



Neurofisiología del movimiento. Oscilaciones neuronales y aprendizaje motor

G. Chéron

La neurofisiología del movimiento y del aprendizaje motor abarca un campo científico muy amplio. Las bases fundamentales de la elaboración central del movimiento se inscriben en estructuras cerebrales muy específicas desde los puntos de vista anatómico y funcional, pero también profusamente interconectadas, formando conjuntos neuronales jerarquizados y dinámicos. El objetivo principal de este artículo consiste en presentar las bases generales del aprendizaje motor obtenidas a partir de los experimentos con modelos animales elementales, con el fin de integrarlas progresivamente en comportamientos motores más complejos. Antes de describirlos como parte de conductas motoras más complejas en seres humanos, se considerarán, en su entorno experimental inicial, las bases de las oscilaciones neuronales y del aprendizaje motor, que involucran la potenciación y la depresión a largo plazo, así como los mecanismos que se localizan en la membrana de las neuronas y los que activan el material genético neuronal. Se propone una visión actualizada de los diferentes sistemas corticales y subcorticales, que se encuentran en la base de la neurofisiología del movimiento y de su plasticidad. La estructura dinámica propuesta integra las áreas corticales implicadas en la organización del acto voluntario y de la orientación sensorial, así como el papel de los núcleos de la base y del cerebelo. Finalmente, la descripción de las neuronas espejo y del modelo interno debería permitir comprender mejor la dinámica general del aprendizaje del acto motor que sustenta la actividad oscilatoria del cerebro.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Movimiento; Aprendizaje; Córtex motor; Cerebelo; Núcleos de la base; Neuronas espejo; Oscilaciones neuronales

Plan

■ Introducción	1
■ Potenciación a largo plazo y receptor N-metil-D-aspartato	2
■ Papel del cerebelo en el aprendizaje	4
■ Control del reflejo vestibuloocular por el flóculo cerebeloso	5
■ Córtex motor primario	5
■ Áreas corticales de control del córtex primario	6
■ Dinámica de los núcleos de la base	6
■ Plasticidad del córtex motor primario, repetición de la acción y su observación	7
■ Neuronas espejo, de la imitación al aprendizaje	8
■ Marco general del aprendizaje y modelo interno	8
■ Conclusión y perspectiva	10

■ Introducción

La capacidad de aprendizaje puede ser el atributo de una red neuronal mínima y de ningún modo está reser-

vada a las especies evolucionadas. En los invertebrados como el pulpo (*Octopus vulgaris*), el aprendizaje mediante la observación de un congénere experto en el arte de abrir una jaula para capturar presas se realiza muy rápidamente. Después de cuatro observaciones del congénere experto, un pulpo no adiestrado previamente llega a hacerlo tan bien como el experto ^[1,2]. Se trata de una proeza conductual que da una idea de la eficacia de los mecanismos fisiológicos involucrados.

Sin embargo, al interesarse por los mecanismos de aprendizaje de los actos motores en seres humanos o primates en general, es preciso considerar los diferentes niveles de organización estructurados de forma jerárquica y en interacción dinámica, ya que, en cada uno de estos niveles, las uniones sinápticas entre neuronas pueden modificarse mediante la experiencia consciente o inconsciente; por lo tanto, los mecanismos del aprendizaje pueden trabajar en diferentes circuitos neuronales y dirigir la conducta motora final.

Explicando progresivamente los elementos estructurales y funcionales de la neurofisiología del movimiento, se considerarán sucesivamente:

- los mecanismos de base de la plasticidad neuronal a nivel molecular y celular;
- el aprendizaje de los reflejos;
- el aprendizaje de los actos voluntarios;

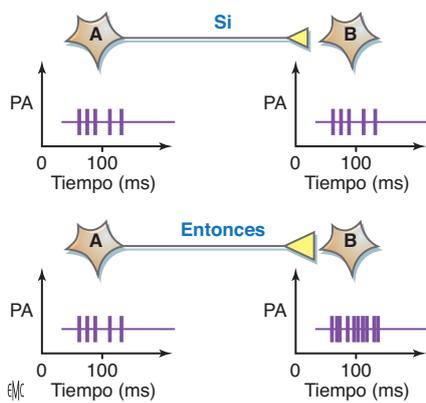


Figura 1. Representación esquemática de la ley de Hebb. Los potenciales de acción están representados por las barras verticales.

- el papel de las oscilaciones neuronales.

El aprendizaje implica una interacción dinámica entre estos niveles de organización de la neurofisiología del movimiento. Una interacción dinámica entre estos niveles podría dar lugar a combinaciones organizacionales casi infinitas. Afortunadamente, la experiencia demuestra que, después del aprendizaje, ya sea natural o experimental, las estrategias neuromotrices limitan los grados de libertad. De hecho, las redundancias teóricas de origen neuroanatómico, biomecánico y funcional se reorganizan en función de las exigencias internas y externas [3, 4]. La neurofisiología del aprendizaje abarca un campo de investigación gigantesco, que va del estudio en el laboratorio de las plasticidades neuronales *in vitro* (corte de tejido nervioso que se mantiene en condiciones fisiológicas viables) a las conductas adaptativas de los reflejos en animales despiertos [5-7], la ejecución de las acciones voluntarias en entornos modificados, los procesos de revalidación neurológica [8] y los rendimientos deportivos sobre el terreno [9]. Sería, por lo tanto, ilusorio considerar aquí todos estos dominios diferentes. No obstante, se intentará aportar una visión integrada de una neurofisiología del aprendizaje. Para ello, se escogerá el enfoque científico que considera las acciones motoras como la expresión de un continuum dinámico que incluye las oscilaciones neuronales [10], que van desde las actividades reflejas hasta las actividades voluntarias.

■ Potenciación a largo plazo y receptor N-metil-D-aspartato

¿Cómo modificará una red neuronal sus conexiones sinápticas para mejorar su funcionamiento y retener de forma duradera las nuevas astucias y los nuevos actos aprendidos? El psicólogo Hebb [11] puede considerarse el iniciador de la investigación actual en el campo del aprendizaje. El concepto de Hebb es sencillo (Fig. 1): cuando una neurona A está en comunicación con una neurona B y A es activa (produce potenciales de acción) al mismo tiempo que B, la fuerza de la unión sináptica que las une se refuerza. Esta propuesta teórica, a priori sencilla, desempeñará un papel importante en la presentación de los diferentes enfoques que se abordarán en este artículo.

Resulta actualmente imposible hablar del aprendizaje motor sin mencionar dos mecanismos fisiológicos fundamentales, la potenciación a largo plazo (PLP) [12] y la depresión a largo plazo (DLP) [13], descubiertas inicialmente, hace más de medio siglo, en diferentes estructuras neuronales (el hipocampo para la PLP y el cerebelo para la DLP). Para producir una PLP, los electrofisiólogos uti-

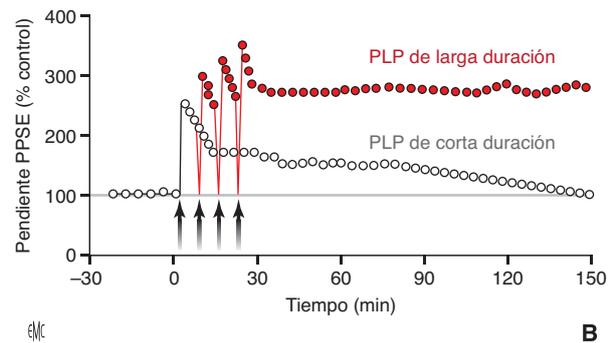
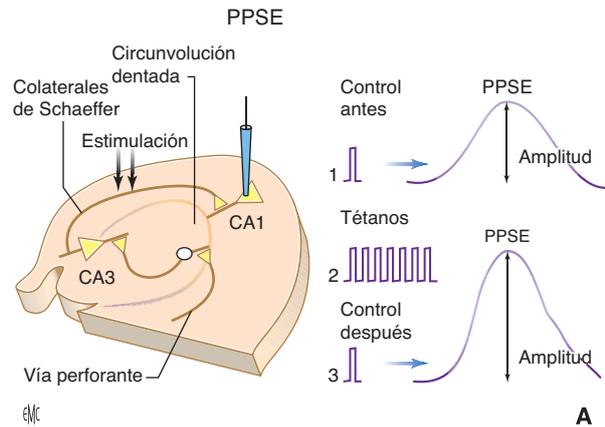
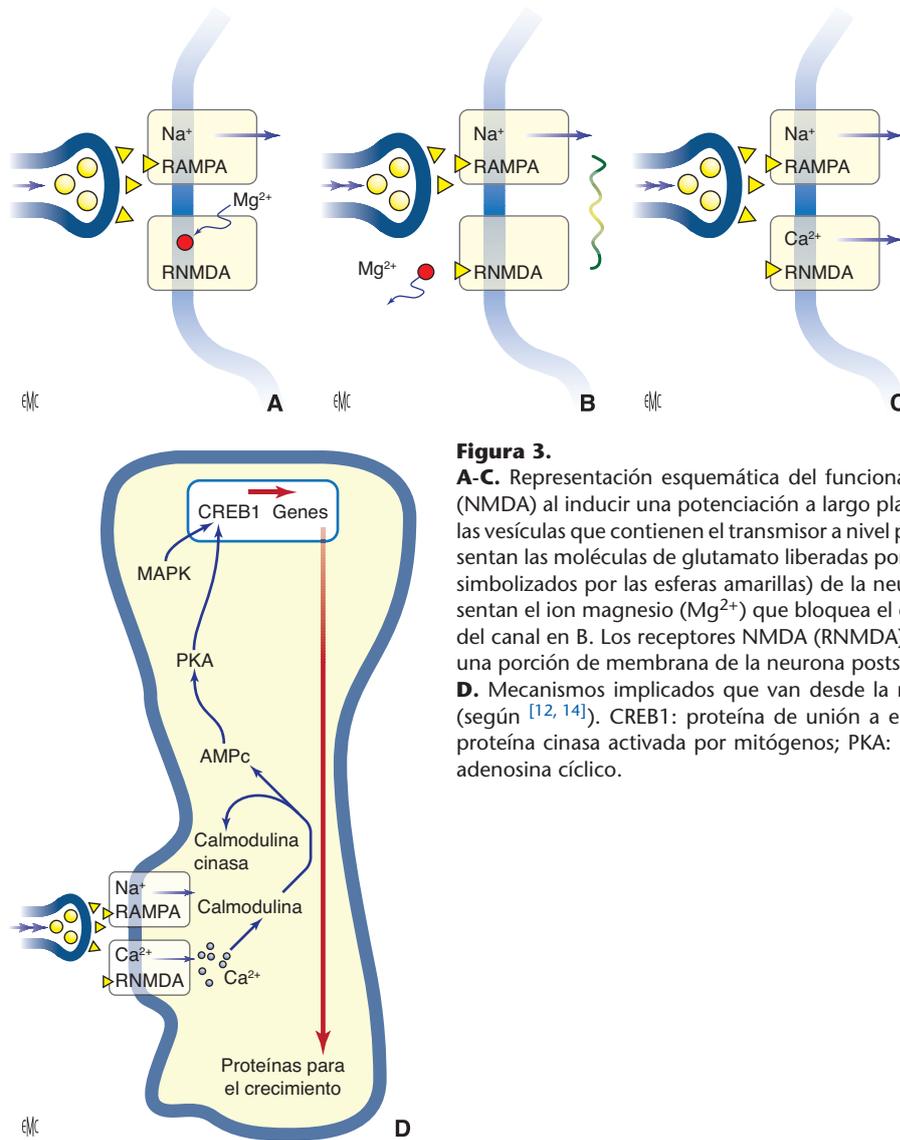


Figura 2.

A. Protocolo experimental para producir una potenciación a largo plazo (PLP) en una porción de hipocampo mantenida en condiciones fisiológicas viables. La estimulación eléctrica se aplica a las colaterales de Schaeffer, que activan la región CA1 (CA: cuerno de Amón). Los potenciales postsinápticos excitatorios (PPSE) se registran a nivel de las células piramidales de CA1. **B.** Pendiente de PPSE medida antes y después de las estimulaciones téticas (flechas negras) (según los resultados de Kandel, 2000).

lizan un protocolo estandarizado (Fig. 2A) en el que una estimulación eléctrica aislada (un impulso de corta duración) sirve como estimulación de control. Este impulso, aplicado a una vía nerviosa, activa distalmente una actividad sináptica que da lugar a un potencial postsináptico excitatorio (PPSE). Antes de iniciar el proceso de aprendizaje, es indispensable asegurarse de que la amplitud del PPSE permanezca estable a lo largo del tiempo, de modo que se pueda determinar un estado inicial sobre el que se pueda producir un fenómeno de plasticidad. Para inducir una PLP, se suele utilizar la estimulación tética de alta frecuencia. Inmediatamente después de la estimulación tética (considerada como un período de entrenamiento), la misma vía nerviosa se estimula de nuevo mediante los impulsos aislados y se miden los PPSE inducidos. En ese momento, se descubre que la amplitud de estos PPSE ha aumentado de forma significativa y que este aumento persiste durante un tiempo relativamente largo. Para entender mejor la aparición de esta plasticidad neuronal, habría que recurrir a una miríada de experimentos llevados a cabo utilizando diferentes metodologías aplicadas a diversos modelos animales, que van desde la *aplysia* (una babosa de mar) hasta el conejo, la rata o el ratón. Los trabajos realizados con la *aplysia* le merecieron a Kandel el Premio Nobel, otorgado en 2000 [14].

El ejemplo elegido aquí es el del hipocampo, que hoy se reconoce como el centro de la consolidación de los recuerdos y la navegación [15]; las investigaciones realizadas en este último dominio fueron galardonadas con el Premio

**Figura 3.**

A-C. Representación esquemática del funcionamiento del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) al inducir una potenciación a largo plazo (PLP). Las esferas amarillas representan las vesículas que contienen el transmisor a nivel presináptico. Los triángulos amarillos representan las moléculas de glutamato liberadas por la terminal sináptica (vehículos sinápticos simbolizados por las esferas amarillas) de la neurona presináptica. Las esferas rojas representan el ion magnesio (Mg^{2+}) que bloquea el canal NMDA en A y en una forma liberada del canal en B. Los receptores NMDA (RNMDA) y AMPA (RAMPA) están representados en una porción de membrana de la neurona postsináptica.

D. Mecanismos implicados que van desde la membrana hasta el núcleo de la neurona (según [12, 14]). CREB1: proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc 1; MAPK: proteína cinasa activada por mitógenos; PKA: proteína cinasa A; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico.

Nobel, otorgado en 2014 a John O'Keefe, May-Britt Moser y Edvard Moser por el descubrimiento, respectivamente, de las células de lugar [15] y de red [16]. La Figura 2B muestra que es posible estimular las colaterales de Schaeffer y registrar, en una porción de tejido del hipocampo de la rata, la actividad postsináptica de las células piramidales del cuerno de Amón (CA1). Después de una estimulación tetánica a 100 Hz, la amplitud del PPSE aumenta en más del 100%, pero se constata que este aumento disminuye progresivamente con el tiempo y vuelve a su nivel de base después de 150 minutos. Si se aplican cuatro series de estimulaciones a 100 Hz, la amplitud del PPSE aumenta en aproximadamente un 200%. Además, esta importante plasticidad se puede conservar durante más de 24 horas. ¿Cuáles son los mecanismos fisiológicos que pueden explicar esta plasticidad cerebral? El efecto inicial, calificado como PLP de corta duración, se explica por la puesta en marcha de mecanismos que se ubican principalmente en la membrana de la neurona postsináptica. Las terminaciones presinápticas de las colaterales de Schaeffer liberan glutamato, especialmente debido a que la llegada de los potenciales de acción se produce con una alta frecuencia durante el aprendizaje [17] (Fig. 3). El glutamato liberado de este modo activa los receptores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), produciendo la despolarización de la membrana postsináptica que induce, a su vez, el desbloqueo del canal del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) mediante la

liberación del ion Mg^{2+} [18]. Esto permite una entrada importante de Ca^{2+} a través del canal NMDA, que induce a continuación una cascada de reacciones bioquímicas, entre ellas el reclutamiento de la calmodulina cinasa, a su vez, puede cambiar la receptividad del receptor AMPA y aumentar la fuerza de la actividad sináptica. El receptor NMDA, considerado como un detector de coincidencia molecular, ocupa una posición central no sólo en el dominio de la plasticidad del sistema nervioso central del adulto, sino también en el del desarrollo [19].

Colocada en una piscina circular, la rata es capaz de encontrar la localización de una plataforma sumergida, pero cuando los canales NMDA del hipocampo se bloquean mediante la inyección de un antagonista de los receptores NMDA (AP5), la rata es incapaz de hallar la plataforma sumergida [20, 21]. Este descubrimiento, asociado al hecho de que, en presencia del mismo antagonista, la PLP se encuentra ausente en la porción de hipocampo, coloca definitivamente al receptor de NMDA en el centro del proceso de aprendizaje. Se ha demostrado que pueden aparecer nuevas neuronas en la circunvolución dentada del hipocampo de los mamíferos, insertarse en los circuitos existentes y responder adecuadamente a las necesidades de un nuevo aprendizaje [22]. También a este nivel, el receptor NMDA, específicamente solicitado en respuesta a estímulos adecuados durante un corto período de tiempo, decide la supervivencia o la muerte de las nuevas neuronas [23]. La selección natural ha conservado

otros mecanismos para aumentar la duración de la potenciación de las actividades sinápticas y, por lo tanto, de la memoria. Para alcanzar una PLP de larga duración, los procesos que se localizan en la membrana de las neuronas no son suficientes; es necesario recurrir a la expresión de determinados genes neuronales para asegurar una síntesis de proteínas específicamente vinculada al aprendizaje. En estas condiciones, la repetición de las series de estimulación desencadena otras reacciones en cascada movilizandando la adenil-ciclase y el monofosfato de adenosina cíclico; éste, a su vez, activa la proteína cinasa A y la proteína cinasa activada por mitógenos, con el fin de activar, en el núcleo neuronal, los reguladores positivos de la expresión de los genes precoces. Estos reguladores se denominan proteína de unión a elementos de respuesta a AMPc (CREB). CREB1 activará diferentes dianas genéticas para permitir la transcripción de nuevos genes y, en última instancia, la síntesis de nuevas proteínas necesarias para la modificación estructural de las conexiones sinápticas existentes y la proliferación de nuevas conexiones [24]. Diversos estudios mediante resonancia magnética realizados en seres humanos durante el aprendizaje de diversos actos motores (malabarismo, tocar la guitarra, etc.) han permitido mostrar cambios morfológicos, duraderos y específicamente localizados de la masa de materia gris relacionados con estas modificaciones plásticas y que implican la maquinaria genética de las neuronas [25].

■ Papel del cerebelo en el aprendizaje

La ubicación privilegiada del cerebelo como una verdadera « máquina neuronal » [26], considerada actualmente como una « máquina de aprendizaje » [13, 27] o una « máquina de control » [28, 29], obliga a incluirlo en este trabajo, como parte de estas grandes líneas directrices y tratando de evitar los debates contradictorios sobre la naturaleza real y la finalidad de los procesos involucrados.

El cerebelo está organizado según una estructura modular (Fig. 4), ocupándose cada módulo de una parte del cuerpo, asociando las entradas sensoriales y las órdenes motoras. Estos módulos están estructurados de acuerdo con la organización de las vías de entradas que provienen de los núcleos olivares y de las proyecciones de los axones de las células de Purkinje (CP) [30]. Las señales aferentes que provienen de la periferia (vías espinocerebelosas) o del córtex cerebral (vías corticopontinas) llegan al córtex cerebeloso a través de las fibras musgosas (FM), cuyas terminaciones sinápticas activan las muy numerosas células granulares. Estas últimas activan, a través de las fibras paralelas (FP), las CP, que constituyen las únicas neuronas de salida del córtex cerebeloso. Las CP son células inhibitorias y ejercen un potente control inhibitorio sobre sus neuronas diana situadas en los núcleos profundos del cerebelo (NPC), así como en los núcleos vestibulares y prepositivos situados en el tronco cerebral. La segunda vía de entrada del cerebelo, que sigue siendo la más misteriosa, está representada por las fibras trepadoras (FT), que provienen de la oliva inferior (OI). Hecho único en todo el sistema nervioso central, la CP adulta recibe información de sólo una FT. Esta última forma contactos sinápticos « pasando » por la arborización dendrítica de la CP y produciendo una activación potente que implica la activación de los canales Ca^{2+} dependientes del voltaje. Se ha demostrado recientemente, en diversos ratones con deficiencia de proteínas de unión al Ca^{2+} , el papel fundamental de la homeostasis del ion Ca^{2+} en las neuronas del cerebelo, produciendo la aparición de oscilación rápida del córtex cerebeloso que induce alteraciones de la coordinación motora [7, 31]. De forma espontánea, las CP suelen activarse y descargan potenciales de acción de forma simple (espiga simple [ES]) de manera irregular a la

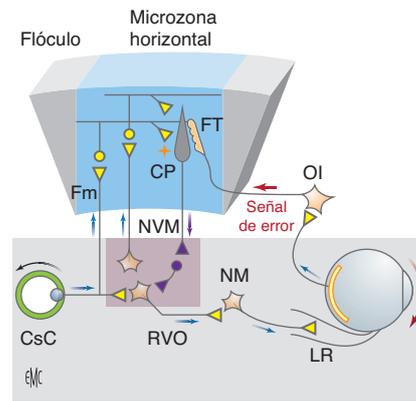


Figura 4. Papel del cerebelo en el control del reflejo vestibulo-ocular (RVO). El circuito reflejo de base del RVO se representa en el rectángulo gris, englobando la representación del conducto semicircular (CsC), las neuronas del núcleo vestibular medial (NVM), las motoneuronas (MN) del núcleo del abducens, el músculo lateral recto (LR) que moviliza el globo hacia el lado opuesto a la rotación de la cabeza. Las fibras musgosas (FM), las fibras trepadoras (FT) que provienen de la oliva inferior (OI) y las células de Purkinje (CP) se representan en relación con el circuito de base del RVO. Sólo las células de la retina involucradas en el reflejo optocinético se representan en su relación con la OI. Las flechas azules indican la circulación del impulso nervioso desde el CsC y la retina. La flecha roja representa la señal de error que proviene de la retina. La estrella roja representa el sitio de plasticidad a nivel de la CP. La flecha negra curvada representa la rotación de la cabeza hacia un lado, mientras que la flecha roja curvada representa la rotación del ojo en sentido opuesto.

frecuencia de 50 Hz. Esta actividad se produce mediante la acción combinada de un mecanismo de membrana que desempeña el papel de « marcapasos » y mediante el control de las actividades sinápticas de la red (combinación de las entradas excitatorias que provienen de las células granulares y de las inhibiciones que producen las diversas interneuronas). La CP también produce, a una frecuencia mucho más baja, de 0,1-1,5 Hz, potenciales de acción complejos (espigas complejas [EC]), como resultado de la potente excitación producida por la FT. Esta acción también produce un período de silencio en la descarga de los potenciales simples que siguen a cada potencial complejo. La influencia de la OI sobre la fisiología del cerebelo es una de las características fundamentales de la función cerebral y, sin duda alguna, del aprendizaje [28, 29]. De forma muy resumida, si ambas vías aferentes (FM y FT) se estimulan simultáneamente durante un cierto tiempo, la respuesta postsináptica de la CP a una estimulación aislada de las FP se reduce significativamente. Esto se denomina una DLP. Se han identificado los mecanismos moleculares en cascada que determinan esta DLP y permiten modificar de forma duradera la sensibilidad entre las FP y la CP. Por lo tanto, esta sinapsis se considera como un posible sitio de memorización [27]. Sin embargo, para que se pueda realmente hablar de un sitio de memorización, la misma sinapsis también debe constituir la localización de una PLP. Esta plasticidad se ha descubierto en el cerebelo más tarde que la DLP [32, 33]. Cuando las FM y las FT se activan conjuntamente, la sinapsis FP-CP se deprime (DLP); en cambio, si las dos entradas no se solicitan de forma coherente, la misma sinapsis se refuerza (PLP). Esta bidireccionalidad está controlada en el seno de la CP por la concentración de los flujos de Ca^{2+} . A diferencia de lo que sucede en el hipocampo y el córtex cerebral, una concentración importante de Ca^{2+} intracelular produce una DLP, mientras que una baja concentración da como resultado una PLP [34].

Mediante el estudio del comportamiento del cerebelo de ratones con síndrome de alcoholismo fetal [35], los autores de este artículo han demostrado que, en estos

ratones, la DLP resulta reemplazada por una PLP y que los aprendizajes motores (reflejo de parpadeo, prueba de coordinación motora [rotarod]) son muy deficitarios.

■ Control del reflejo vestibuloocular por el flóculo cerebeloso

Se selecciona el reflejo vestibuloocular (RVO) para ilustrar lo que el aprendizaje cerebeloso puede lograr en el comportamiento del sistema sensoriomotor (Fig. 4).

Para centrarse en lo esencial, se simplifican considerablemente los detalles de las vías nerviosas y de los procesos neurofisiológicos que intervienen. El circuito básico del RVO está constituido por el aparato vestibular en la entrada y los músculos oculares en la salida; se trata de una vía que dispone de tres sinapsis. Si el paciente gira la cabeza hacia la izquierda, el conducto semicircular izquierdo se excita y las fibras aferentes que provienen del nervio vestibular izquierdo activarán las neuronas del núcleo vestibular del mismo lado, cuyos axones cruzarán la línea media para activar las motoneuronas del abducens (VI par craneal) y producir una contracción del músculo lateral recto del ojo derecho. El carácter conjugado de los movimientos oculares se conserva gracias a que las interneuronas del núcleo del abducens (VI par craneal) activarán las motoneuronas de núcleo oculomotor (III par craneal) del lado opuesto y producirán la contracción del músculo recto medial del ojo izquierdo. En respuesta a la rotación de la cabeza hacia la izquierda, ambos ojos giran hacia la derecha, lo que permite el mantenimiento de una imagen nítida en la retina. Este reflejo presenta capacidades de aprendizaje adaptativo que desaparecen cuando el flóculo cerebeloso se desconecta del circuito [36] o cuando las señales aferentes de los flóculos que provienen del tronco cerebral están dañadas [6]. El punto de partida de este proceso adaptativo implica otro reflejo, el reflejo optocinético (OKN), cuyo origen está en las células de la retina sensibles al desplazamiento de la imagen en la retina. Cuando la imagen se desplaza delante de los ojos inmóviles, éstos, bajo el control del OKN, se mueven para seguir el desplazamiento de la imagen. De nuevo, este reflejo, como el RVO, permite mantener una imagen clara en la retina. Ahora, si el paciente mueve la cabeza (con los ojos abiertos) hacia la derecha, el paisaje se desplazará hacia la izquierda, el OKN inducirá un movimiento de los ojos hacia la izquierda para seguir el desplazamiento del paisaje y, al mismo tiempo, el RVO inducirá también un movimiento de los ojos hacia la izquierda. Por lo tanto, ambos reflejos trabajan al unísono para evitar un desfase de la imagen en la retina y, por lo tanto, una percepción borrosa. Si se hace llevar al paciente lentes inversoras, la situación se vuelve catastrófica y no adaptada, ya que la misma rotación de la cabeza hacia la derecha induce esta vez un desplazamiento de la imagen en la retina hacia la derecha y obliga al OKN a producir un movimiento de los ojos hacia la derecha. Pero el RVO, que no está directamente afectado por el uso de las gafas de Dove, continúa produciendo un movimiento de los ojos hacia la izquierda. Esta situación produce desfases muy importantes de la imagen en la retina. Si no interviene alguna plasticidad adaptativa, el paciente presenta importantes trastornos fisiológicos. Aquí entra en acción el cerebelo, informado por las señales vehiculadas por las FM que provienen de los núcleos vestibulares [37], prepositus [38] e incertus [39], indicando la velocidad de la cabeza y la velocidad y posición de los ojos. El flóculo también recibe señales de origen retiniano, especialmente las relativas al desfase de la imagen en la retina, que activan en particular las neuronas de la OI, punto de partida de las FT. A nivel de las sinapsis FP-CP, se desencadenará la plasticidad

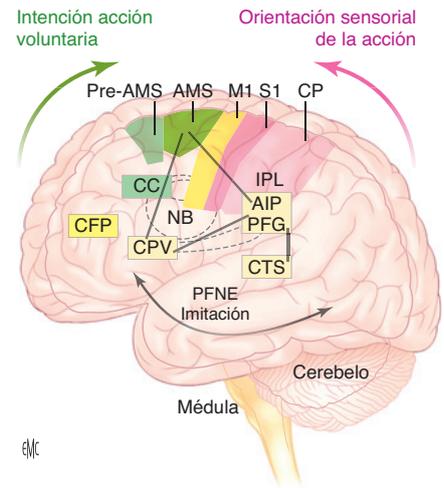


Figura 5. Representación esquemática de las diferentes áreas corticales implicadas en intención voluntaria (flecha curvada que se dirige desde la parte anterior hacia la parte posterior del cerebro), en la orientación sensorial de la acción (flecha curvada desde la parte posterior hacia la parte anterior del cerebro) y en el sistema de espejo (flecha curvada bidireccional). CFP: córtex frontopolar; CC: córtex cingulado; Pre-AMS: preárea motora suplementaria; AMS: área motora suplementaria; M1: córtex primario; S1: córtex somatosensorial primario; CP: córtex parietal; AIP: área intraparietal anterior; IPL: área intraparietal lateral; PFG: parte rostral del lóbulo parietal inferior; PFNE: red parietofrontal de neuronas espejo; CTS: circunvalación temporal superior; CPV: porción ventral del córtex premotor (equivalente al área 44 de Broadman y al área F5 en el mono); NB: núcleos de la base. Las barras que unen los diferentes elementos de la PFNE representan conexiones anatómicas bidireccionales entre estas zonas.

adaptativa necesaria para que mejoren los desfases de la retina y, por lo tanto, el malestar del paciente. Ello gracias a la llegada conjugada de las señales relativas a los movimientos de los ojos y la cabeza (transmitidas a las FP a través de las FM y las células granulares) y que corresponden a los desfases retinianos que llegan a través a las CP por las FT (traducidos por la OI en términos de señales de error o de inadaptación temporal). La adaptación de los diferentes tipos de CP [40], que reduce el aumento del RVO de 0,8 a 0,2, requiere en los seres humanos y los monos varios días antes de estabilizarse en el valor final; cuando las gafas de Dove se retiran, el aumento del RVO recupera su nivel basal en el mismo tiempo, esta vez invertido.

■ Córtex motor primario

El movimiento voluntario se organiza en diferentes áreas del cerebro, cada una de las cuales trata aspectos específicos del movimiento [41, 42] (Fig. 5). Estas zonas convergen hacia el córtex motor primario M1 considerado como la vía final común. Sin embargo, en los monos, las áreas premotoras (que se definen anatómicamente como áreas que se proyectan en M1) también se proyectan en las interneuronas de la médula espinal, del mismo modo que las proyecciones de M1, con la excepción de las motoneuronas de la médula, que no reciben proyección directa desde las áreas premotoras. La presencia de estas proyecciones del córtex premotor en las interneuronas de la médula aporta complejidad suplementaria sin cuestionar, sin embargo, la concepción clásica y la importancia de M1 como vía final común. M1 sigue siendo incuestionablemente una zona de convergencia cortical en conexión directa con las motoneuronas de la médula.

Se ha demostrado que, en los primates superiores y en los seres humanos, M1 se divide, por una parte, en una

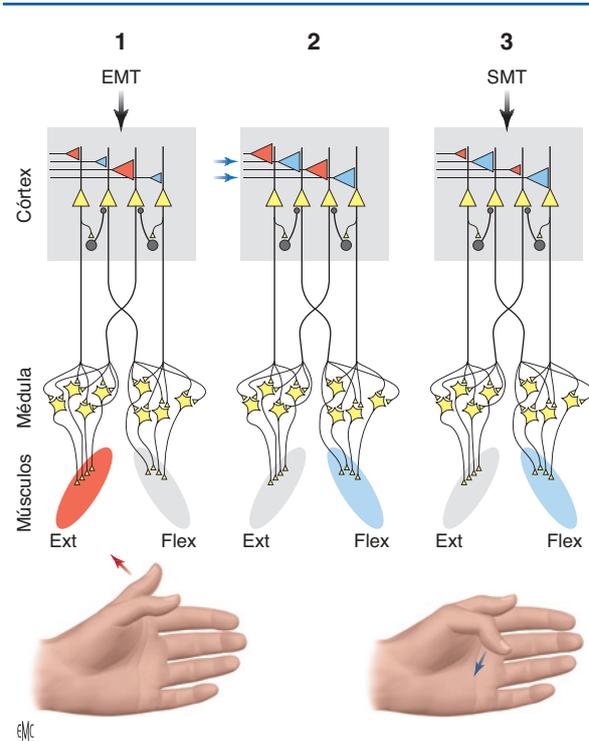


Figura 7. Ilustración de un experimento de plasticidad cortical en seres humanos. 1. La estimulación magnética transcranial (EMT) produce la elevación del pulgar debido a que la red cortical (sinapsis representadas por triángulos rojos) está organizada a favor del conjunto de motoneuronas del músculo extensor del pulgar (Ext). 2. La realización de flexiones repetidas del pulgar (entrenamiento) o la observación de flexiones del pulgar (Flex) por el experimentador (observación) inducirá una potenciación a largo plazo a nivel de las sinapsis, que induce una flexión (triángulos azules). 3. La misma estimulación magnética provoca la flexión del pulgar (según [40]).

El GPI, a su vez, ejerce una poderosa inhibición sobre el tálamo, que ejerce influencia excitatoria sobre el córtex. El reclutamiento de la vía directa mediante la activación cortical conduce a la retirada de la inhibición del tálamo y, por lo tanto, a la activación del córtex. Esta vía directa se considera así como una vía esencial para desencadenar los programas motores necesarios para la acción. La vía indirecta desempeña un papel opuesto, ya que la vía inhibitoria del STR inhibe el GPE, cuyas neuronas, también inhibitorias, se proyectan a su vez en el NST; como las neuronas de este núcleo producen la excitación del GPI, la inhibición de las neuronas inhibitorias del GPE por el STR conduce a la excitación del NST y, por lo tanto, por vía de consecuencia, a la excitación del GPI, cuyas neuronas inhiben el tálamo. Esta vía indirecta da como resultado, cuando se recluta, una inhibición talamocortical que se traduce en la inhibición del movimiento. En condiciones normales, estas vías antagonistas están equilibradas, de manera que las decisiones corticales de moverse o no se toman de acuerdo con la dinámica de los núcleos de la base. Ésta se encuentra, en particular, bajo el control de las vías dopaminérgicas que nacen en la substancia negra pars compacta (SNpc), cuyas neuronas sintetizan dopamina y la liberan en el STR. La dopamina liberada a este nivel ejerce un efecto modulador positivo (a través de los receptores DA2) sobre la vía directa y un efecto modulador negativo (a través de los receptores DA1) sobre la vía indirecta. Simplificando el proceso, se puede concebir que la dopamina favorezca la producción del movimiento en detrimento de la inhibición de la acción. Con la degeneración de la SNpc, la dopamina ya no se libera en el STR, y se favorece la vía indirecta en detrimento de la vía directa. Resulta de ello un síndrome hipocinético. Por el

contrario, un exceso de liberación de un agonista de la dopamina (por ejemplo, la levodopa) produce el efecto inverso (síndrome hiperkinético), la vía directa se solicita demasiado, se suprime, en menor medida, la inhibición del tálamo por el GPI y se desencadenan movimientos incontrolados.

Se ha pensado a menudo que existía independencia de función entre los circuitos que implican a los núcleos de la base y los del cerebelo. El equipo de Strick ha demostrado que las neuronas del núcleo dentado que vehiculan las señales de salida del cerebelo se proyectan a través del tálamo sobre el striatum [51]. Por otra parte, el mismo equipo demostró que las señales de salida del NST, consideradas como la principal fuerza de regulación del GPI y, por ello, del tálamo, se transportan a través de los núcleos pontinos al córtex cerebeloso [52]. Los núcleos de la base y el cerebelo se encuentran, por tanto, en comunicación bidireccional; sus funciones específicas deben considerarse ahora como parte de bucles integrativos más amplios, que se reclutan sin duda en diferentes aprendizajes que implican la elección de estrategias motivadas por la recompensa [53]. En este contexto, es interesante observar que el AMS y la pre-AMS también están afectadas por las entradas cerebelosas del GPI. Neuronas de la porción rostral de este núcleo, zona considerada como un territorio de consonancia asociativa y reclutada por las entradas que provienen del núcleo dentado del cerebelo, se proyectan en la pre-AMS. Neuronas de la porción caudal del GPI (considerada como un territorio de consonancia motora), también afectada por esta proyección cerebelosa, se proyectan hacia el AMS [54]. Esto demuestra de nuevo la riqueza de las vías de comunicación, que combinan redundancia y especialización en un conjunto operacional en el que cada elemento sináptico muy probablemente sea capaz de plasticidad.

■ Plasticidad del córtex motor primario, repetición de la acción y su observación

En los experimentos del grupo de Cohen en seres humanos [44, 45], se aplicó una estimulación magnética transcranial (EMT) sobre el córtex motor y se ajustó para producir un movimiento de extensión del pulgar de la mano contralateral a la estimulación (Fig. 7).

Esta respuesta es estable y reproducible y puede considerarse como la respuesta motora estereotipada de esta región del córtex motor. Luego se le pide al individuo que realice movimientos de flexión del pulgar de forma repetida durante varios minutos. Durante esta fase, el estimulador magnético se deja cuidadosamente en posición. A partir del momento en que el paciente ha finalizado su serie de movimientos de flexión del pulgar, se estimula de nuevo la misma región del córtex motor y se constata que el movimiento del pulgar ya no corresponde a una extensión, sino más bien a una flexión del pulgar. El mismo equipo de investigación ha demostrado también que esta plasticidad era posible a partir de la observación del experimentador, efectuando por sí solo los movimientos de flexión del pulgar.

Se trata por lo tanto de un fenómeno de plasticidad cortical notable que recurre a las propiedades de red. El hecho de poder inducir, tras un aprendizaje de pocos minutos, una modificación tan radical de la dirección del movimiento supone que existen al menos dos subredes preinstaladas y entrelazadas, capaces de ser activadas por la EMT, pero en las que prevalece la flexión o la extensión en función de la preponderancia de las fuerzas sinápticas a favor de una u otra dirección. Esta red neuronal cortical inicialmente estimulada produce la extensión del pulgar. Durante la fase de entrenamiento, la realización

voluntaria de la flexión del pulgar o la observación de los movimientos del pulgar del experimentador inducirán una plasticidad sináptica del tipo PLP. Ésta provoca, dentro de la misma red, una nueva distribución de los pesos sinápticos en favor de las sinapsis solicitadas por la repetición de la acción voluntaria o la observación. Después de este aprendizaje elemental, la EMT activa la misma red, pero en el seno de la cual la plasticidad sináptica ha cambiado el equilibrio sináptico a favor de la subred flexora, en detrimento de la subred extensora. El hecho de que los inhibidores específicos de la PLP hagan imposible esta plasticidad demuestra su probable implicación. Estos experimentos recuerdan a los realizados en el pulpo, en el que, como en los seres humanos, se ha evidenciado la contribución de la PLP [55].

La repetición de una misma acción motora es, en cierto modo, equivalente a la estimulación tetánica utilizada en los protocolos de la PLP clásica. También es muy probable que los mecanismos de la PLP estén acompañados por los de la DLP en las sinapsis no solicitadas por la acción voluntaria.

■ Neuronas espejo, de la imitación al aprendizaje

El aprendizaje mediante la imitación es una capacidad inherente al sistema nervioso. El ejemplo del pulpo observador presentado (cf supra) constituye una ilustración espectacular de ello. En los últimos años, se han logrado progresos considerables en la comprensión de las regiones cerebrales implicadas y de los mecanismos que subyacen a la imitación. El descubrimiento de las neuronas espejo por el equipo de Rizzolatti desempeñará un papel movilizador a favor del estudio del fenómeno de la imitación. ¿Cuáles son los datos aprendidos por las neuronas espejo? Cada vez que un individuo observa a otro individuo realizar una acción, se activa, en el sistema motor cortical del observador, un conjunto de neuronas (las neuronas espejo) que codifican esa acción. En cierto modo, se puede decir que este mecanismo unifica la percepción y la acción, transformando una representación sensorial de la conducta de los demás en el seno de la representación motora de la misma conducta en el cerebro del observador.

Descubiertas inicialmente en la parte ventral del córtex premotor (área F5) (CPV) [56], se hallaron a continuación neuronas espejo en la parte rostral del lóbulo parietal inferior (área PFG) [57] y en el área intraparietal anterior (AIP). Al estar conectadas de forma recíproca, estas áreas forman una red parietofrontal de neuronas espejo (PFNE), alimentada, por su polo parietal, por entradas visuales de niveles altos que provienen del surco temporal superior (STS), que codifica la visión de los movimientos biológicos [58]. La red PFNE recibe entradas relativas a la identidad de los objetos manipulados a través del área AIP de la circunvolución temporal inferior. Además, el área F5 y el AIP están ricamente conectadas al área F6 del córtex prefrontal. Estas zonas frontales informan a la red PFNE del control de la selección de acciones autodesencadenadas o desencadenadas por estímulos sensoriales de acuerdo con la intención del individuo. Los estudios neurofisiológicos recientes confirman la existencia en los seres humanos de una red PFNE, a la que se añadiría la actividad de zonas cerebrales, incluyendo el córtex somatosensorial, como participante en la acción de un modelo interno más bien que en una red PFNE clásica [59]. Al estudiar el comportamiento de las neuronas durante el acto de prensión con una pinza normal (cerrar la mano para activar la prensión) o con una pinza inversa (abrir la mano para accionar la prensión), Umiltà et al [60] demostraron que las neuronas espejo descargan del mismo modo independientemente del tipo de pinza y muestran su actividad máxima en el momento de pinzamiento del objeto. Debido a que la red

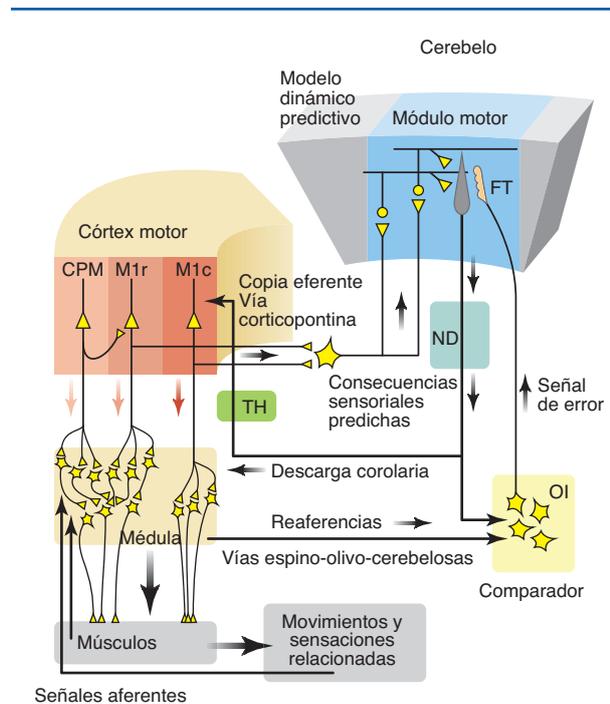


Figura 8. Ilustración del marco general del aprendizaje y del modelo interno. CPM: córtex premotor; M1r y M1c: porciones rostral y caudal del córtex primario; TH: tálamo; ND: núcleo dentado; OI: oliva inferior; FT: fibra trepadora.

PFNE se activa en relación con el objetivo final de la acción y no con los detalles de la ejecución del acto, este circuito es jerárquicamente superior y parece más cercano a los procesos puramente cognitivos que a los motores. Sin embargo, esta dicotomía cognitivomotora se cuestiona cada vez más [61].

■ Marco general del aprendizaje y modelo interno

Hoy en día existe consenso sobre la idea de que cada movimiento tiene un objetivo preciso y que su realización obedece a principios de optimización, el más evidente de los cuales es, sin duda, la optimización energética bajo la que operan mecanismos neurofisiológicos más sutiles, que se describen en el contexto teórico de los modelos en *feedforward* (predictivo) [62] y en *feedback* [63]. En las afectaciones del córtex cerebeloso lateral, el paciente es incapaz, en presencia de una carga suplementaria, de programar la latencia y la amplitud de la orden de frenado, lo que se traduce en un hipermetría importante [64]. La EMT de esta región produce del cerebelo produce una estimación falsa de la posición inicial de la mano cuando se coge un objeto [65]. El cerebelo se considera, por lo tanto, como una estructura capaz de predecir el estado motor futuro y las sensaciones que lo acompañan [7].

La Figura 8 ilustra este concepto. La orden final del movimiento es elaborada por M1 (cf supra) y se envía al sistema musculoesquelético a través de la médula. Al mismo tiempo, se envía esta orden en forma de una copia eferente hacia el cerebelo a través de las vías corticopontinas. Por lo tanto, el cerebelo conoce de antemano la orden enviada a los músculos. Gracias a un modelo dinámico interno, muy probablemente elaborado sobre la base de un modelo inverso que calcula el control dinámico del movimiento a partir de la cinemática, el cerebelo predice las consecuencias motoras y sensoriales del movimiento futuro [62, 66]. Las señales resultantes se transmiten luego a las neuronas de los núcleos cerebrales profundos (NCP)

para ser enviadas al núcleo rojo y el tálamo y, en forma de una descarga corolatoria, hacia la OI. A este nivel, se realiza la comparación entre las sensaciones asociadas al movimiento real transmitidas por las vías espiño-olivo-cerebelosas y las consecuencias sensoriales predichas por el cerebelo. Esto da lugar a mensajes de error elaborados por la OI, que se transmiten de vuelta por las FT hacia el modelo interno del cerebelo. En el aprendizaje de un nuevo acto, las señales de error son importantes y aumenta la frecuencia de descarga de las FT asociada a la emisión de potenciales complejos por la CP. Mediante los mecanismos fundamentales de la plasticidad (cf supra), el modelo interno se modifica con el fin de que las señales de error disminuyan y que el movimiento real corresponda al movimiento deseado y a su internalización optimizada.

Si bien las neurociencias coinciden actualmente en la idea de que el cerebro es un oscilador [67], el papel de las oscilaciones neuronales en el aprendizaje motor se conoce todavía poco; no obstante, se hace difícil ignorarlo [4, 7]. Ya reconocidas como fundamentales en la aparición de las células de lugar del hipocampo y de las células de red del córtex entorrinal [68], las oscilaciones neuronales se encuentran también en el centro del funcionamiento sensoriomotor y cognitivo.

Los datos experimentales y las propuestas teóricas están comenzando a surgir y se puede considerar una primera visión sintética. Una vez abordados las bases estructurales y los mecanismos de base, queda por considerar el papel esencial de las oscilaciones presentes, tanto en el sistema cerebeloso-olivar como en el córtex sensoriomotor.

Se han descrito los elementos fundamentales del cerebelo, así como las principales conexiones anatómicas que lo unen al córtex cerebral. Queda por comprender cómo las actividades oscilatorias pueden ser determinantes para el aprendizaje motor. En primer lugar, es preciso entender que dos procesos neuronales complementarios se encuentran en la base de la génesis de las oscilaciones neuronales: los procesos intrínsecos (independientes de la influencia de las redes neuronales), que se localizan en la membrana de la mayoría de neuronas, y los procesos extrínsecos, producidos por la creación de redes de estas neuronas. Las oscilaciones neuronales que se pueden registrar de forma no invasiva en seres humanos corresponden a las ondas electroencefalográficas (EEG). En este contexto, los experimentos del grupo de Petersen [69] arrojan luz sobre el origen de las oscilaciones del EEG que se recogen en el cuero cabelludo. Mediante el registro de la actividad de superficie, los potenciales de campo locales y la actividad simultánea de las membranas de varias neuronas del córtex somatosensorial en ratones (técnica del *patchclamp*), estos investigadores han demostrado que las ondas del EEG constituyen el reflejo de las oscilaciones presentes en las membranas neuronales. La sincronización perfecta de estos potenciales de membrana facilita en particular la grabación a distancia de estas oscilaciones por el EEG.

En 2016, los autores de este artículo presentaron una visión integrada basada en las oscilaciones neuronales del control que ejerce el cerebelo durante el aprendizaje [7]. Las oscilaciones presentes en la OI pueden considerarse como el punto de partida de esta visión integrada del papel que desempeñan las oscilaciones en el aprendizaje de las conductas motoras (Fig. 9). Las oscilaciones de la OI de 6 a 12 Hz surgen de las propiedades intrínsecas de estas neuronas acopladas electrónicamente [70]. Cuando la fase de despolarización de estas oscilaciones olivares excede un cierto umbral bajo el efecto de las corrientes sinápticas excitatorias, las neuronas de la OI producen series de potenciales de acción [71, 72]. El número de potenciales así producidos en sus axones (que forman las FT) depende de la amplitud y de la fase de las oscilaciones de la OI con respecto al tiempo de llegada de los impulsos excitatorios sinápticos [73]. Un mismo impulso que llegue a 6-12 Hz en la fase de hiperpolarización de la oscilación puede no dar potencial de acción alguno, mientras que

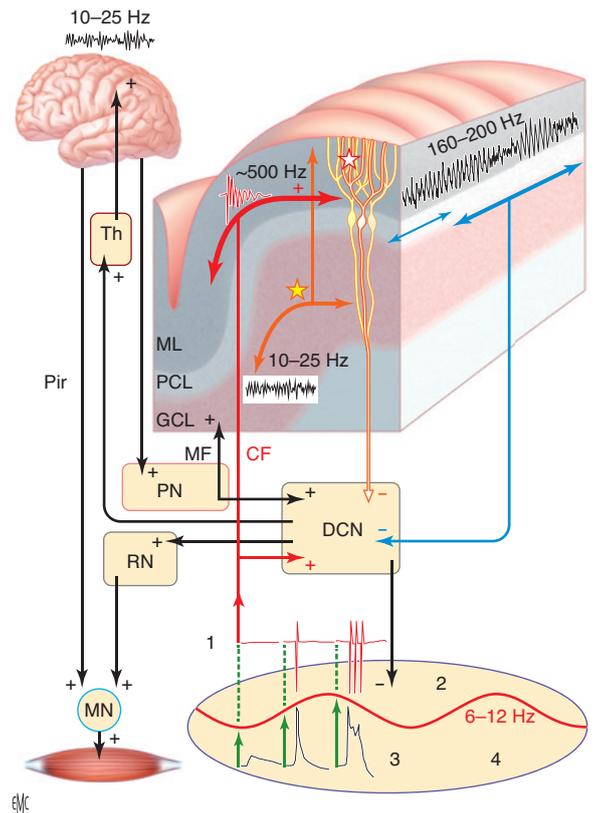


Figura 9. Representación esquemática de las relaciones oscilatorias entre el cerebelo y el córtex cerebral. 1. Axón; 2. oliv inferior; 3. soma; 4. oscilación por debajo del umbral; Pir: fascículo piramidal; Th: tálamo; PN: núcleos pontinos; MF: fibra musgosa; CF: fibra trepadora; DCN: núcleos profundos del cerebelo; RN: núcleo rojo; GCL: capa granular; PCL: capa de células de Purkinje; ML: capa molecular.

su eficacia es mayor cuanto más cerca llegue del vértice de la despolarización. Cuanto más se acerca a este vértice, mayor es el número de potenciales de acción en la tanda. Esta señal transportada por las FT se transmite a continuación a las neuronas del NPC y luego a las CP. Esta señal está en el origen de la producción por la CP de la EC, que lleva en su seno una frecuencia oscilatoria intrínseca superior a 500 Hz [74]. Dado que la EC desempeña un papel importante en la plasticidad cerebelosa, esta actividad de origen olivar también sincroniza las CP dentro de los módulos del cerebelo de orientación sagital. Por otra parte, en el cerebelo también se localiza una actividad oscilatoria de 10-25 Hz en la capa granular [75] y una oscilación de 160-200 Hz en la capa de las CP y en la capa molecular [31, 76, 77]. Cuando esta actividad de alta frecuencia es de alta amplitud, se acompaña de trastornos atáxicos y se extiende sincrónicamente a lo largo de las FP. Pase lo que pase, la actividad rítmica que se localiza en el córtex cerebeloso se transmite a las neuronas de los NPC así como, de vuelta, a las neuronas de la OI. Estas informaciones circulan en el bucle cerebelo-olivar no sólo durante las diversas fases del aprendizaje motor, sino muy probablemente también durante los diferentes estados cerebrales (reposo y actividades). A partir de este bucle cerebelo-olivar, estas informaciones oscilatorias se transmiten, a través del tálamo, hacia el córtex cerebral, donde se localizan las diferentes oscilaciones cerebrales (delta, theta, alfa, beta y gamma), características de los diferentes estados mentales del cerebro.

El grupo de los autores de este artículo aportó en 2016 un ejemplo concreto de la influencia del cerebelo sobre la actividad oscilatoria del córtex motor en seres humanos [78]. También ha demostrado en seres humanos la

implicación específica del cerebelo con ocasión del estudio de los ritmos cerebrales durante una tarea de atención visual en ingravidez. Los astronautas realizaron una tarea que simulaba la maniobra de acoplamiento de la nave Soyuz a la Estación Espacial Internacional (ISS) en el suelo, antes y después del vuelo pero sobre todo durante su estancia en la ISS. Al registrar la actividad EEG durante esta tarea, que requiere una atención y una habilidad motora particulares, fue posible demostrar la intervención específica del cerebelo cuando los astronautas realizan esta tarea sensoriomotor en ingravidez. El cerebelo actúa disminuyendo la potencia del ritmo alfa, que a menudo se interpreta como un ritmo de quietud sustentado por la sincronía de las neuronas inhibitorias del córtex cerebral [10]. Por lo tanto, el aprendizaje motor en ingravidez recluta al cerebelo para que pueda actuar como activador del córtex motor primario y hacerlo más atento a la realización de la tarea cuando el marco de referencia organizado alrededor de la gravedad terrestre se ve alterado por la ausencia de percepción de la gravedad.

■ Conclusión y perspectiva

Una visión coherente de la neurofisiología actual del movimiento y el aprendizaje motor pasa necesariamente por la visión integrada de un conjunto dinámico (que incluye las oscilaciones neuronales), que abarca numerosas áreas corticales que codifican funciones específicas y bucles recurrentes altamente dependientes de estructuras subcorticales. Mecanismos fundamentales entran en juego en cada nivel de organización; por ello, solamente una mayor comprensión de la neurofisiología integrada permitirá entender mejor las capacidades plásticas del movimiento en los seres humanos.



■ Bibliografía

- [1] Fiorito G, Scotto P. Observational learning in *Octopus vulgaris*. *Science* 1992;**256**:545–7.
- [2] Zarrella I, Ponte G, Baldascino E, Fiorito G. Learning and memory in *Octopus vulgaris*: a case of biological plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 2015;**35**:74–9.
- [3] Liu D, Todorov E. Evidence for the flexible sensorimotor strategies predicted by optimal feedback control. *J Neurosci* 2007;**27**:9354–68.
- [4] Cheron G. From biomechanics to sport psychology: the current oscillatory approach. *Front Psychol* 2015;**31**:1642.
- [5] Lisberger SG. The neural basis for learning of simple motor skills. *Science* 1988;**242**:728–35.
- [6] Cheron G. Effect of incisions in the brainstem commissural network on the short-term vestibulo-ocular adaptation of the cat. *J Vestib Res* 1990;**1**:223–39.
- [7] Cheron G, Márquez-Ruiz J, Dan B. Oscillations, timing, plasticity, and learning in the cerebellum. *Cerebellum* 2016;**15**:122–38.
- [8] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, Dimyan M, Cohen LG. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke* 2009;**40**:1764–71.
- [9] Yarrow K, Brown P, Krakauer JW. Inside the brain of an elite athlete: the neural processes that support high achievement in sports. *Nat Rev Neurosci* 2009;**10**:585–96.
- [10] Cheron G, Petit G, Cheron J, Leroy A, Cebolla A, Cevallos C, et al. Brain oscillations in sport: toward EEG biomarkers of performance. *Front Psychol* 2016;**26**:246.
- [11] Hebb DO. *The organization of behavior*. New York: John Wiley Sons; 1919.
- [12] Bliss TV, Lømo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973;**232**:331–56.
- [13] Ito M. *The cerebellum and neural control*. New York: Raven Press; 1984.
- [14] Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2001;**294**:1030–8.
- [15] O'Keefe J, Nadel L. *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press; 1978.
- [16] Rowland DC, Roudi Y, Moser MB, Moser EI. Ten years of grid cells. *Annu Rev Neurosci* 2016;**8**:19–40.
- [17] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 1993;**361**:31–9.
- [18] Nowak L, Bregestovski P, Ascher P, Herbet A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature* 1984;**307**:462–5.
- [19] Gu X, Zhou L, Lu W. An NMDA receptor-dependent mechanism underlies inhibitory synapse development. *Cell Rep* 2016;**14**:471–8.
- [20] Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982;**297**:681–3.
- [21] Morris RG, Anderson E, Lynch GS, Baudry M. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;**319**:774–6.
- [22] Espósito MS, Piatti VC, Laplagne DA, Morgenstern NA, Ferrari CC, Pitossi FJ, et al. Neuronal differentiation in the adult hippocampus recapitulates embryonic development. *J Neurosci* 2005;**25**:10074–86.
- [23] Tashiro A, Sandler VM, Toni N, Zhao C, Gage FH. NMDA-receptor-mediated, cell-specific integration of new neurons in adult dentate gyrus. *Nature* 2006;**442**:929–33.
- [24] Gonçalves JT, Schafer ST, Gage FH. Adult neurogenesis in the hippocampus: from stem cells to behavior. *Cell* 2016;**167**:897–914.
- [25] Filippi M, Ceccarelli A, Pagani E, Gatti R, Rossi A, Stefanelli L, et al. Motor learning in healthy humans is associated to gray matter changes: a tensor-based morphometry study. *PLoS One* 2010;**5**:e10198.
- [26] Eccles JC, Ito M, Szentágothai J. *The cerebellum as a neuronal machine*. New York: Springer-Verlag; 1967.
- [27] Ito M. The molecular organization of cerebellar long-term depression. *Nat Rev Neurosci* 2002;**3**:896–902.
- [28] Llinás RR. Inferior olive oscillation as the temporal basis for motricity and oscillatory reset as the basis for motor error correction. *Neuroscience* 2009;**162**:797–804.
- [29] Llinás RR. The olivo-cerebellar system: a key to understanding the functional significance of intrinsic oscillatory brain properties. *Front Neural Circ* 2014;**7**:96.
- [30] Voogd J, Ruigrok TJ. The organization of the corticonuclear and olivocerebellar climbing fiber projections to the rat cerebellar vermis: the congruence of projection zones and the zebrin pattern. *J Neurocytol* 2004;**33**:5–21.
- [31] Cheron G, Servais L, Dan B. Cerebellar network plasticity: from genes to fast oscillation. *Neuroscience* 2008;**53**:1–19.
- [32] Lev-Ram V, Wong ST, Storm DR, Tsien RY. A new form of cerebellar long-term potentiation is postsynaptic and depends on nitric oxide but not cAMP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;**99**:8389–93.
- [33] Lev-Ram V, Mehta SB, Kleinfeld D, Tsien RY. Reversing cerebellar long-term depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;**100**:15989–93.
- [34] Coesmans M, Weber JT, De Zeeuw CI, Hansel C. Bidirectional parallel fiber plasticity in the cerebellum under climbing fiber control. *Neuron* 2004;**44**:691–700.
- [35] Servais L, Hourez R, Bearzatto B, Gall D, Schiffmann SN, Cheron G. Purkinje cell dysfunction and alteration of long-term synaptic plasticity in fetal alcohol syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;**104**:9858–63.
- [36] Robinson DA. Adaptive gain control of vestibuloocular reflex by the cerebellum. *J Neurophysiol* 1976;**39**:954–69.
- [37] Cheron G, Escudero M, Godaux E. Discharge properties of brain stem neurons projecting to the flocculus in the alert cat. I. Medial vestibular nucleus. *J Neurophysiol* 1996;**76**:1759–74.
- [38] Escudero M, Cheron G, Godaux E. Discharge properties of brain stem neurons projecting to the flocculus in the alert cat. II. Prepositus hypoglossal nucleus. *J Neurophysiol* 1996;**76**:1775–85.

- [39] Cheron G, Saussez S, Gerrits N, Godaux E. Existence of horizontal eye-movement related burst-tonic neurones in the nucleus incertus projecting to the flocculus in the alert cat. *J Neurophysiol* 1995;**74**:1367–72.
- [40] Cheron G, Dufief MP, Gerrits N, Draye JP, Godaux E. Behavioural analysis of Purkinje cells output of the horizontal zone of the cat flocculus. *Prog Brain Res* 1997;**114**:367–76.
- [41] Kakei S, Hoffman DS, Strick PL. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 1999;**285**:2136–9.
- [42] Kakei S, Hoffman DS, Strick PL. Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat Neurosci* 2001;**4**:1020–5.
- [43] Rathelot JA, Strick PL. Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;**106**:918–23.
- [44] Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;**79**:1117–23.
- [45] Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, et al. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;**15**:305–24.
- [46] Haggard P. Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci* 2008;**9**:934–6.
- [47] Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 1991;**11**:3656–66.
- [48] Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008;**9**:856–69.
- [49] Georgopoulos AP. Higher order motor control. *Annu Rev Neurosci* 1991;**14**:361–77.
- [50] Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;**9**:357–81.
- [51] Hoshi E, Tremblay L, Féger J, Carras PL, Strick PL. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2005;**8**:1491–3.
- [52] Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;**107**:8452–6.
- [53] Caligiore D, Pezzulo G, Baldassarre G, Bostan AC, Strick PL, Doya K, et al. Consensus paper: towards a systems-level view of cerebellar function: the interplay between cerebellum, basal ganglia, and cortex. *Cerebellum* 2017;**16**:203–29.
- [54] Akkal D, Dum RP, Strick PL. Supplementary motor area and presupplementary motor area: targets of basal ganglia and cerebellar output. *J Neurosci* 2007;**27**:10659–73.
- [55] Shomrat T, Zarella I, Fiorito G, Hochner B. The octopus vertical lobe modulates short-term learning rate and uses LTP to acquire long-term memory. *Curr Biol* 2008;**18**:337–42.
- [56] Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L. Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 1996;**3**:131–41.
- [57] Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G. Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 2005;**308**:662–7.
- [58] Rozzi S, Calzavara R, Belmalih A, Borra E, Gregoriou GG, Matelli M, et al. Cortical connections of the inferior parietal cortical convexity of the macaque monkey. *Cereb Cortex* 2006;**16**:1389–417.
- [59] Rizzolatti G, Sinigaglia C. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci* 2010;**11**:264–74.
- [60] Umiltà MA, Escola L, Intskirveli I, Grammont F, Rochat M, Caruana F, et al. When pliers become fingers in the monkey motor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;**105**:2209–13.
- [61] Berthoz A. *Le sens du mouvement*. Paris: Odile Jacob; 1997.
- [62] Lisberger SG. Internal models of eye movement in the floccular complex of the monkey cerebellum. *Neuroscience* 2009;**162**:763–76.
- [63] Todorov E, Jordan MI. Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* 2002;**5**:1226–35.
- [64] Manto M, Godaux E, Jacqy J. Detection of silent cerebellar lesions by increasing the inertial load of the moving hand. *Ann Neurol* 1995;**37**:344–50.
- [65] Miall RC, Christensen LO, Cain O, Stanley J. Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum. *PLoS Biol* 2007;**5**:e316.
- [66] Ebner TJ, Pasalar S. Cerebellum predicts the future motor state. *Cerebellum* 2008;**7**:583–8.
- [67] Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004;**304**:1926–9.
- [68] Burgess N, Barry C, O'Keefe J. An oscillatory interference model of grid cell firing. *Hippocampus* 2007;**17**:801–12.
- [69] Poulet JF, Petersen CC. Internal brain state regulates membrane potential synchrony in barrel cortex of behaving mice. *Nature* 2008;**454**:881–5.
- [70] De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, Schonewille M, Witter L, Koekkoek SK. Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* 2011;**12**:327–44.
- [71] Chorev E, Yarom Y, Lampl I. Rhythmic episodes of subthreshold membrane potential oscillations in the rat inferior olive nuclei in vivo. *J Neurosci* 2007;**27**:5043–52.
- [72] De Gruijl JR, Bazzigaluppi P, de JeuMT, De Zeeuw CI. Climbing fiber burst size and olivary sub-threshold oscillations in a network setting. *PLoS Comput Biol* 2012;**8**:e1002814.
- [73] Mathy A, Ho SS, Davie JT, Duguid IC, Clark BA, Häusser M. Encoding of oscillations by axonal bursts in inferior olive neurons. *Neuron* 2009;**62**:388–99.
- [74] Maruta J, Hensbroek RA, Simpson JL. Intraburst and interburst signaling by climbing fibers. *J Neurosci* 2007;**27**:11263–70.
- [75] Courtemanche R, Chabaud P, Lamarre Y. Synchronization in primate cerebellar granule cell layer local field potentials: basic anisotropy and dynamic changes during active expectancy. *Front Cell Neurosci* 2009;**3**:6.
- [76] Cheron G, Gall D, Servais L, Dan B, Maex R, Schiffmann SN. Inactivation of calcium-binding protein genes induces 160 Hz oscillations in the cerebellar cortex of alert mice. *J Neurosci* 2004;**24**:434–41.
- [77] Traub RD, Whittington MA. *Cortical oscillations in health and disease*. New York: Oxford University Press; 2010.
- [78] Cebolla AM, Petieau M, Dan B, Balazs L, McIntyre J, Cheron G. Cerebellar contribution to visuo-attentional alpha rhythm: insights from weightlessness. *Sci Rep* 2016;**6**:37824.

G. Chéron (gcheron@ulb.ac.be).

Laboratoire de neurophysiologie et de biomécanique du mouvement, Faculté des sciences de la motricité, Université libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, CP640, B-1070 Bruxelles, Belgique.

Cualquier referencia a este artículo debe incluir la mención del artículo: Chéron G. Neurofisiología del movimiento. Oscilaciones neuronales y aprendizaje motor. EMC - Kinesiterapia - Medicina física 2018;39(2):1-11 [Artículo E – 26-007-B-60].

Disponibles en www.em-consulte.com/es



Algoritmos



Ilustraciones complementarias



Videos/ Animaciones



Aspectos legales



Información al paciente



Informaciones complementarias



Auto-evaluación



Caso clínico