

PLUTARCO NARANJO

# LA SINAPSIS

Separata de "Archivos de Criminología, Neuro-Psiquiatría y  
Disciplinas Conexas". Enero - Marzo de 1962.  
Vol. X. Nº 37



EDITORIAL CASA DE LA CULTURA ECUATORIANA

QUITO - 1962

# LA SINAPSIS

PLUTARCO NARANJO

Departamento de Farmacología  
Universidad Central, Quito.

En apasionada polémica con los grandes histólogos de la época, Cajal (1,2) (1899), sostuvo que el tejido nervioso no constituye un sincicio reticular, antes bien, que cada neurona es una unidad anatómica y fisiológica independiente. Por lo mismo, la continuidad en la conducción nerviosa no se debería a continuidad anatómica entre neuronas vecinas.

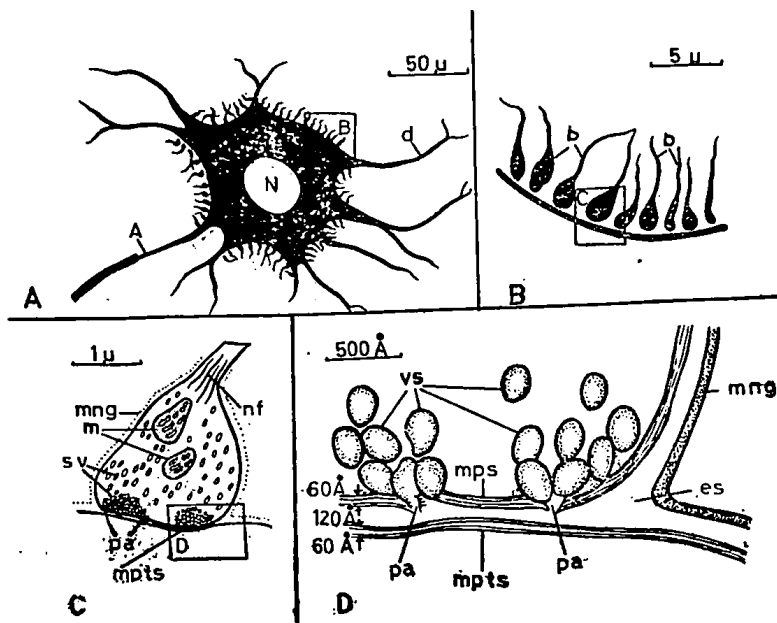
Actualmente, este concepto es aceptado de modo universal.

Al margen de esta polémica, Sherrington (3) (1897) propuso denominar **sinapsis** a los puntos de "contacto" entre dos neuronas, es decir a los sitios donde se establece la "continuidad" funcional del sistema, ésto es, los puntos a través de los cuales se transmite el impulso nervioso.

Desde entonces la sinapsis ha sido motivo predilecto de estudio y experimentación y aunque los conocimientos actuales están lejos de ser completos, se podrían llenar volúmenes con cuanto se ha descubierto sobre estructura, fisiología y bioquímica de la sinapsis (4-6).

## I. ESTRUCTURA

a) **Las membranas y el intersticio sináptico.** — Hay dos membranas delimitantes de la sinapsis: la llamada **membrana presináptica (MPS)** que corresponde a la membrana de los organillos ter-



**Figura 1.**—Esquema de la estructura de una sinapsis axo-somática.

**A**, motoneurona con: N, núcleo; A, axón y d, dentritas. Se ven numerosos botones terminales junto a la membrana de la neurona.

**B**, corresponde a la sección que está dentro de un marco, de la figura A, aumentada 10 veces, b, ramas terminales del axón y c, botones terminales.

**C**, corresponde al segmento de la figura B que está dentro de un marco, la cual ha sido aumentada 6 veces. Es un esquema de un botón terminal, dentro del cual se observan varias neurofibrillas (nf), 2 mitocondrias (m) y numerosas vesículas sinápticas (sv). Rodeando al botón terminal (representado por puntos) la membrana de la neuroglía (mng).

**D**, este segmento corresponde al que se encuentra la figura C, dentro de un marco y ha sido agrandado 20 veces. Es un esquema del espacio o intersticio sináptico (es), en donde se destacan dos puntos activos (pa), las vesículas sinápticas abriéndose en los puntos activos y las membranas: presináptica (mps) y postsináptica (mpts). El espesor del espacio sináptico y las membranas se expresa en Amstrongs (A°), (tomado de De Robertis, 6).

minales del axón y la **membrana postsináptica (MPtS)** o **membrana subsináptica**, como la llama Eccles, (5) que corresponde a las membranas de las dendritas o del propio soma de la neurona. Cada una de estas membranas tiene un espesor de 50 A° a 60 A° (fig. 1, D). En algunas sinapsis se han encontrado membranas de hasta A° de espesor (7). Entre las dos membranas queda un espacio que ha sido denominado por los distintos autores: **espacio o intervalo sináptico, grieta o brecha sináptica, intersticio sináptico, etc.** La anchura de este intersticio es variable, entre 100 y 200 A°, generalmente mayor en los llamados “**puntos activos**” (8) y menor en el resto de la sinapsis.

b) **Los botones terminales.** — Los organillos terminales del axón tienen aspecto globuloso y, según los autores, (4-5) han sido denominados **botones, bulbos o corpúsculos terminales**. Tienen un diámetro que oscila entre 1 a 3 mcr. y en su interior se encuentran numerosos gránulos de densidad electrónica mayor que el resto del botón. Estos corpúsculos fueron descubiertos en 1953, por De Robertis y Bennett, (9) quienes les denominaron “**vesículas sinápticas**”. Las vesículas tienen una membrana delimitante relativamente gruesa, de 40 a 50 A° y un diámetro de 200 a 400 A°, aunque algunos pueden llegar hasta 700 A°. Hacia el extremo proximal del botón se encuentran 2 o más mitocondrias que alcanzan tamaños de hasta 0.3 mcr. de diámetro y en esa misma región pueden observarse las terminaciones de las neurofibrillas. La distribución de las vesículas sinápticas no es igual en todo el botón terminal, tienden a acumularse en 2 o más zonas de la membrana presináptica alcanzando un espesor de 150 a 200 milimicras de espesor. Estas zonas han sido denominadas “**puntos activos**” (fig. 1 C y D y fig. 2), aunque quizá sería más propio hablar de zonas o regiones activas de la sinapsis. Con gran aumento ha sido posible observar que estas vesículas sinápticas se abren en la membrana presináptica y vacían su contenido en el intersticio sináptico (fig. 1 D).

La presencia de las mitocondrias y esgotoplasma en los boto-

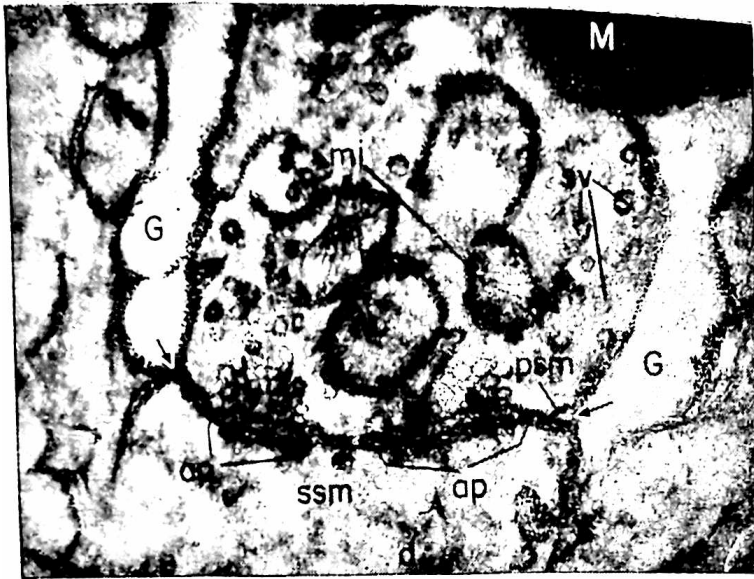


Figura 2.—Microfotografía electrónica de una sinapsis axo-dendrítica. Sinapsis del bulbo olfatorio. Las flechas indican el intersticio sináptico. El botón terminal está rodeado por neuroglías (G) y en la parte superior puede observarse una porción terminal de la vaina mielínica (M). mi, mitocondrias; sv, vesículas sinápticas; ap, puntos activos; psm, membrana presináptica; ssm, membrana subsináptica o postsináptica; d, dendrita. (Tomado de De Robertis, 6).

nes terminales ha sido motivo de especulación y es, seguramente, indicio de que el botón terminal constituye una región de gran actividad química. Es sabido que la llegada del impulso nervioso produce la liberación de acetilcolina, que actúa como mediador químico a través de la sinapsis. Diferentes investigaciones neurofisiológicas permiten considerar que las vesículas sinápticas están llenas de acetilcolina. Esas mismas investigaciones revelan además que cuando se estimula eléctricamente el axón las vesículas tienden a movilizarse hacia los puntos activos, en donde se desintegran. (6)

c) **Clasificación de las sinapsis.** — De acuerdo a los elementos que participan en las sinapsis éstas se dividen en: axo-dendríticas y axo-somáticas.

**Sinapsis axo-dendrítica**, se denomina a aquella formada por los botones terminales de un axón y las dendritas de la siguiente neurona, como las que se encuentran en las capas superficiales de la corteza cerebral, especialmente en la molecular (capa I).

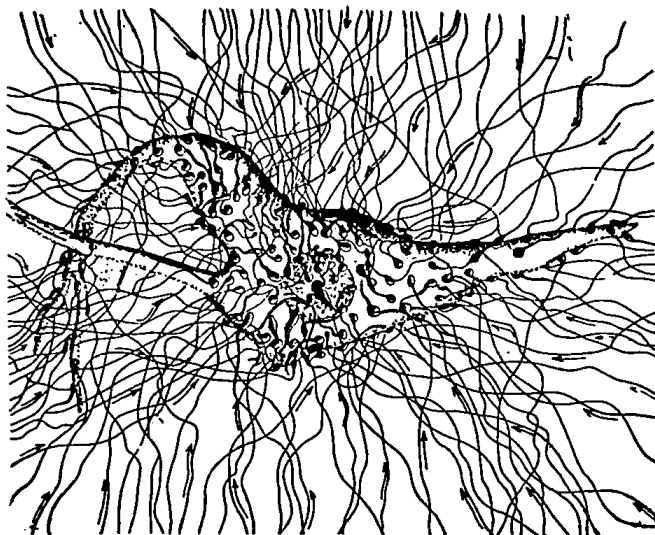
**Sinapsis axo-somática**, es la que se establece entre los botones terminales del axón y la superficie del cuerpo celular o soma de la siguiente neurona (fig. 1 A y B). Este tipo de sinapsis es el más frecuente, se lo halla en: las capas profundas de la corteza cerebral, en la médula y tallo cerebral, en los ganglios vegetativos, etc.

También se ha descrito la sinapsis axo-axónica, (10) pero este hallazgo requiere confirmación.

La **unión mioneural**, es decir la zona de contacto de las terminaciones del axón y la placa motriz de la fibra muscular estriada, tanto desde el punto de vista morfológico como del funcional tiene el valor de una sinapsis y la membrana de la placa motriz o placa terminal se comporta como membrana postsináptica.

Tomando en consideración la magnitud de separación de las dos membranas, de Castro (4) ha propuesto dividir las sinapsis en: a) **directas o inmediatas**, en las cuales como en la capa molecular del cerebro, la separación entre las dos membranas es tan pequeña que sólo puede observárselas al microscopio electrónico; b) **indirectas o mediatas**, que serían la variedad más común de sinapsis, incluyendo aquellas de los ganglios vegetativos, en las cuales la separación es mayor y es observable con el microscopio común, y, c) **a distancia**, en las cuales la separación es aún más grande.

Según se desprende de varios estudios, (11-14) en las sinapsis a nivel de las neuronas motoras de la médula espinal, los orgánulos terminales del axón aparecen como incrustados en el soma de la motoneurona (fig 3), no obstante, el microscopio electrónico pone de manifiesto la existencia de una cierta separación entre los dos elementos anatómicos constituyentes de la sinapsis



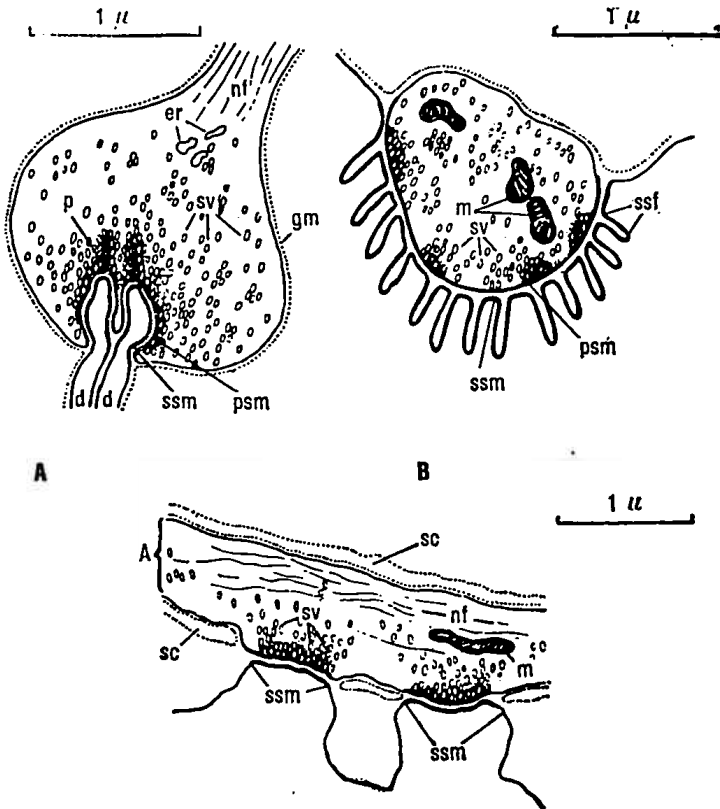
**Figura 3.—Motoneurona y botones terminales.**

El esquema representa el soma de una motoneurona, la primera porción del axón (hacia la izquierda) y las dendritas. Puede observarse numerosas terminaciones axonales confluyendo sobre el soma de la motoneurona, el cual aparece recubierto, en su mayor parte, por los botones terminales. (Tomado de Katz, 61).

d) **Tipos morfológicos de sinapsis.** — De acuerdo a cómo se adosan mutuamente las dos superficies sinápticas, éstas podrían dividirse en:

1.—**De superficie plana.** El tipo más frecuente de sinapsis es el superficies o membranas planas, como la que se ha representado en la fig. 1 C y D. Tanto la membrana presináptica como la post-sináptica se disponen en el mismo plano y son de aspecto liso.

2.—**De superficie invaginada.** En este tipo de sinapsis, la o las dendritas penetran profundamente en el botón terminal, gracias a la invaginación de la membrana presináptica (fig. 4 A), la cual puede formar inclusive un apéndice ciego. Este tipo de sinapsis



**Figura 4.—Esquema de varios tipos de sinapsis.**

**A**, sinapsis de superficie invaginada. Corresponde a una sinapsis entre un bastoncillo y una célula bipolar.

**B**, sinapsis de superficie replegada. El esquema corresponde a una unión mioneural. Se indican diversos puntos activos de la membrana presináptica. La característica esencial de esta sinapsis lo constituyen los numerosos pliegues postsinápticos.

**C**, sinapsis lateral entre un axón (A) y una placa del órgano eléctrico del anguila. Se observan dos puntos activos.

d, dendrita; er, ergastoplasma o retículo endoplásmico; gm, membrana de la neuroglía; m, mitocondria; nf, neurofibrillas; p, apéndice ciego de la membrana presináptica; psm, membrana presináptica; sc, célula de Schwann; ssm, membrana subsináptica o postsináptica; sv vesículas sinápticas.

(Esquema original de Luft, citado por De Robertis, 6).



se ha descrito, por ejemplo, en la retina entre los conos y bastoncitos y las células bipolares.

3.—**De superficie replegada.** El botón terminal se halla alojado en un surco formado por la membrana postináptica replegada, lo que Couteaux denominó “aparato subneuronal”. A este tipo de sinapsis corresponde la unión mioneuronal (fig. 4 B).

4.—**Sinapsis lateral.** Aunque también de superficies planas esta sinapsis tiene la particularidad de que la membrana presináptica está constituida por porciones de la membrana del propio axón (fig. 4 C), resultando la sinapsis lateral. Este tipo se encuentra en el sistema nervioso central y en los órganos eléctricos de algunos peces.

e) **Tipos funcionales de sinapsis.**—Desde el punto de vista funcional, podrían distinguirse, en una misma neurona, dos tipos de sinapsis: uno, que transmite **impulsos “excitatorios”** y otro, **impulsos “inhibidores”**. No se conoce aún qué proporción de la superficie sináptica corresponde a cada tipo ni si existe una distribución topográfica específica. Tampoco se conoce cuáles neuronas poseen ambos tipos de sinapsis. Se ha descubierto que las motoneuronas medulares están provistas de este doble mecanismo sináptico (5) y probablemente lo poseen también ciertas neuronas corticales y de la sustancia reticular.

A través del primer tipo de sinapsis se transmiten impulsos que se propagan a lo largo del nuevo axón y así sucesivamente. A través, del otro tipo de sinapsis, en cambio, llegan a la membrana postsináptica impulsos inhibidores que pueden anular la propagación de los impulsos excitatorios. En la médula espinal se ha descubierto una neurona especial, a la que se ha denominado célula de Renshaw, (15) que transmite a la motoneurona impulsos inhibitorios y por consiguiente regula la función motora de esta neurona.

De todos modos, como ha sido demostrado por Lorente de No (16) y Lloyd, (17) la superficie de la neurona no es funcionalmente homogénea, considerándose, además, que la “colina” de origen del

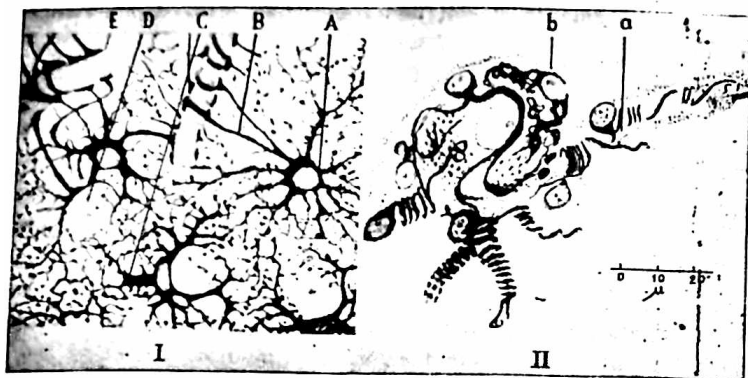
axón y el segmento inicial de éste, tienen otras características funcionales.

f) **Extensión de la superficie sináptica.** — De Robertis y Bennett (9) estiman que hasta un 70% de la superficie del cuerpo celular se encuentra cubierta por los botones terminales (fig. 3) y, consiguientemente, la continuidad funcional de las neuronas no se restringe a un punto o a una sinapsis, por el contrario corresponde a una extensa superficie de relación. También las dendritas reciben botones terminales, aunque en número decreciente a partir de la base (18, 19). Desde luego mientras más alejadas estén las sinapsis de la base de la dendrita, probablemente serían menos efectivas en la “conducción” del impulso.

La distribución de los botones terminales no es uniforme sobre toda la superficie celular. El número de botones disminuye hacia la región de origen del axón.

Los numerosos botones terminales que confluyen sobre una neurona no provienen de un sólo axón sino de varios; a su vez, si ésta es una neurona internuncial, gracias a las varias ramas de su axón inerva varias otras neuronas. Desde este punto de vista, la “continuidad funcional” no se realiza a través de un simple sistema lineal sino más bien a través de un sistema “reticular”.

g) **Neuroglia y sinapsis.** — Clásicamente se han considerado sólo dos elementos anatómicos como los constitutivos de la sinapsis: la membrana presináptica (botón terminal) y la membrana postsináptica (superficie del soma o de la dendrita). De Castro, (4) ha sugerido que un tercer elemento, la **neuroglia**, debe ser considerada como otro elemento esencial. Entre las dos membranas sinápticas estaría interpuesta la neuroglia. Especialmente en los ganglios vegetativos, según dicho autor, serían escasos los botones terminales; la mayoría de las ramas terminales del axón no se hallarían coronadas por el “botón”, sino que se entrelazarían constituyendo un retículo o nido pericelular (fig. 5), el cual fue ya descrito por otros autores. Entre este retículo terminal y membrana postsináptica se interpondría el “velo” glial. Las termi-



**Figura 5.—Sinapsis y neuroglías.**

En I, neuroglías de la capa de células piramidales de la corteza motora. A, soma de un astrocito común; B, varios pies vasculares que se insertan en un capilar; C, oligodendrocito satélite de una célula piramidal; D, soma de una neurona piramidal envuelta en las prolongaciones gliales.

(Original de Cajal, modificado por De Castro, 4).

En II, neuroglías de un ganglio simpático. a, glía peridendrítica; b, glía perisomática. (Original de Río Hortega, en De Castro, 4).

naciones presinápticas serían también capaces de penetrar en el citoplasma de la neuroglía en donde formarían una red perinuclear. Cada neurona estaría acompañada de un astrocito satélite y varios oligodendrocitos (fig. 5, I), los cuales mediante sus prolongaciones constituirían una tupida red, el “velo” glial, que materialmente envuelve a la neurona y sus dendritas. La glia constituiría por consiguiente el “medio ambiente” de la neurona y jugaría un papel importante en la transmisión sináptica.

Las observaciones de De Castro no han sido confirmadas. Por el contrario, las investigaciones realizadas con el microscopio electrónico (6, 9, 20) parecen demostrar que en el intersticio sináptico no hay tal interposición de la neuroglía. En cambio, la idea de una activa participación de la glia en la transmisión neurohumoral de la sinapsis, gana cada día más adeptos. (21, 22) Su abundancia, su distribución en torno a la neurona, en riqueza en mito-

condrias y, entre otras enzimas, en pseudocolinesterasa, todo hace pensar que la glia debe desempeñar un importante papel fisiológico.

Hydén, (23) por ejemplo considera que neurona y neuroglía constituyen una unidad funcional y que la llamada "barrera hemoencefálica", que hasta hoy ha tenido el valor sólo de un concepto fisiológico y farmacodinámico, tendría un asiento anatómico: la neuroglía, ya que según las investigaciones de Hydén y otros autores, los metabolitos no pasarían directamente del torrente sanguíneo a la neurona y viceversa, sino a través de la neuroglía. Wilson y Brodie, (23 a) han encontrado, en experiencias fisiológicas, que ni en la adenohipófisis ni en la neurohipófisis como tampoco en el área postrema existe la "barrera hemoencefálica. Sería interesante se investigara si en dichas regiones no existen neuroglías.

Por otra parte, Eccles (5) y otros han postulado la existencia de una "barrera antidifusional" en torno al intersticio sináptico. Efectivamente, Fatt (24) y Ogston, (25) calculan que si el mediador químico difundiera libremente también hacia afuera de la región sináptica y el coeficiente de difusión fuera igual al de la acetilcolina, la concentración del mediador en el intersticio sináptico caería a un nivel bajísimo dentro del primer milisegundo después de su liberación. Es sabido, en cambio, que la duración efectiva de la acción del mediador químico, para varios tipos de sinapsis, es de 10 a 20 msec o más, lo cual indica que hay un mecanismo que impide la difusión de la acetilcolina afuera de la sinapsis.

Al microscopio electrónico (fig. 1 C y D y fig. 2) se observa que limitando periféricamente a la sinapsis se encuentra la neuroglía. Es muy probable, tanto por este hecho anatómico, cuanto por el contenido de pseudocolinesterasa, que la "barrera antidifusional", esté constituida por la neuroglía y que por consiguiente haya que considerar a esta célula como el tercer componente esencial de toda sinapsis.

## II LA TRANSMISION SINAPTICA

Tan apasionada como la discusión sobre la unidad anatómico-funcional de la neurona ha sido la referente al mecanismo de transmisión del impulso nervioso a través de la sinapsis. Dos teorías se han disputado la explicación del fenómeno: la **teoría física**, (26) o de la transmisión eléctrica, según la cual el potencial de acción se continuaría directamente desde la membrana presináptica hacia la postsináptica, y la **teoría química**, según la cual el impulso nervioso produciría, a nivel de la membrana presináptica la liberación de una sustancia: el **mediador químico** o **transmisor químico** o **transmisor sináptico**, el cual actuando sobre la membrana postsináptica originaría, en último término, un nuevo potencial, el postsináptico.

a) **La transmisión neurohumoral.**—Du Bois-Raymond (1875) (27), fue el primero en sospechar que alguna sustancia química interviene en la transmisión del impulso en la unión mioneural. Pero fueron especialmente los descubrimientos de Elliot, Loewi y Dale (28) los que sentaron una sólida base experimental en favor de esta teoría. En estos últimos años y gracias al empleo de más delicadas técnicas de investigación, como el registro gráfico simultáneo de potenciales de las membranas pre y postinápticas, el estudio de potenciales intracelulares mediante microelectrodos, etc. parece que se ha llegado a una conclusión definitiva la transmisión sináptica es de naturaleza química, más aún, como han demostrado Grundfest (29) y Purpura, (20) sería obligatoria y exclusivamente química. Las pruebas parecen ser tan fehacientes que, inclusive autores que favorecían la teoría física, (3), actualmente aceptan ya que la transmisión sináptica es exclusivamente química (5).

Entre los numerosos hechos que prueban la naturaleza química o neurohumoral de la transmisión sináptica y mioneural citaremos sólo: a), aún en los casos en los que el espacio sináptico es mínimo, el potencial postsináptico (PPS) comienza con gran retraso, es decir cuando el potencial presináptico, prácticamente ha

desaparecido (32), b), las membranas postsinápticas al igual que la de la placa motriz, son eléctricamente inexcitables (29, 33, 34), c), en cambio, son excitadas por sustancias químicas, especialmente por la acetilcolina y, d), se ha comprobado que durante la transmisión sináptica por lo menos en ciertas sinapsis de fácil estudio, se libera, efectivamente la acetilcolina.

**b) Papel de las vesículas sinápticas.** — Las pruebas existentes hasta ahora llevan a pensar que las vesículas sinápticas están llenas de acetilcolina. La acetilcolina, por lo menos en parte, parece que se sintetiza muy lejos de las terminaciones nerviosas (5, 6), en el propio soma celular, desde donde se moviliza a lo largo de las neurofibrillas canaliculares del axón. Cuando se seccionan fibras nerviosas se ha encontrado que en el cabo proximal se acumula cierta cantidad de acetilcolina. Se han realizado otras experiencias que, en cambio, llevan a la deducción de que parte de la acetilcolina se sintetiza en los propios botones terminales. Las vesículas sinápticas se forman en los propios botones terminales y se movilizan hacia la membrana presináptica particularmente hacia los puntos activos. La movilización de vesículas hacia los puntos activos puede acelerarse mediante estimulación del respectivo axón. De Robertis, (6) por ejemplo, ha encontrado, en terminaciones nerviosas del esplácnico, al rededor de 90 vesículas por  $\text{mcr}^3$  de terminación sináptica, cifra que se elevó, en promedio, a 120 después de estimular al nervio, a razón de 100 estímulos por segundo, durante 10 minutos. Desde luego si la frecuencia de la estimulación aumenta, puede disminuir el número de vesículas, en razón de que la velocidad de formación de nuevas vesículas es inferior a la frecuencia de los estímulos. Efectivamente el mismo autor ha encontrado que si la frecuencia sube a 400/seg. el número de vesículas por  $\text{mcr}^3$  de terminación sináptica baja a 30 o menos.

No solamente varía, según el estado funcional, el número y ubicación de las vesículas sinápticas sino también su tamaño. Durante la estimulación puede aumentar el diámetro de las vesículas.

las y disminuir durante el reposo prolongado. Este fenómeno es fácilmente demostrable en las sinapsis de los conos y bastoncillos de la retina (6). En animales expuestos a la luz diurna el diámetro de las vesículas es aproximadamente de 400 A<sup>o</sup>, en tanto que si se le somete a la obscuridad durante varios días, sucesivamente las vesículas disminuyen de tamaño hasta 200 A<sup>o</sup> o menos.

c) **La liberación de acetilcolina.**—Según se deduce de las observaciones al microscopio electrónico, las vesículas sinápticas se abren en la MPS y se produce la eyección de acetilcolina “libre” (35). Esta liberación de acetilcolina hacia el intersticio sináptico, si la estimulación es muy frecuente, puede también disminuir hasta un nivel mínimo. Según las investigaciones efectuadas por Perry (36) y otros autores, en ganglios simpáticos se ha encontrado que la primera estimulación de las fibras presinápticas produce una liberación de acetilcolina de  $10^{-10}$  gm/estimulación, pero esta cantidad declina rápidamente mientras mayor es la frecuencia de estimulación. Después de 30 minutos de estimulación, la liberación de acetilcolina llega a un nivel mínimo constante de aproximadamente  $4 \times 10^{-9}$  gm/minuto. En esta fase la liberación de acetilcolina es igual cualquiera que sea la frecuencia de estimulación, hecho que ha sido considerado como prueba indirecta de que ésta sería la velocidad de resíntesis de la acetilcolina y de formación de las correspondientes vesículas. Si se deja en reposo durante 10 minutos un nuevo estímulo es capaz de producir una alta liberación de acetilcolina semejante a la estimulación inicial. Estas y otras experiencias (5) llevan a pensar, en primer lugar, que una alta proporción de acetilcolina existente en un ganglio, se encuentra en un estado químico que no le permite ser liberada hacia el intersticio sináptico por impulsos pregangliónicos. Esta forma ligada o conjugada de acetilcolina se convierte lentamente, a razón de  $4 \times 10^{-9}$  gm/minuto en acetilcolina “apta” para su liberación. Pero además de este sistema lento de abastecimiento de acetilcolina, habría un ciclo rápido de re-síntesis. La colina que resulta de la hidrólisis de la acetilcolina, a nivel de intersticio si-

náptico, serviría de materia prima para que en el botón terminal se re-sintetice aquel tipo de acetilcolina "apta" para la liberación, que volvería en corto tiempo al espacio sináptico.

La acetilcolina que se libera, se difunde a través del intersticio sináptico, parte de las moléculas alcanzan los receptores químicos de la membrana postsináptica y gracias al mecanismo iónico que entra en juego, producen la despolarización de esta porción de membrana. Luego es hidrolizada gracias a la acción de la colinesterasa, la cual aunque se encuentra en toda la sinapsis es particularmente abundante a nivel de la membrana postsináptica. El resto de acetilcolina se inactiva antes de alcanzar los receptores postsinápticos.

d) **La liberación cuántica de acetilcolina.**—Se ha descubierto que en la placa motriz se producen espontánea y constantemente muy pequeños potenciales, los llamados **micropotenciales de la placa terminal** (37). Por lo menos a nivel de esta sinapsis parece que hay una eyección de cantidades de acetilcolina, aunque pequeñas, suficientes para generar los potenciales en miniatura. Cada eyección equivaldría a varios miles de moléculas de acetilcolina. Algunos autores han denominado a este fenómeno el de **eyección o liberación cuántica de acetilcolina**. Al abrirse o "reventarse" una vesícula sináptica libera, simultáneamente muchas moléculas de acetilcolina. La cantidad mínima capaz de producir el micropotencial, sería pues el "cuanto" de acetilcolina. Un potencial presináptico produce una eyección acetilcolínica sincrónica de muchos "cuantos" y el potencial que se genera (PPS) es aproximadamente 100 veces mayor que el potencial en miniatura. Los potenciales en miniatura no se han observado aún en otras MPtS o porque realmente no se producen o porque son tan pequeños que la técnica actual no permite reconocerlos.

La simultánea y explosiva liberación de acetilcolina que se produce al llegar al estímulo presináptico puede producirse también por efecto de otros factores que ocasionan despolarización de la membrana presináptica, como por ejemplo, aumento de la concen-



tración externa del  $K^+$ . La normal liberación de acetilcolina requiere, además, de una concentración óptima de  $Ca^{++}$  (10 mM a 20mM), en el espacio sináptico. La disminución o ausencia de  $Ca^{++}$  puede bloquear la transmisión sináptica. El  $Mg^{++}$  antagoniza la acción facilitadora de la liberación de acetilcolina que ejerce el ión calcio. La liberación del mediador químico, ya sea por un impulso nervioso o por aumento de  $K^+$  es independiente de la concentración externa del  $Na^+$ . La frecuencia de los micropotenciales de la placa motriz no se modifica por variaciones ni del  $Ca^{++}$  ni del  $Mg^+$ , es decir que estos iones no modifican la eyección cuántica, espontánea de acetolcolina, pero contribuyen a regular la liberación por despolarización de la membrana presináptica. Aunque el papel que juegan los iones en la transmisión sináptica se ha estudiado en la unión mioneural, parece que algo semejante sucede en los ganglios neurovegetativos y probablemente a nivel de las sinapsis centrales.

### III.—LA ELECTROGENESIS POSTSINAPTICA

a) **La membrana postsináptica.**—Gracias a la implantación de electrodos intracelulares ha sido posible determinar el potencial de reposo de la membrana postsináptica (MPtS) y estudiar algunas de sus propiedades. El potencial interno (en relación a un electrodo indiferente) varía entre 60 y 80 mV, en las motoneuronas de la médula espinal (38-40), 70 mV en neuronas de ganglios simpáticos (41); habiéndose encontrado (40) que para un mismo tipo de neurona, el potencial es igual en la membrana del cuerpo celular y en la del axón. Desde luego, en otras propiedades, las dos membranas difieren considerablemente. Así, por ejemplo, en cuanto a la resistencia eléctrica, mientras en el axón, en el inter-nudo es de un alto valor y muy bajo en el nudo de Ranvier; en la membrana postsináptica, la resistencia sería aproximadamente homogénea en toda su extensión, con un valor promedio, de 400

Ohms/cm<sup>2</sup>, para las motoneuronas (38), valor que estaría más próximo al del nudo de Ranvier (10 a 100 Ohms<sup>2</sup>) que al de los internudos. La capacidad eléctrica difiere, asimismo, de los valores del axón, como puede verse a continuación:

MPtS de motoneurona de mamífero =  $3 \times 10^{-6}$  F/cm<sup>2</sup> a  $6 \times 10^{-6}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Eccles), (5).

MPtS de motoneurona de sapo =  $1,75 \times 10^{-5}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Araki), (42).

MPtS de neurona gigante de ganglio simpático de *Aplysia* =  $3 \times 10^{-6}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Tauc), (43).

Capa de mielina de sapo (internudo) =  $2 \times 10^{-9}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Huxley y Stämpfli), (44).

Nudo de Ranvier =  $10^{-5}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Tasaki), (45).

Axón gigante de *Loligo* (no mielínico) =  $10^{-6}$  F/cm<sup>2</sup> (calculado por Hodgkin), (46).

Según estos datos, también en cuanto a capacidad eléctrica la MPtS se parece más a la membrana del nudo de Ranvier y de los axones gigantes de *Loligo*, que a la porción mielínica del axón.

Una característica importante y probablemente ligada al modo especial de electrogénesis postsináptica, es que la resistencia de la MPtS es igual tanto para corrientes despolarizantes como para las hiperpolarizantes (38), mientras que en el axón tanto de mamíferos como de animales inferiores (axones gigantes) (47, 48), la resistencia de la membrana es mucho menor para la corriente despolarizante.

Al igual que lo que sucede con el potencial de reposo del axón, el potencial de la membrana postsináptica se modifica correlativamente a las variaciones iónicas internas o externas. Así por ejemplo (38), si electroforéticamente se disminuye la concentración interna de K<sup>+</sup>, el potencial de reposo de la membrana postsináptica disminuye hasta en unos 30 mV, si por el contrario, se aumenta la concentración de Cl<sup>-</sup>, el potencial también disminuye pero sólo 10 mV y vuelve al valor inicial en 2 a 3 minutos.

La composición iónica por fuera de las membranas, es decir

de la brecha sináptica es similar a la de los fluidos extracelulares; según Coombs y col. (49), la concentración es:  $K^+ = 5.5$ ;  $Na^+ = 150$  y  $Cl^- = 125$  mEq/L, pero la resistencia eléctrica, aproximadamente 100 Ohms/cm, es muy superior a la calculada para una simple solución electrolítica, lo que indicaría que este fluido tiene proteínas, una de las cuales podría ser la misma colinesterasa.

La composición iónica interna de la neurona es distinta. Se calcula (5, 49), que la concentración de  $K^+$  es igual a 150 mEq/L, mientras que el  $Na^+$  sería, aproximadamente 15 y del  $Cl^-$ , 9). La resistencia eléctrica es algo superior a la del medio externo.

b) **El proceso electrogenético.**—El proceso de generación del potencial de acción, es decir del potencial en espiga, aunque mejor conocido, no es el único que se opera en la neuroma. Existen diferentes tipos de electrogénesis en diferentes clases de membranas y en las diferentes especies animales y vegetales. En los maríferos podrían considerarse dos tipos fundamentales de electrogénesis: a) el de potencial de acción, producido en forma “explosiva”, cuyos caracteres no dependen de los parámetros de estimulación (a condición de que sea por lo menos de valor umbral) y cuya conducción es sin decremento; y b) **el del potencial postsináptico (PPS)**, en cuya categoría habría que incluir al potencial de la placa motriz, de generación más lenta, de intensidad proporcional al estímulo y de propagación “decremental”, es decir con potencial que decrece en forma exponencial (Fig. 6 A).

El potencial postsináptico puede ser de naturaleza “excitatoria” o “inhibitoria”. Aunque hay ciertos hechos en común como: producirse por mediación química y no por estimulación eléctrica de la membrana, propagarse con decremento, etc., hay diferencias no sólo cuantitativas sino cualitativas entre los dos tipos de potenciales, más aún hay una diferencia diametralmente opuesta en cuanto al efecto final: el potencial “excitatorio” conduce a la producción del potencial en espiga (potencial de acción), el “inhibitorio” puede impedir la producción del potencial de acción.

1.—**El potencial postsináptico excitatorio (PPSE).**—Los caracte-

teres del PPSE han sido estudiados especialmente en motoneuronas medulares (39) y las neuronas del ganglio simpático cervical anterior (41), mediante la técnica del registro oscilográfico del potencial intracelular.

En el caso de las motoneuronas, al estimular el nervio sensitivo o la raíz posterior del respectivo plano topográfico, en circuitos monosinápticos, el PPS se inicia aproximadamente 0,5 mseg después de que el estímulo alcanza los botones terminales (retardo sináptico), alcanza su máximo valor (pico) en 1 a 1,5 mseg y luego decrece exponencialmente, en 10 o más segundos, según la potencia alcanzada. Luego se inicia una larga fase de moderada hiperpolarización que puede durar hasta 100 mseg (Fig. 6 A).

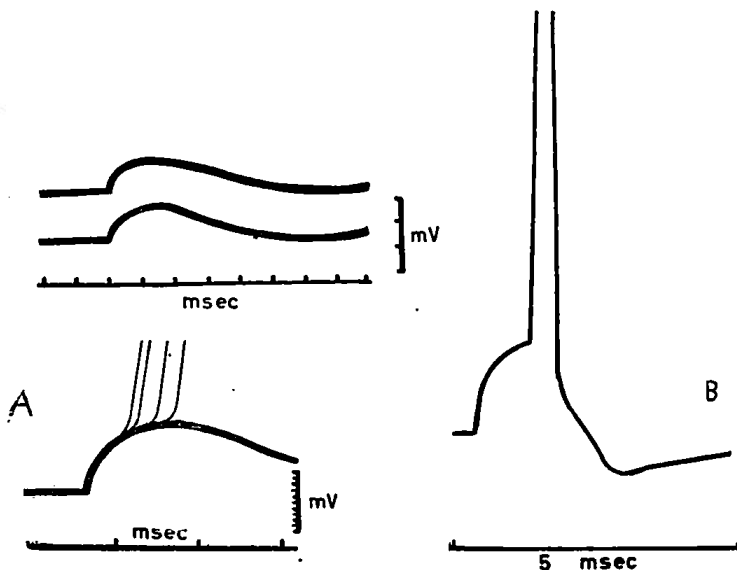


Figura 6.—Potencial postsináptico y origen del potencial en espiga (potencial de acción).

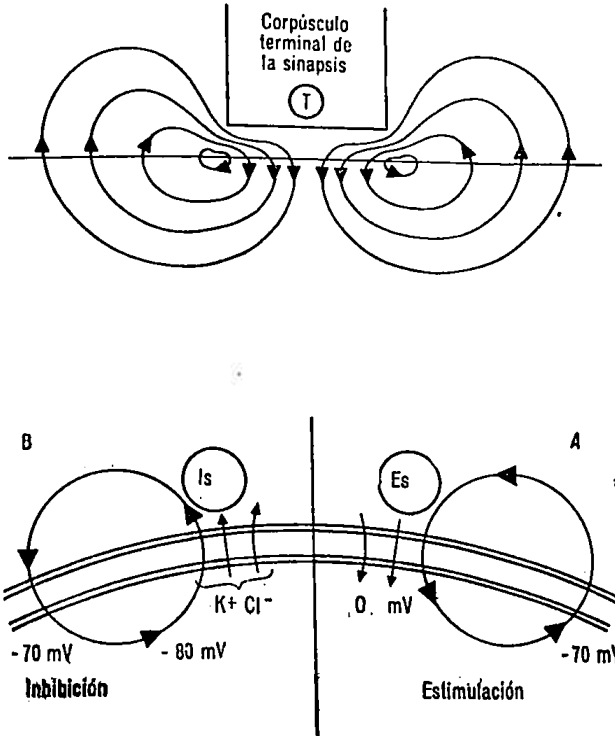
En A, potenciales postsinápticos excitatorios, de magnitud creciente; hasta que llegado a un nivel crítico, se origina, en el segmento inicial del axón, el potencial en espiga.

En B, superposición del PPSE y el origen y la "decaída" del potencial en espiga. (La sección A, basada en Eccles, 5).

Si se aumenta la intensidad del estímulo, se aumenta también la amplitud del PPS, con la circunstancia de que cualquiera que sea su amplitud sigue prácticamente el mismo "tiempo-curso" o "tiempo-evolución"; con una constante de tiempo de más o menos 4,3 mseg; hecho que hay que interpretar en el sentido de que cada superficie sináptica, individualmente produce un potencial de la misma característica tiempo-curso y por consiguiente el PPS, es la suma de los potenciales originados a nivel de cada "parche" sináptico. Mayor número de botones sinápticos son activados por un estímulo mayor sería también el PPS.

El PPS no afecta la capacidad de respuesta de la membrana. No se inactiva como consecuencia de fuerte o prolongada despolarización como sucede en la membrana axonal, en relación a la electrogénesis de la espiga y, por consiguiente, en la membrana postsináptica no se producen períodos refractarios, la magnitud de la electrogénesis depende sólo de los parámetros de la estimulación específica (29).

2.—**El potencial postsináptico inhibitorio (PPSI).**—Desde hace algún tiempo era conocido el fenómeno de inhibición de la actividad sináptica, particularmente a nivel de las motoneuronas, fenómeno que sólo recientemente ha recibido una explicación satisfactoria. Brook y Col. (50) y Coombs y Col. (51), han demostrado que la acción inhibitoria sobre las motoneuronas se debe a una momentánea hiperpolarización de la membrana postsináptica, en otras palabras, el aumento de potencial de membrana el cual ha recibido el nombre de potencial postsináptico inhibitorio. El PPSI equivale aproximadamente a una imagen invertida (imagen en espejo) del PPSE, aunque difiere en el período de latencia, el cual es más largo, aproximadamente de 1,25 mseg así como en la duración de su "decaída". El PPSI alcanza su valor máximo aproximadamente en 1,5 a 2 mseg y luego "decae" exponencialmente, siendo la constante media de decaída de 3 mseg. A diferencia de lo que sucede con el PPSE, el potencial inhibitorio declina hasta



**Figura 7.—Esquema del intercambio iónico durante los potenciales postsinápticos.**

El esquema superior (A) representa la activación excitatoria del botón terminal y la membrana postsináptica. El esquema B, representa el curso de las corrientes postsinápticas: a la izquierda, cuando la membrana postsináptica recibe un estímulo inhibitorio ( $I_s$ ); a la derecha, cuando recibe un estímulo excitatorio ( $E_s$ ). En ambos casos el potencial de reposo es de  $-70$  mV. Con el estímulo inhibitorio el mediador químico produce un aumento selectivo de permeabilidad al  $Cl^-$  y  $K^+$ ; con el estímulo excitatorio aumenta la permeabilidad a numerosos iones. (Original de Eccles, modificado por De Robertis, 6).

la línea o valor original sin indicios de ninguna clase de postpotencial (5).

El potencial de reposo de la membrana postsináptica, por efecto del estímulo inhibitorio aumenta y de 70 mV pasa a valores de 75, 80 mV a algo más (Fig. 7).

Una membrana hiperpolarizada, como sucede con la membrana postsináptica que recibe un impulso inhibitorio aumenta de umbral de estimulación, por consiguiente estímulos que anteriormente eran efectivos para generar el PPSE, el cual a su vez puede generar el potencial de acción o espiga, resultan inefectivos cuando la membrana está hiperpolarizada.

Cuanto se ha descrito anteriormente sobre la liberación de mediador químico y, concretamente de acetilcolina, se refiere sólo a la transmisión de los impulsos de carácter excitatorio. En cuanto a la transmisión neurohumoral de los impulsos de carácter inhibitorio hay aún muy escasa información. No hay duda que la transmisión a nivel de la sinapsis es también de carácter químico, pero según todas las evidencias existentes el mediador químico no es la acetilcolina. Algunas experiencias parecen demostrar que el mediador químico a nivel de la sinapsis entre las terminaciones nerviosas de Renshaw y la motoneurona medular, podría ser el ácido gama-amino-butírico.

c) **Modo de electrogénesis postsinápticas.**—Pruebas directas como las de Grundfest (29), así como las indirectas de Del Castillo y Katz (33, 34), revelan que la membrana postsináptica no es eléctricamente excitable. El impulso nervioso que viaja por la fibra presináptica desaparece a nivel de los botones terminales en donde se libera el mediador químico que, en último término, es responsable de la producción del PPS.

Según parece (5, 29), el mediador químico provoca un momentáneo y fuerte aumento de la permeabilidad iónica de la membrana postsináptica. En el caso del PPSI, el aumento de la permeabilidad es selectivo sólo para los iones más pequeños, como  $K^+$  y  $Cl^-$  y no para el  $Na^+$  hidratado ni otros iones más gran-

des. La rápida penetración de estos dos iones lleva a la hiperpolarización de la membrana. En cambio, en el caso del PPSE, el aumento de permeabilidad es para todos los iones, inclusive el  $\text{Na}^+$  y otros más grandes como el  $\text{HPO}_4$ . En razón de este distinto aumento de permeabilidad, Eccles (5) ha comparado a la membrana postsináptica a una criba con poros de distinto tamaño, más pequeños en las sinapsis de tipo inhibitorio, más grandes en las de tipo excitatorio.

El aumento de permeabilidad a todos los iones en el caso del PPSE, permite que el mediador excitatorio genere una corriente más despolarizante que la que se produciría por un aumento específico de permeabilidad para un solo ión. Este mecanismo de "indiscriminado" aumento de permeabilidad, independiente de la carga eléctrica del ión o de su naturaleza química, sería altamente efectivo para general potenciales en superficies tan pequeñas como las que corresponden a cada "parche" sináptico, pero dicho aumento de permeabilidad general, determina que el potencial decrezca exponencialmente y sea inefectivo para propagarse a largas distancias.

En la generación del potencial en espiga que se propaga a lo largo del axón, según el principio del "todo o nada", en cambio, la permeabilidad de la membrana se modifica selectivamente. Durante la fase de rápida subida del potencial en espiga, aumenta sólo la permeabilidad al  $\text{Na}^+$  el cual penetra en el axón, siguiendo la gradiente de concentración, lo cual determinaría que el impulso genere un voltaje más alto con el consiguiente aumento de la velocidad de transmisión. Durante la fase de caída de la espiga y del subsiguiente postpotencial hiperpolarizante, aumenta la permeabilidad sólo al  $\text{K}^+$ , lo cual acelera el retorno al potencial de membrana o potencial de reposo, de modo que el axón, de nuevo está listo para propagar un nuevo impulso. Parece que el aumento de permeabilidad selectiva de  $\text{Na}^+$  no se puede iniciar por un mecanismo neurohumoral.

En consecuencia se trataría de un proceso de adaptación bio-



lógica de los dos tipos de membranas a funciones distintas: la una, a generar un potencial y la otra, a transmitirlo. El estímulo eléctrico, en membranas excitables, pone en juego el mecanismo  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  y determina la conducción del potencial en espiga; el estímulo químico aumenta la permeabilidad general y conduce a una amplia despolarización del "punto" estimulado. En estudios en fibras musculares de anfibios, por ejemplo, Eccles (53) ha encontrado que la densidad de la corriente, hacia el interior de la membrana postsináptica, durante el potencial de la placa motriz es igual a  $3 \times 10^{-2}$  A/cm<sup>2</sup>, en tanto que en la fase de subida del potencial en espiga tiene un valor de sólo  $3 \times 10^{-3}$  A/cm<sup>2</sup>.

Es importante el hecho de que los potenciales postsinápticos originados en cada "parche" sináptico son capaces de sumarse entre sí y alcanzar de este modo una intensidad suficiente para estimular la membrana eléctricamente excitable y generar, en último término, la espiga que se conduce por el axón.

d) **Paso del PPSE al potencial en espiga.**—La membrana celular no sináptica, especialmente en las proximidades de origen del axón —región relativamente pobre en botones terminales— es eléctricamente excitable y apta para producir un potencial en espiga. Para diferenciarle de la membrana postsináptica Eccles (5), propone llamar a esta porción el segmento "somato-dendrítico" (S-D); con lo cual habría que considerar en la membrana: a) la membrana postsináptica (que recibe estímulos excitatorios o inhibitorios); b) el segmento S-D; c) el segmento inicial (S-I); y, d) la porción miélica del axón.

El S-I tiene, en las motoneuronas (54, 55), un bajo umbral de estimulación, aproximadamente de 10 mV, en tanto que el segmento S-D, tiene un umbral alrededor de 30 mV. Cuando el PPSE, a nivel del segmento inicial, alcanza un valor de 10 mV o más, "dispara" el potencial en espiga de este segmento, el cual por una parte, se propaga, sin decremento a lo largo de todo el axón, y por otra, en sentido retrógrado, el momento que la espiga

del S-I alcanza un valor de 30 a 40 mV, "dispara" también otro potencial en espiga, el del segmento S-D (fig. 6 A y B).

Las características del potencial en espiga del axón hemos descrito en trabajos previos (56, 57) y no lo repetiremos aquí. En cuanto al potencial en espiga del segmento S-D, tiene una amplitud de 80 a 100 mV alcanzando su "pico" en 1 a 1.5 mseg. La subida de la espiga no se realiza en un solo tiempo, sino que a nivel de los 30 a 40 mV se produce una muesca. Esta primera fase dura de 0.2 a 0.4 mseg. Correspondería (39, 46) al momento que la espiga del segmento S-I que se ha propagado en ese lapso (0.2 a 0.4 mseg.) ha alcanzado el valor umbral para "disparar" la espiga del segmento S-D.

En conclusión, debido al bajo umbral de estimulación que requiere el segmento inicial, ésta es la región que bajo el estímulo del PPSE genera un potencial inicial en espiga y se convierte, entonces en el sitio de origen de los potenciales en espiga tanto del que se propaga por el axón tal como hace tiempo sospechó ya Forbes (58), como del que se produce en el segmento S-D. Las peculiaridades de estas distintas porciones de la neurona, se pone también de manifiesto en las diferencias en los postpotenciales. En cuanto al segmento inicial, hay que indicar que las pruebas actuales revelan que no se produce ningún postpotencial, a nivel del segmento S-D, el potencial en espiga es seguido por un prolongado postpotencial negativo (hiperpolarización), durante el cual subsiste el aumento de permeabilidad para el  $K^+$ , en tanto que a nivel axón, el potencial en espiga es seguido primero por un postpotencial negativo y luego por otro positivo, de mayor duración.

Los potenciales en espiga de estos tres segmentos (axón, S-I y S-D) pueden generarse también, a condición de cumplir con los requisitos de estimulación umbral, en forma *antidrómica*, es decir estimulando el axón. En cambio los PPS no se producen antidrómicamente sino sólo ortodrómicamente o por la aplicación de sustancias químicas, tales como la acetilcolina y sus congéneres.

Los potenciales en espiga están sujetos a "refractoriedad" y son susceptibles de ser modificados, independientemente del PPSE. Así por ejemplo, si electroforéticamente se modifica la composición iónica intracelular, el potencial en espiga puede transformarse en respuesta gradual o no producirse, en tanto que el PPSE no se modifica ni en su amplitud ni en su tiempo-curso. Sólo una fuerte substitución de  $K^+$  por  $Na^+$  intracelular es capaz de reducir la amplitud del PPS.

Las células piramidales de la corteza cerebral tendrían un comportamiento electrogenético muy similar a las motoneuronas (59, 60), tanto en la producción del PPS como en la generación de potenciales en espigas (espiga del segmento D-S = 70 mV y duración 1 mseg). En cambio, las células del ganglio servical superior (49), presentan un PPSE más prolongado, con un ascenso lento en 4 a 9 meg y una constante de tiempo de decaída de 7 a 12 mseg. El umbral, entre 20 y 25 mV, sería aproximadamente igual en los segmentos S-D y S-I y en la espiga no existe la muesca característica de las motoneuronas (espiga = 90 mV, larga duración, 5 mseg).

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) CAJAL, S R.: *Textura del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados*. N. Moya. Madrid, 1, 1899.
- 2) CAJAL, S. R.: *Neuro theory or reticular theory?* Trans. M. U. Purkiss and C. A. Fox. Madrid, Instituto "Ramón y Cajal", 1954.
- 3) SHERRINGTON, C. S.: *The central nervous system*. In: Sir Michael Foster's *A Text Book of Physiology*, 7th Ed. London, Macmillan and Col., 1897.
- 4) DE CASTRO, F.: *Anatomical aspects of the ganglionic synaptic transmission in mamalians*. Arch. Int. Physiol. 59: 479, 1951.
- 5) ECCLES, . C.: *The physiology of nerve cells*. The Johns Hopkins Press, Baltimore, Md., 1957.
- 6) DE ROBERTIS, E.: *Aspectos histofisiológicos de la transmisión de estímulos en el sistema nervioso. Función de las vesículas sinápticas*. Triángulo 5: 76, 1961.
- 7) ROBERTSON, J. D.: *Recent electron microscope observations on the ultrastructure of the crayfish mediantomotor giant synapse*. Exp. Cell. Res. 8: 226, 1955.

- 8) PALAY, S. L.: The morphology of synapses in the central nervous system. *Exp. Cell. Res. Supp.* 5: 275, 1958.
- 9) DE ROBERTIS, E. D. P. and BENNETT, H. S.: Some features of the submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1: 47, 1955.
- 10) BARR, M. L.: Some observations on the morphology of the synapse in the cat's spinal cord. *J. Anat.* 74: 1, 1939.
- 11) CHU, L. W.: A cytological study of anterior horn cells isolated from human spinal cord. *J. comp. Neurol.* 100: 381, 1954.
- 12) HAGGAR, R. A., and BARR, M. L.: Quantitative data on the size of synaptic end-bulbs in the cat's spinal cord. *J. comp. Neurol.* 93: 17, 1950.
- 13) WYCKOFF, R. W. G., and YOUNG, J. Z.: The motoneurone surface. *Proc. Roy. Soc. B.* 144: 440, 1956.
- 14) PALAY, S. L. and PALADE, G. E.: The fine structure of neurons. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1: 69, 1955.
- 15) RENSHAW, B.: Observations on interaction of nerve impulses in the gray matter and on the nature of central inhibition. *Amer. J. Physiol.* 146: 443, 1946.
- 16) LORENTE DE NO, R.: Conduction of impulses in the neurons of the oculomotor nucleus. In: *The spinal Cord*, 132, Ciba Found. Symp. London, Churchill, 1953.
- 17) LLOYD, D. P. C.: Electrical signs of impulse conduction in spinal motoneurons. *J. gen. Physiol.* 35: 255, 1951.
- 18) LORENTE DE NO, R.: Synaptic stimulation of motoneurons as a local process. *J. Neurophysiol.* 1: 195, 1938.
- 19) BARR, M. L.: Axon conduction of impulses in motoneurons and its effect upon the end-bulbs of Held—Auerbach. *Anat. Rec.* 77: 367, 1940.
- 20) PALADE, G. E. and PALAY, S. L.: Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anat. Rec.* 118: 335, 1954.
- 21) SCHARRER, E. A.: Functional organization of the brain. In: *Transactions of the First Conference*, pp. 90, Ed. H. A. Abramson, Josiah Jr. Found., New York, 1955.
- 22) KOELLE, G. B.: The histochemical localizations of cholinesterases in the central nervous system of rat. *J. comp. Neurol.* 100: 211, 1954.
- 23) HYDEN, H.: Satellite Cell in the Nervous System. *Scient. Am.* 205: 62, 1961.
- 23a) WILSON, C. W. M., and BRODIE, B. B.: The absence of blood-brain barrier from certain areas of the central nervous system. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 133: 332, 1961.
- 24) FATT, P.: Biophysics of junctional transmission. *Physiol. Rev.*, 34: 674, 1954.

- 25) OGSTON, A. G.: Removal of acetylcholine from a limited volume by diffusion. *J. Physiol.* 128: 222, 1955.
- 26) LAPICQUE, L.: L'excitabilité en fonction du temps. Les presses Universitaires de France. Paris, France, 1926.
- 27) DU BOIS-RYMOND, E.: Gesammelte adhanlungen für allgemeinen muskelund nervenphysik. Veit. u. Comp., Leipzig, 1875.
- 28) DALE, H. H.: The beginnings and the prospects of neurohumoral transmission. *Pharmacol. Revs.* 6: 7, 1954.
- 29) GRUNDFEST, H.: General problems of drug actions on bioelectric phenomena. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66: 537, 1957.
- 30) PURPURA, D. P.: Experimental analysis of the inhibitory action of lysergic acid diethylamide on cortical dendritic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 66: 515, 1957.
- 31) ECCLES, J. C.: An electrical hypothesis of synaptic and neuromuscular transmission. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 47: 429, 1946.
- 32) GRUNDFEST, H.: The mechanisms of discharge of the electric organs in relation to general and comparative electrophysiology. In: *Progress in Biophysics* 7. Pergamon Press. London, England, pp. 1, 1957.
- 33) DEL CASTILLO, J. and KATZ, B.: The membrane changes produced by the neuromuscular transmitter. *J. Physiol.* 125: 546, 1954.
- 34) DEL CASTILLO, J. and KATZ, B.: Biophysical aspects of neuromuscular transmission. In: *Progress in Biophysics* 6. Pergamon Press. London, England, 1956.
- 35) PERRY, W. L.: Transmission in autonomic ganglia. *Brit. Med. Bull.* 13: 220, 1957.
- 36) PERRY, W. L. M.: Acetylcholine release in the cat's superior cervical ganglion. *J. Physiol.* 119: 439, 1953.
- 37) FATT, P. and KATZ, B.: Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. *J. Physiol.* 117: 109, 1952.
- 38) COOMBS, J. S. and FATT, P.: The electrical properties of the motoneurone membrane. *J. Physiol.* 130: 291, 1955.
- 39) BROOCK, L. G., COOMBS, J. S. and ECCLES, J. C.: The recording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. *J. Physiol.* 117: 431, 1952.
- 40) EYZAGUIRRE, C.: Further study of soma, dendrites and axon excitation in single neurons. *J. Gen. Physiol.* 39: 121, 1955.
- 41) ECCLES, R. M.: Intracellular potentials recorded from a mammalian sympathetic ganglion. *J. Physiol.* 130: 572, 1955.
- 42) ARAKI, T. and OTANI, T.: Response of single motoneurons to direct stimulation in toad's spinal cord. *J. Neurophysiol.* 18: 472, 1955.
- 43) TAUC, L.: Etude de l'activité élémentaire des cellules du ganglion ab-

- dominal de l'Aplysie. *J. Physiologie* 47: 769, 1955.
- 44) HUXLEY, A. F. and STAMPELLI, R.: Evidence for saltatory conduction in peripheral myelinated nerve fibres. *J. Physiol.* 108: 315, 1949.
  - 45) TASAKI, I.: Nervous transmission. Charles Thomas, Springfield, III. 1953.
  - 46) HODGKIN, A. L.: The ionic basis of electrical activity in nerve and muscle. *Biol. Rev.* 26: 339, 1951.
  - 47) COLE, K. S.: Membrane potential of the squid axon during current flow. *J. Gen. Physiol.* 24: 551, 1941.
  - 48) HODKIN, A. L. and KATZ, B.: Measurement of current-voltage relations in the membrane of the giant axon of *Loligo*. *J. Physiol.* 116: 424, 1952.
  - 49) COOMBS, J. C., ECCLES, J. C. and FATT, P.: The specific ionic conductances and the ionic movements across the motoneuronal membrane that produce the inhibitory post-synaptic potential. *J. Physiol.* 130: 326, 1955.
  - 50) BROOKS, D. W. and ECCLES, J. C.: Inhibitory action on a motor nucleus and synaptic pathway through the spinal cord. *J. Neurophysiol.* 11: 401, 1948.
  - 51) COOMBS, J. S., ECCLES, J. C. and FATT, P.: The inhibitory suppression of reflex discharges from motoneurons. *J. Physiol.* 130: 396, 1955.
  - 52) BROCK, L. G., ECCLES, R. M. and REYNES, R. D.: The discharge of individual electroplates in *Raia clavata*. *J. Physiol.* 122: 4, 1953.
  - 53) ECCLES, J. C.: The neurophysiological basis of Mind: The principles of Neurophysiology. Oxford, Clarendon Press, 1953.
  - 54) ECCLES, J. C., FATT, P. and KOKETSU, K.: Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurons. *J. Physiol.* 126: 524, 1954.
  - 55) FRANK, K. and FOURTES, M. G. F.: Potentials recorded from the spinal interneurons of cats. *J. Physiol.* 130: 625, 1955.
  - 56) NARANJO, P.: La neurona y el proceso de la electrogenesis. I. La Neurona. *Arch. Criminol. Neuropsiquiat.* 7: 183, 1959.
  - 57) NARANJO, P.: La neurona y el proceso de la electrogenesis. II. La Electrogenesis. *Arch. Criminol. Neuropsiquiat.* 7: 327, 1959.
  - 58) FORBES, A.: The Mechanism of reaction. In: *A Handbook of General Experimental Psychology*. Worcester, Clar Univ. Press, 1934.
  - 59) PHILLIPS, C. G.: Intracellular records from Betz cells in the cat. *Quart. J. exp. Physiol.* 41: 58, 1956.
  - 60) LI, C. L. and JASPER, H.: Microelectrode studies of the electrical activity of the cerebral cortex in the cat. *J. Physiol.* 121: 117, 1953.
  - 61) KATZ, B.: How cells communicate. *Scient. Am.* 205: 209, 1961.



---

IMPRESO EN EL ECUADOR.—Quito  
Edit. Casa de la Cultura Ecuatoriana