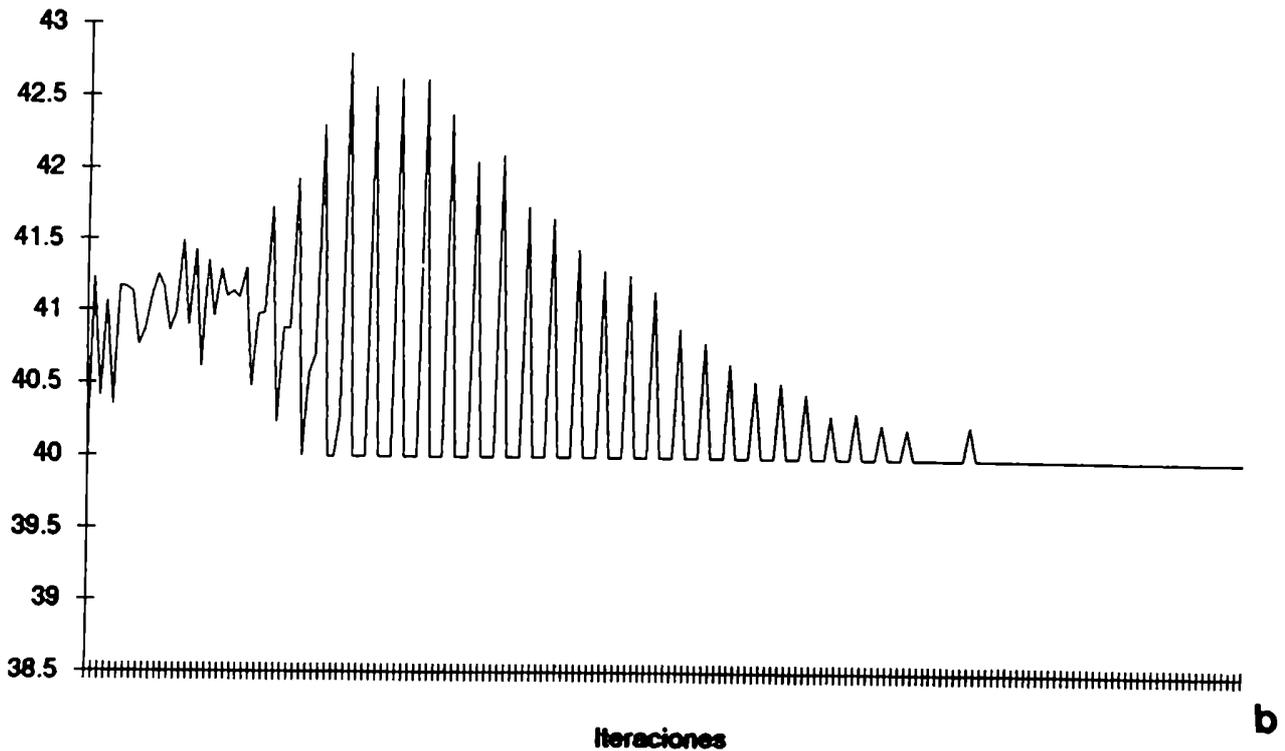
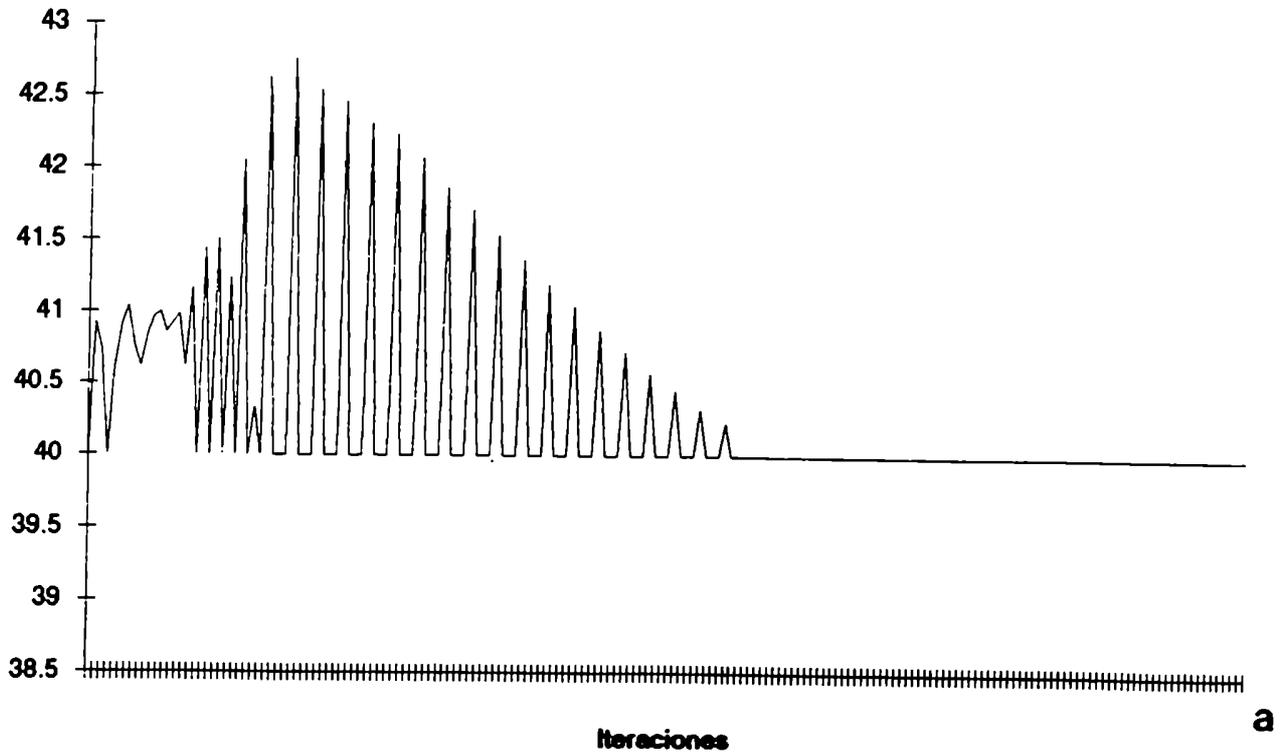
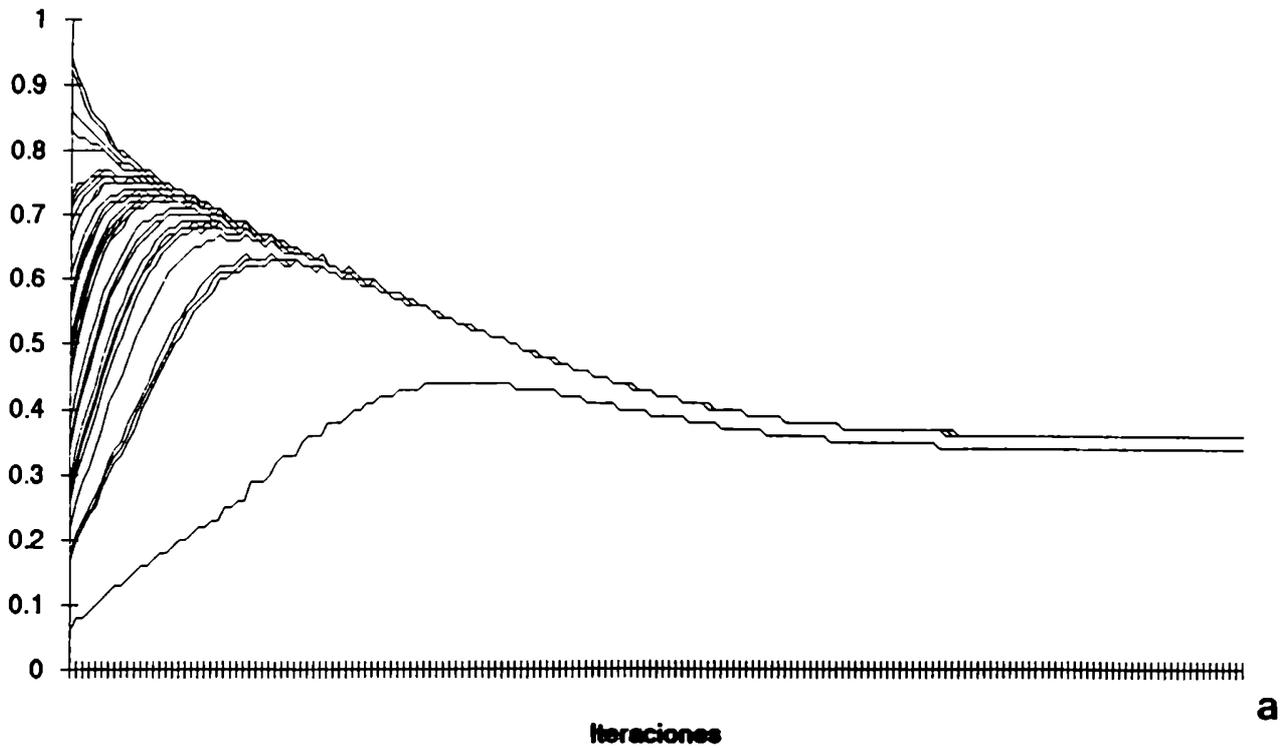
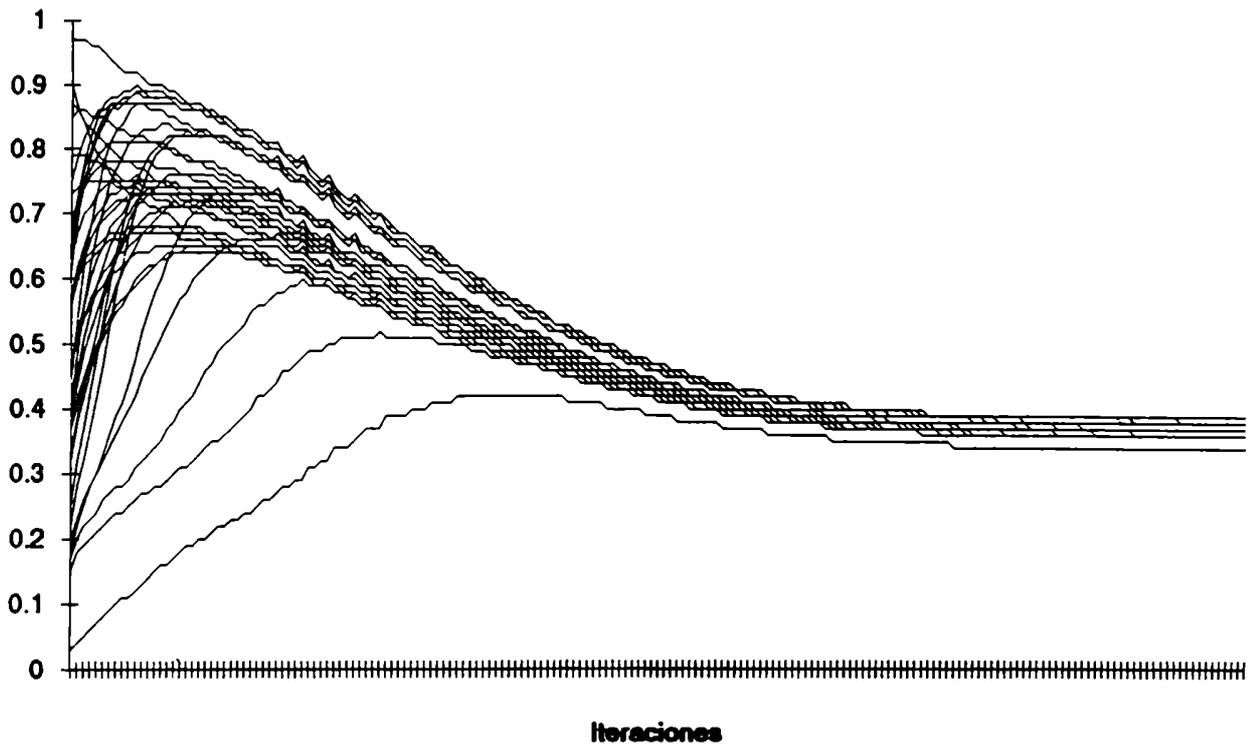


Fig.31. Presiones parciales de dióxido de carbono pCO_2 arterial (expresada en mm Hg), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa que esta variable llega a los valores normales cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.

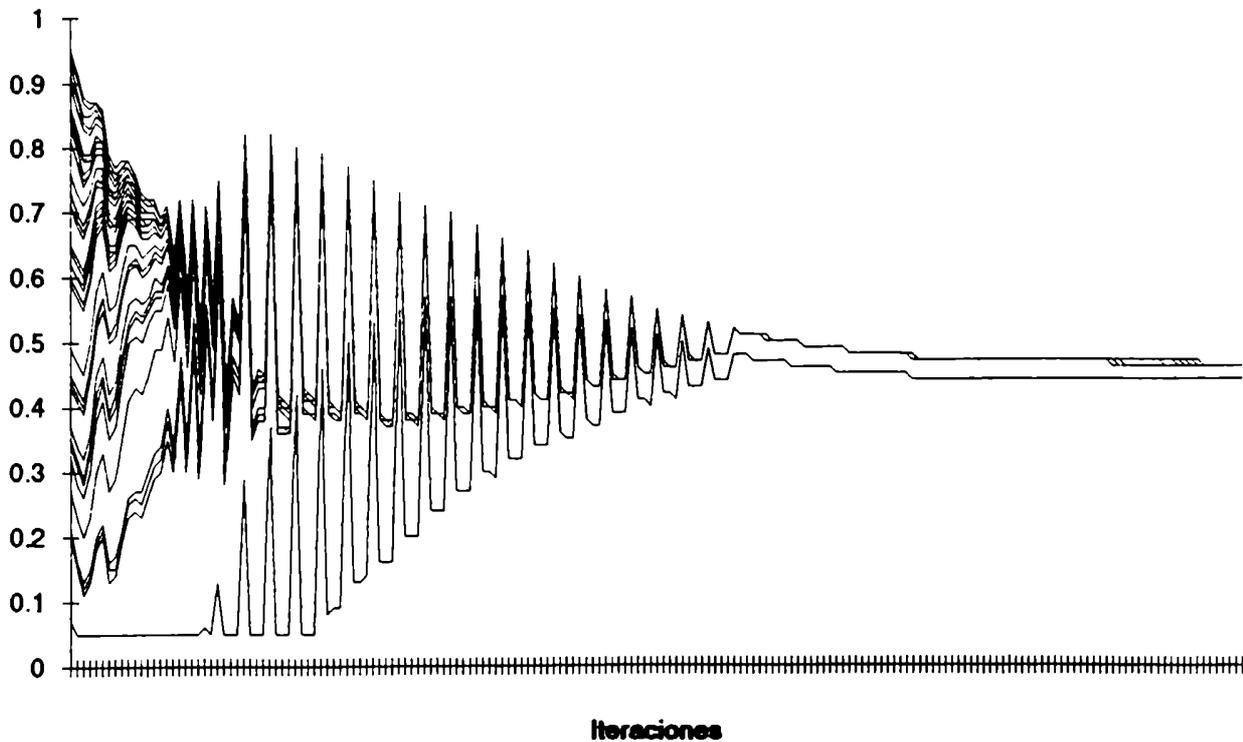


a

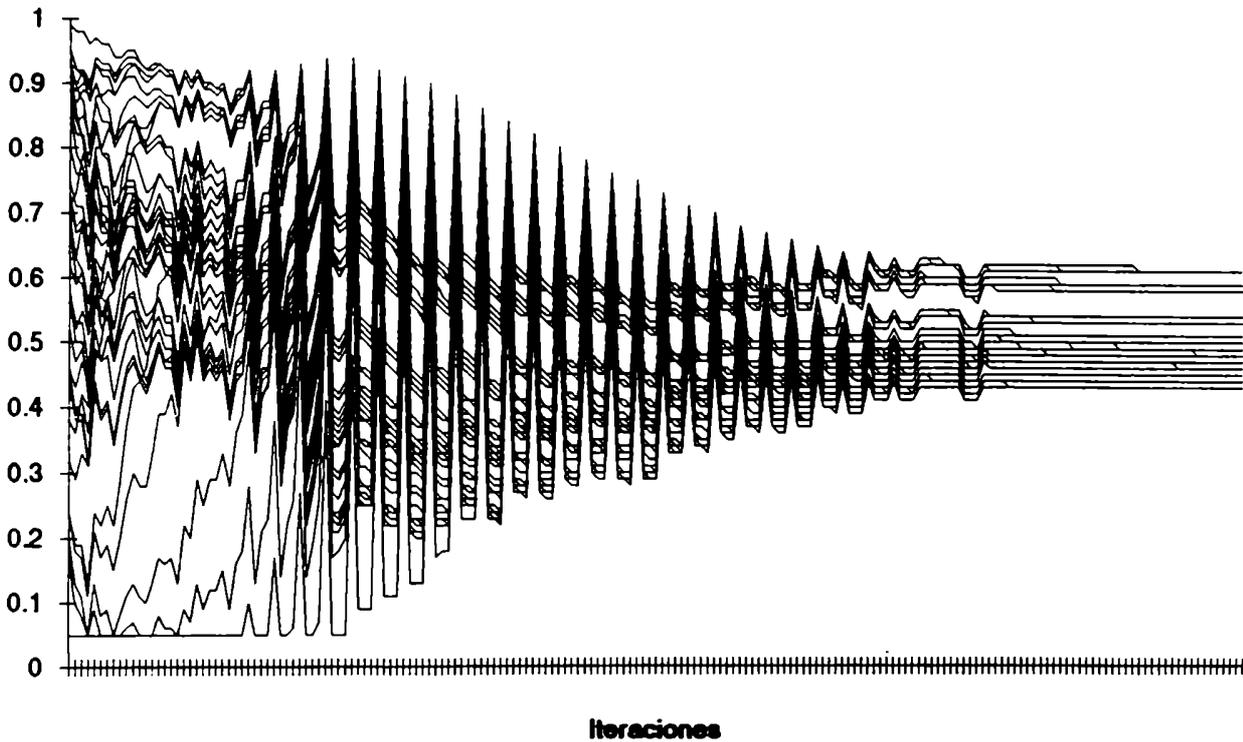


b

Fig.32. Pesos sinápticos de los nodos $w_1[k]$ (que pueden variar entre cero y uno), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa la convergencia de todos los pesos cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X_1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.



a



b

Fig.33. Salidas de los nodos $y[k]$ (que pueden variar entre cero y uno), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa la convergencia cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.

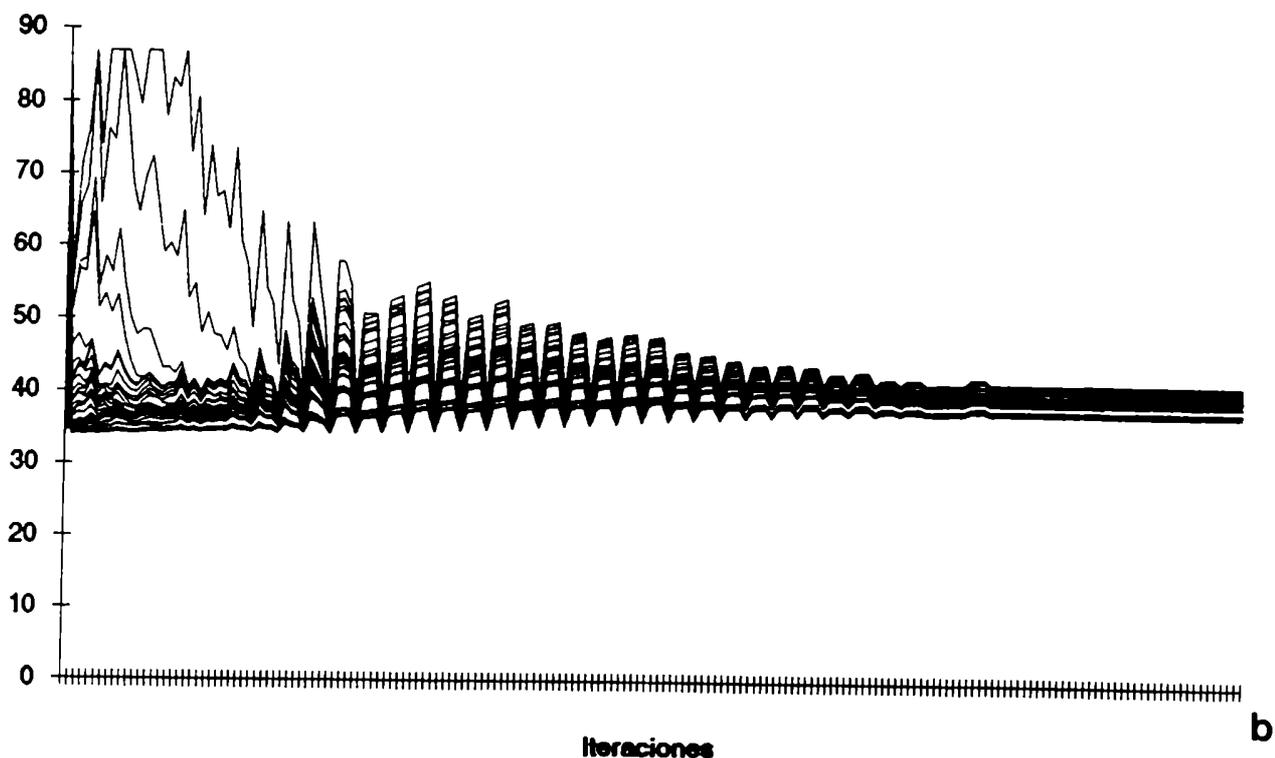
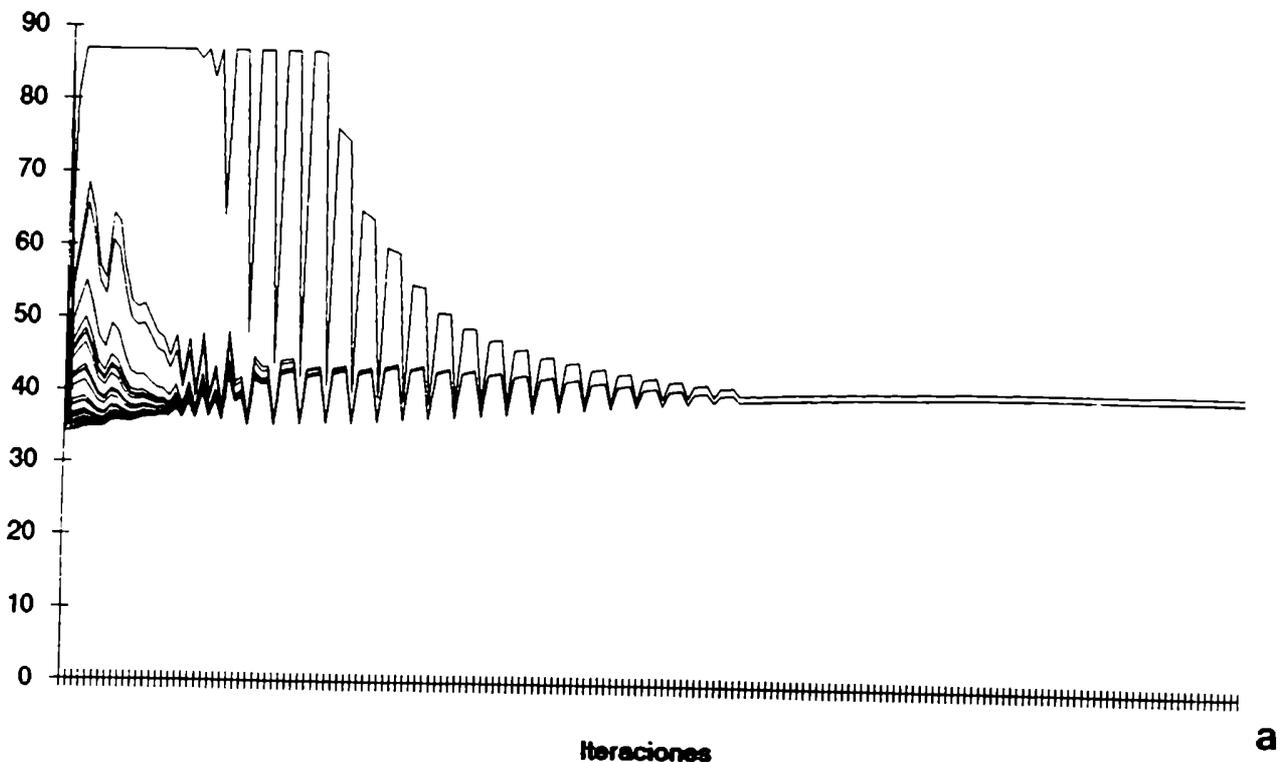


Fig.34. Presiones parciales de oxígeno (pO_2) venosas (expresada en mm Hg), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa que esta variable llega a los valores normales cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.

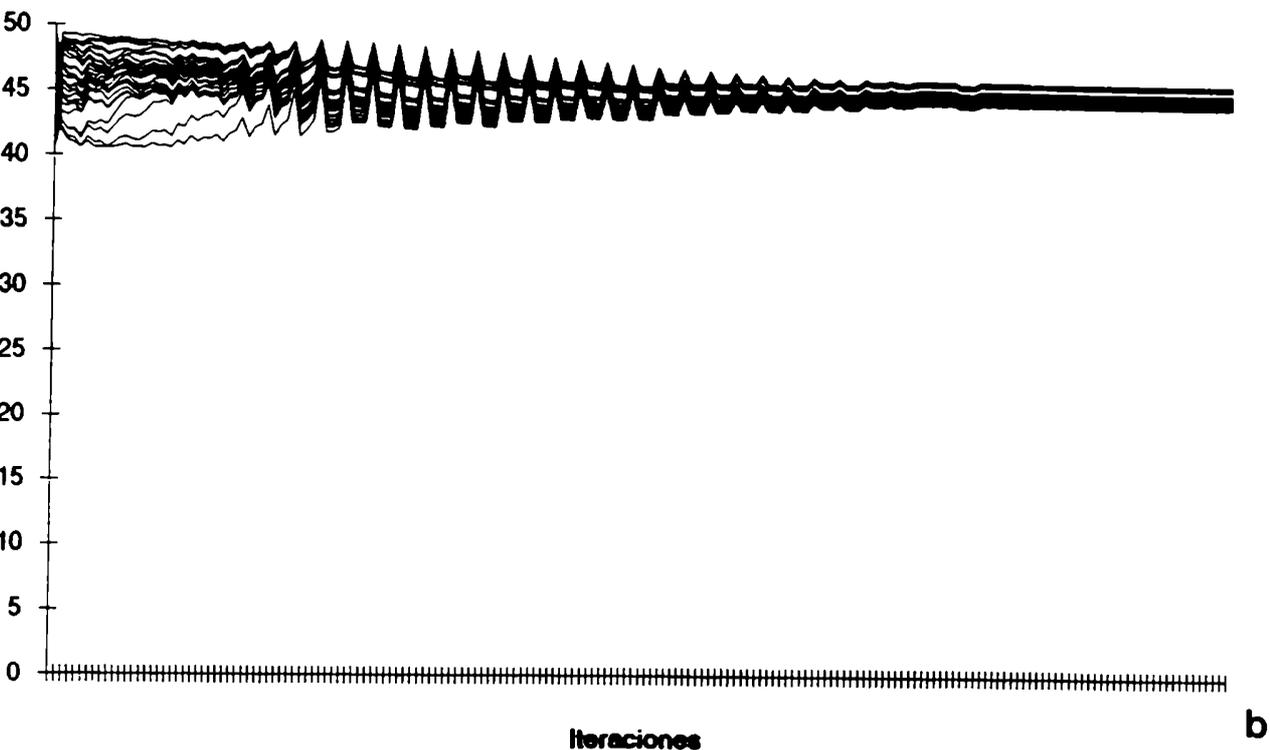
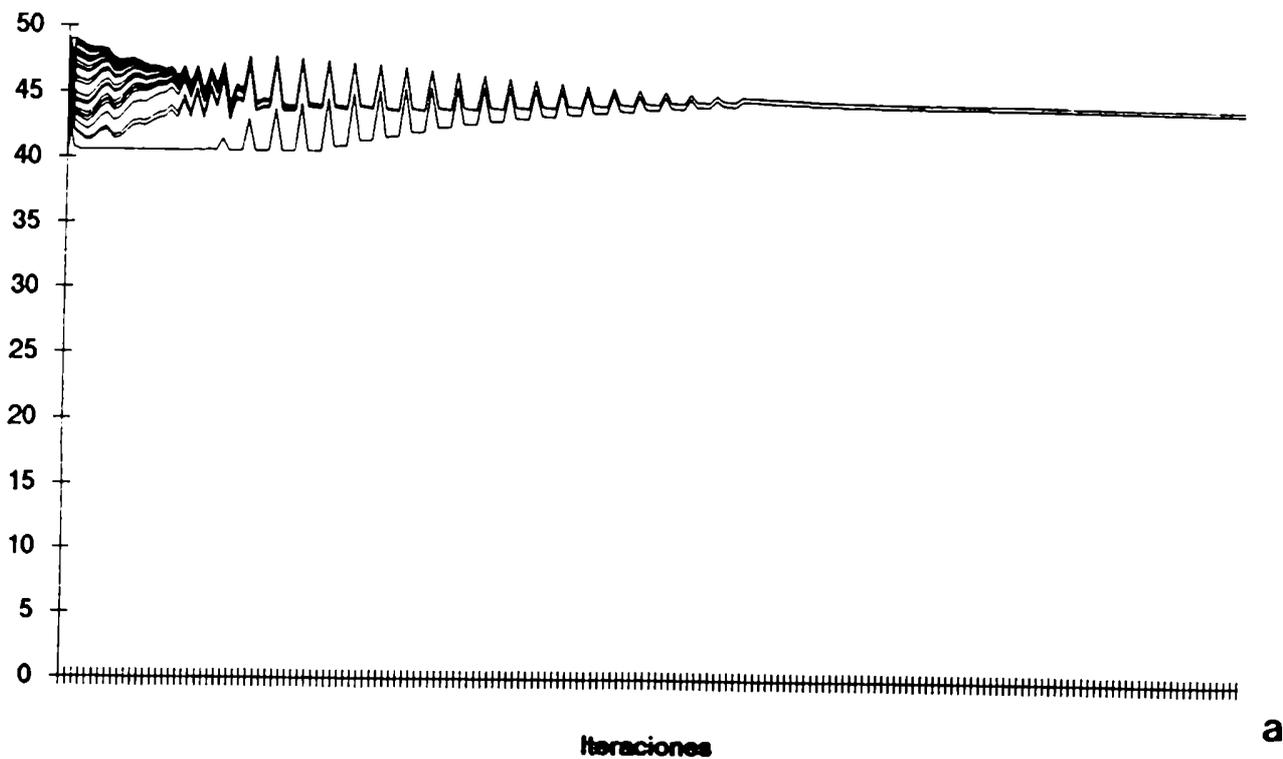


Fig.35. Presiones parciales de dióxido de carbono pCO_2 venosas (expresada en mm Hg), en función de las sucesivas iteraciones. Se observa que esta variable llega a los valores normales cuando finaliza el aprendizaje. Se consideran los valores iniciales de variables de la red al azar, con $X1[k]$ fijo en la Fig.a y al azar Fig.b.