

# Demostración y caracterización *in silico* del fenómeno de resonancia estocástica en sinapsis nociceptivas del tipo NMDA del asta dorsal medular

Yohani Henríquez, Antonio Eblen-Zajjur

## RESUMEN

**Objetivo:** los aferentes primarios nociceptivos establecen sinapsis en el asta dorsal medular (ADM) expresando predominantemente canales glutamatérgicos ionotrópicos del tipo NMDA intensamente excitatorios. Las neuronas posinápticas del ADM generan descargas inmersas en diferentes niveles de ruido, el cual, clásicamente es considerado como factor que afecta la señal transmitida. **Material y métodos:** en el presente estudio se evaluó el efecto de diferentes niveles de ruido en sinapsis NMDA de neuronas nociceptivas del ADM sobre el número de espigas e intervalo interespiga (IIE), mediante el simulador de redes neuronales *neurosim: network v 1.2 a.* usando un modelo sináptico NMDA ajustado a las descripciones experimentales del asta dorsal medular se incrementó el nivel de ruido (NR) progresivamente de 0 a  $\pm 5$ mV en actividad espontánea como estimulada con un pulso de  $\pm 29$ nA. Se evaluó el número de descargas pre, posinápticas, cociente y los IIE para cada NR pre o posináptico. **Resultados:** existe un incremento de la eficiencia sináptica proporcional al NR siguiendo una función logarítmica: cociente de descargas pos/pre =  $3,38 + 0,26NR - 0,029NR^2$  ( $r=+0,67$ ;  $P<0,05$ ). Los IIE tanto pre:  $IIE = 14,33 - 1,33NR + 0,06NR^2$  como posinápticos:  $IIE = 6,66 - 0,85NR + 0,06NR^2$  mostraron una reducción proporcional al NR ( $r=-0,72$  y  $r=-0,79$ ; respectivamente  $P<0,05$ ). **Conclusiones:** estos resultados sugieren que el incremento del NR en el modelo de sinapsis tipo NMDA del ADM incrementa la eficiencia sináptica este fenómeno, de interés en nocicepción, se denomina resonancia estocástica, ha sido descrito en otras partes del sistema nervioso central.

**Palabras clave:** nociceptores, ruido sináptico, asta dorsal medular, sinapsis NMDA.

---

***In silico demonstration and characterization of the stochastic resonance phenomena in a NMDA type nociceptive synapsis of the spinal dorsal horn***

## ABSTRACT

**Aim:** nociceptive primary afferents establish synapses in the spinal dorsal horn (SDH) expressing mainly glutamatergic strongly excitatory NMDA type ionotropic channels. SDH postsynaptic neurons generate discharges immersed in different noise levels which is classically considered a signal transmission adverse factor. **Material and method:** in the present study, the effects of different noise levels (NL) was evaluated on a experimentally described model of NMDA type synapse between nociceptive SDH neurons. Pre and postsynaptic number of spikes, interspike intervals (ISI) and the post/presynaptic spike quotient were studied with a neuronal network simulator (Neurosim: Network v 1.2a.). The NL was progressively increased (0 to  $\pm 5$ mV) in both spontaneous activity and evoked by a electrical stimulus (pulse  $\pm 29$ nA). **Results:** It was found a proportional increase of synaptic efficiency with NL with a logarithmic function: Post/Pre Spike Quotient =  $3,38 + 0,26NL - 0,029NL^2$  ( $r=+0,67$ ;  $P<0,05$ ), the ISI for presynaptic:  $ISI = 14,33 - 1,33NL + 0,06NL^2$  but also postsynaptic:  $ISI = 6,66 - 0,85NL + 0,06NL^2$  showed a proportional decrease with NL ( $r=-0,72$  and  $r=-0,79$ ; respectively  $P<0,05$ ). **Conclusion:** these

results strongly suggest, for the first time, that the NL increases the synaptic efficiency in the model of NMDA type synapse between nociceptive SDH neurons, this phenomenon of interest in nociception, named stochastic resonance, was described first in others places of the central nervous system.

**Key words:** nociceptors, synaptic noise, spinal dorsal horn, NMDA synapsis, simulator.

**L**os aferentes primarios nociceptivos terminan en específico en las astas dorsales medulares<sup>1,2</sup> haciendo sinapsis con interneuronas de láminas superficiales I, II y III<sup>3</sup> las cuales establecen conexiones con neuronas de láminas más profundas ipsi y contralaterales isometáméricas y en metámeras medulares sub y suprayacentes<sup>4</sup>. A pesar de la existencia de sinapsis inhibitorias, estas conexiones nociceptivas son predominantemente excitatorias glutamatérgicas del tipo NMDA<sup>1,2,5,7</sup>. La entrada de señales excitatorias a interneuronas del ADM se suma a una actividad de descarga espontánea<sup>8,9</sup>. Si la señal eléctrica nociceptiva proveniente de la periferia es señal principal de relevancia biológica, las descargas espontáneas o actividad de fondo por parte de interneuronas correspondería al ruido, se opondría a la capacidad del sistema medular de detectar, evaluar y discriminar las características de la señal nociceptiva. El carácter de ser dispositivos de integración y descarga de interneuronas medulares<sup>2,5</sup> depende de la suma algebraica los PPSE como PPSI recibidos cada milisegundo<sup>2,5,10</sup>, sus interacciones son variables<sup>2,5</sup> generando en la neurona posináptica cambios aleatorios en el potencial de reposo que se conoce como ruido neuronal<sup>11</sup>.

La actividad eléctrica neuronal del ADM muestra variabilidad en el potencial de reposo<sup>10-12</sup> y actividad sináptica<sup>11,13</sup>. Esta variabilidad o ruido puede ser des o hiperpolarizante variando el nivel de excitabilidad neuronal<sup>11,13</sup> cuyo origen es multifactorial incluyendo metabolismo de neurotransmisores, constantes de tiempo y espacio de comunicaciones sinápticas en redes neuronales<sup>14</sup>, canales voltaje dependientes de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$ <sup>12,13,15</sup>, canales de  $\text{Na}^+$  irregulares que actúan durante potenciales de reposo y depolarizando la neurona llamados canales de ruido<sup>15</sup>, a estos se añade la variabilidad intrínseca de los receptores sensoriales<sup>12</sup>, neuronas sensitivas polimodales y/o de amplio rango dinámico<sup>1,2,5</sup>, descargas rítmicas o no<sup>8</sup> y sincronización regional<sup>9</sup>, entre otros. Esto puede provocar que una neurona no responda de la

Recibido: 7 mayo 2013. Aceptado: 29 mayo 2013.

Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo. Correspondencia: A. Eblen-Zajjur, Laboratorio de Neurofisiología, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, P.O. Box 3798. El Trigal, Valencia, Venezuela. E-mail: aeblen@uc.edu.ve

misma forma ante estímulos iguales<sup>13</sup>.

El papel del ruido en las redes neuronales nociceptivas no es claro. El ruido puede disminuir la transmisión veraz de dicha información al punto volver imperceptible la señal si es menor que el nivel de ruido<sup>12,13,16,17</sup>, lo cual hace difícil estudiar los patrones de descarga dada su variabilidad<sup>17</sup>. En contraste, el ruido puede tener un efecto sensorial favorable ampliando señales débiles que se encuentran por debajo del umbral<sup>18,19</sup>, superando las fallas en su ajuste<sup>18</sup>. Adicionalmente se ha reportado que bajos niveles de ruido inducen sincronización en la transmisión de señales en el sistema nervioso<sup>20</sup>.

Lo anterior plantea que la actividad neuronal de fondo y sus cambios inducidos por un estímulo nocivo aplicado en el campo receptivo primario o distante es compleja y requiere el uso de herramientas analíticas novedosas para evaluar la función del ruido en nocicepción espinal<sup>21,22</sup> las cuales, aplicadas sugieren la acción moduladora del ruido en la nocicepción<sup>23-25</sup>.

## OBJETIVO

En la actualidad se dispone de modelos validados de diversas áreas del sistema nervioso central y conexiones sinápticas bien caracterizadas<sup>24-28</sup> en las que es posible, modificar parámetros electrofisiológicos con el fin de evaluar el comportamiento de cada neurona de la red neuronal a la que pertenecen. Se describe el efecto del ruido sináptico sobre las respuestas neuronales nociceptivas en un modelo *in silico* de red neuronal del asta dorsal medular.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Programa de simulación

El modelo neuronal *in silico* basado en MacGregor y Lewis<sup>29</sup> e implementado en el programa *Neurosim: Network Simulator v 1.2a*<sup>27</sup>, consistió en un circuito resistivo ( $1\text{M}\Omega$ ) - capacitivo ( $1\mu\text{F}$ ), cuya resistencia depende de la permeabilidad iónica instantánea, ésta a su vez de los niveles de ruido definidos para el potencial de reposo de la membrana neuronal. Cada neurona tiene un potencial umbral a partir del cual la neurona descarga, generándose una despolarización hasta alcanzar el sobretiempo positivo en corto tiempo seguido de una

fase de hiperpolarización con fases de refractarias tanto absoluta como relativa al igual que en la neurona real espinal<sup>29</sup>.

#### Modelo simplificado de red neuronal del ADM

El modelo implementado se adapta a los descritos para interneuronas nociceptivas del asta dorsal superficial en las láminas I y II<sup>2,6,9</sup> y cuyos parámetros electrofisiológicos se presentan en la tabla 1. La sinapsis excitatoria presenta un aumento repentino en la conductancia neurona posináptica ante una descarga presináptica, con cierto retardo del primero respecto al segundo (tabla 1). La conductancia posináptica tiene un inicio instantáneo a una amplitud definida, la cual decae a una tasa de tiempo constante hasta llegar a cero<sup>29</sup> siguiendo una relación voltaje-capacitancia entre la neurona presináptica y la posináptica (tabla 1).

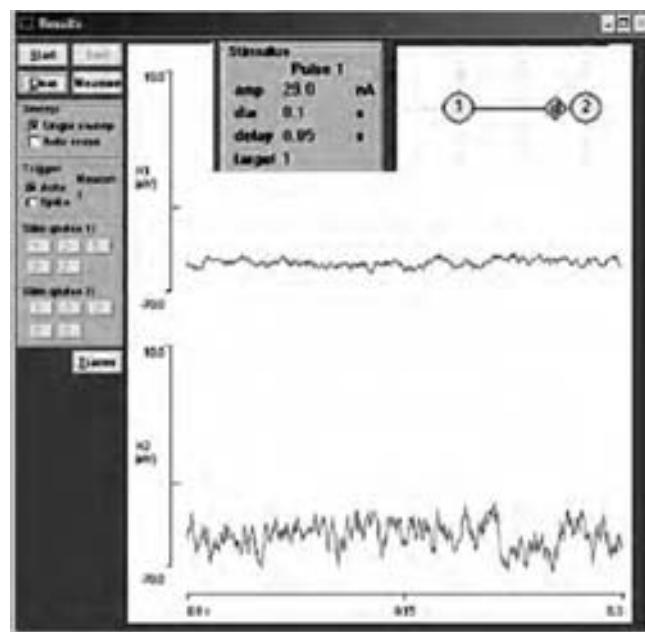
**Tabla 1.** Parámetros electrofisiológicos de las neuronas pre y posinápticas modeladas en el presente estudio.

Parámetro	Valor
Potencial de reposo	-60 mV
Tamaño eléctrico relativo	1 UA
Constante de tiempo de membrana	5 ms
Umbral inicial	-40 mV
Acomodación relativa	0,3 UA
Constante de tiempo de acomodación	10 ms
Conductancia poshiperpolarización	1 $\mu$ S.tamaño relativo <sup>-1</sup>
Constante de tiempo poshiperpolarización	3 ms
Potencial de equilibrio poshiperpolarización	-70 mV
Pico del potencial de acción	0 mV
Potencial de equilibrio de Ca <sup>++</sup>	200 mV
Periodo refractorio absoluto	2 ms
Máxima conductancia Ca <sup>++</sup> (salvas)	0 $\mu$ S.tamaño relativo <sup>-1</sup>
Valor medio de activación (salvas)	-30 mV
Pendiente de activación (salvas)	0,1 mV <sup>-1</sup>
Constante de tiempo de activación (salvas)	20 ms
Valor medio de inactivación (salvas)	-90 mV
Pendiente de inactivación (salvas)	-0,1 mV <sup>-1</sup>
Constante de tiempo de inactivación (salvas)	7.500 ms

Este modelo se ajusta al descrito para sinapsis entre los aferentes primarios nociceptivos e interneuronas del ADM, el cual consta de dos neuronas comunicadas a través de una sinapsis glutamatérgica iono-trópica del tipo NMDA, con dependencia del voltaje<sup>1,2,5-7</sup> cuyas características electrofisiológicas se presentan en la tabla 2 y su iconografía se presenta en la figura 1. El nivel de ruido (NR) de cada neurona se generó de manera tónica con valores entre 0 y un máximo de  $\pm 5$ mV (figura 1).

**Tabla 2.** Parámetros electrofisiológicos de sinapsis glutamatérgica con receptores ionotrópicos del tipo NMDA modeladas en el presente estudio.

Parámetro	Valor
Potencial de equilibrio	-10 mV
Amplitud sináptica	1 $\mu$ S. tamaño eléctrico relativo <sup>-1</sup>
Constante de decaimiento	50 ms
Facilitación relativa	1 UA
Decaimiento de la facilitación	1 ms
Latencia sináptica	3 ms
Dependencia al voltaje	Si



**Figura 1.** Diferentes niveles de ruido simulado por el programa neurosim: network simulator versión 1.2 a en neuronas. En el trazado superior se puede observar un ruido de  $\pm 1$  mV y en el inferior uno de  $\pm 4$  mV. En el inserto se presenta el modelo de red neuronal y estímulo aplicado.

En la condición de estimulación pre o posináptica, se utilizó un pulso único de corriente constante de 29 nA ya sea despolarizante o hiperpolarizante según el experimento a realizar.

#### Protocolo experimental

Para evaluar el efecto del ruido sin estimulación se procedió a aumentar gradualmente el NR de 0 a 5mV en pasos de 1mV en la neurona presináptica (NRpre) o posináptica (NRpos) manteniendo la otra neurona con NR fijo. De este modo se estudió si hay espigas en la primera neurona a causa del NR y de qué manera influyen sobre la ocurrencia de impulsos en la segunda neurona.

En el caso del estudio del efecto del ruido durante la estimulación presináptica, se utilizó un pulso excitatorio de 29 nA y otro inhibitorio de <29 nA. Cada estimulación se realizó por separado, con los NR ya explicados. En los casos con estimulación presináptica donde se registraron espigas espontáneas, se consideraron como tales, aquellos que se produjeron después de la duración del estímulo (150 ms del inicio del ensayo) en la neurona presináptica, posináptica aquellos producidos después de haber transcurrido 90 ms tras haber terminado el estímulo en la neurona presináptica (240 ms del inicio del ensayo).

La relación entre el ruido pre y posináptico, con y

sin estimulación eléctrica, se evaluó mediante el cociente del número de espigas producidas en la neurona posináptica (PA<sub>Pos</sub>) dividido entre el número de espigas producidas previamente en la neurona presináptica (PA<sub>Pre</sub>). Adicionalmente, se estudió a los intervalos interespiga. Esto se realizó para cada uno de los experimentos mencionados con antelación. Se realizaron cinco repeticiones para cada uno de los NR con y sin estimulación presináptica.

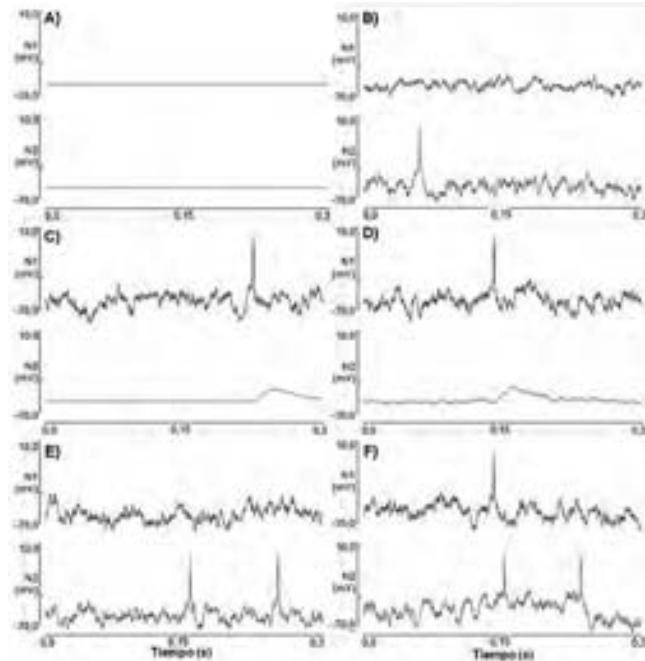
#### Análisis estadístico

Los valores del número de espigas y de intervalos entre espigas tanto de la neurona presináptica como de la posináptica para cada nivel de ruido fueron comparados estadísticamente mediante un ANOVA de dos vías con análisis *post hoc*, en donde la cantidad de espigas presinápticos y posinápticos (PA<sub>Pos</sub>/PA<sub>Pre</sub>) y los intervalos interespiga fueron las variables y el NR el factor. Se asignó como nivel de significación  $p<0,05$ . Este análisis se realizó con el programa estadístico PAST 2.04<sup>30</sup>.

## RESULTADOS

### Efecto del ruido sobre la actividad espontánea neuronal

Se registraron espigas espontáneas (figura 2). Nótese que en la figura 2f la espiga espontánea presináptica generó directamente la espiga posináptica.



**Figura 2.** Actividad eléctrica espontánea en la neurona presináptica (N1) y posináptica (N2) con diferentes niveles de ruido. **a.** NRpre=NRpos=0; **b.** NRpre=3, NRpos=5; **c.** NRpre=5, NRpos=0; **d.** NRpre=5, NRpos=1; **e.** NRpre=NRpost=5; **f.** NRpre=NRpos=5.

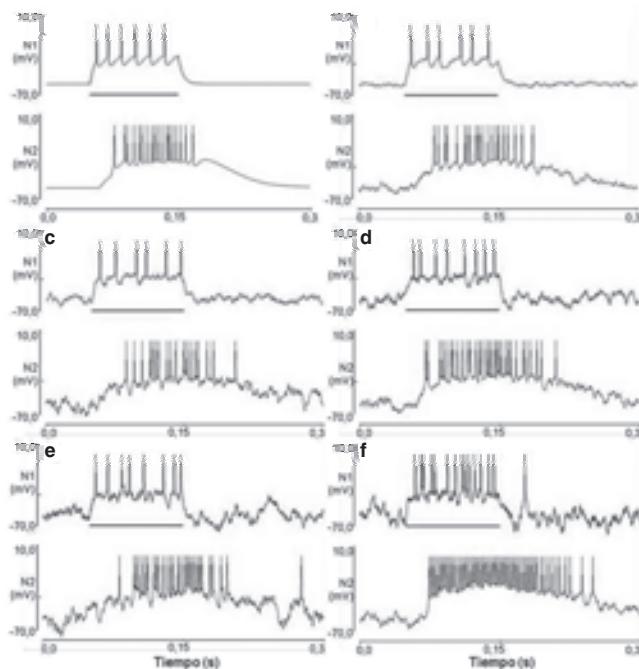
Durante los ensayos sin estimulación se registraron 13 espigas espontáneas, 6 presinápticas y 7 posinápticas; todos estos casos se registraron con un NR=5.

Por su parte, durante la estimulación despolarizante, se presentaron 15 espigas espontáneas, 2 presinápticas y 13 posinápticas; en este caso las espigas se presentaron durante los tres niveles más altos de ruido. En la neurona posináptica 9 de las espigas obtenidas ocurrieron con un NR=5. Al aplicar la estimulación hiperpolarizante, se registraron 8 espigas, 4 presinápticas y 4 posinápticas; en el primer caso, todas se produjeron con un NR=5 y en el segundo, cuando se alcanzaban los dos NR más altos.

Para los tres ensayos: actividad espontánea, con estimulación tanto despolarizante como hiperpolarizante, se registraron espigas espontáneas en el 6,7, 8,3 y 3,9% de los casos respectivamente. Resaltando el hecho que el estímulo hiperpolarizante reduce el número de descargas a casi la mitad que el resto de los ensayos.

### Efecto del ruido sobre la eficiencia sináptica durante estimulación presináptica despolarizante

Cuando el NR en la neurona es bajo, tanto el número como el intervalo interespiga se mantienen casi



**Figura 3.** Ocurrencia de descargas durante el estímulo (línea horizontal) en una neurona presináptica (N1) y la respuesta de la neurona posináptica (N2) con diferentes NR. **a.** NRpre=NRpos=0; **b.** NRpre=NRpos=2; **c.** NRpre=2, NRpos=4; **d.** NRpre=NRpos=3; **e.** NRpre=4, NRpos=5; **f.** NRpre=5, NRpos=3. Nótese que en e y f se registraron espigas espontáneas, en el primer caso en la neurona presináptica y en el segundo en la posináptica.

iguales en cada ensayo, mientras que a medida que aumenta el NR ambos parámetros varían (figura 3), se puede apreciar que el ruido ocasiona oscilaciones de des- o de hiperpolarización de la membrana incluso entre las espigas, haciendo que en algunos casos se dejen de producir descargas que, en condiciones normales, se esperaría ocurriesen con pérdida de la regularidad en la descarga (figuras 2D y 2E).

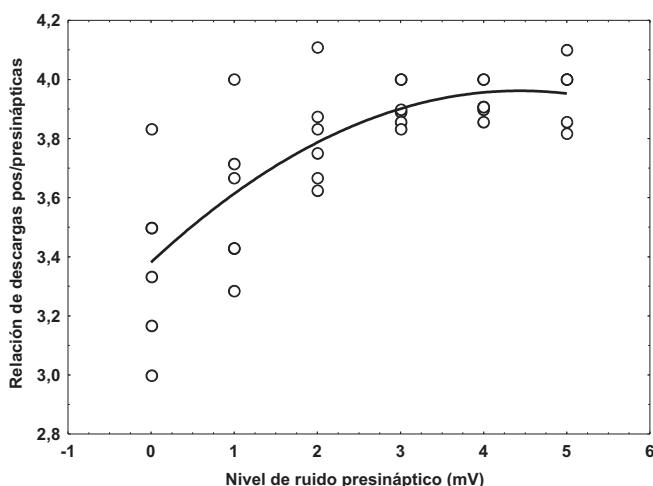
#### Relación entre descargas pre y posinápticas

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre las descargas presinápticas y posinápticas ya que la ocurrencia de los primeros tiene corta latencia (~18ms) de los segundos, siguiendo una función proporcional logarítmica (figura 4;  $p=0,000007$ ).

En la tabla 3 y figura 4, se puede observar cómo la relación de descargas pos/presinápticas con un NR=0 es igual al NR=1 pero diferente respecto a las

**Tabla 3.** Prueba de Duncan para relación entre la producción de espigas posinápticas en función de las descargas presinápticas (pos/pre).

Nivel de Ruido	0	1	2	3	4	5
0		0,062	0,0007	0,0001	0,00006	0,00003
1	0,062		0,055	0,007	0,00383	0,00074
2	0,0007	0,055		0,313	0,21409	0,06876
3	0,0001	0,0007	0,313		0,75186	0,34169
4	0,00006	0,0038	0,214	0,752		0,48533
5	0,00003	0,0007	0,067	0,342	0,48533	
Promedio	3,389	3,587	3,792	3,897	3,929	4,001

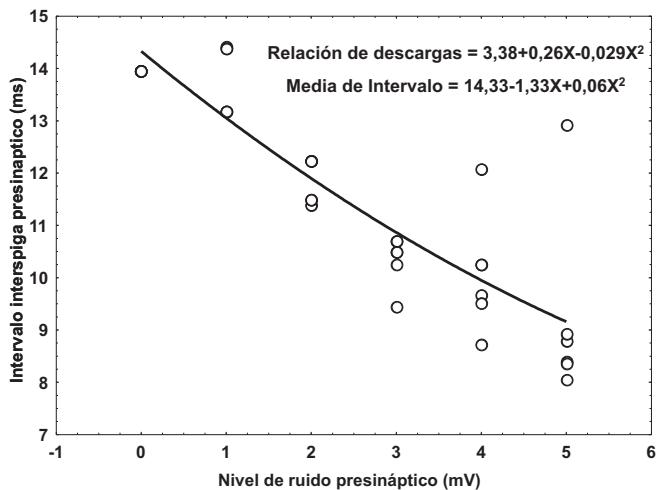


**Figura 4.** Relación entre las descargas (pos/pre) en función de los niveles de ruido de la neurona presináptica. Las líneas verticales representan un intervalo de confianza del 95% y el punto central la media aritmética. Las espigas producidas en la neurona posináptica aumenta proporcionalmente al aumentar el nivel de ruido en ambas neuronas. Se indica la función de ajuste de la curva. Los NR=0 y NR=1 indicados con (\*) son significativamente diferentes al resto de los NR.

demás, el NR=1 por su parte, es igual además al NR=2 pero diferente de NR=3, NR=4 y NR=5, mientras que estos tres últimos niveles son iguales entre sí; lo que puede indicar que este aumento progresivo en la producción de descargas posinápticas muestra un efecto de saturación a NR altos. Al comparar la relación de descargas pos/presinápticas (figura 4 y tabla 3) sugiere un efecto de saturación en los niveles altos de ruido (NR=4 y 5). En este caso, si se estudia cada NR de la neurona posináptica por separado, para los NRpos=1 al NRpos=3 existen diferencias significativas en todos los NRpre ( $P<0,003$ ); fenómeno que no se observa en NRpos=4 y NRpos=5, donde la relación de descargas pos/pre es igual para todos los NRpre ( $p=0,177$  y  $p=0,278$ , respectivamente).

#### Efecto del ruido sobre intervalos interespiga presinápticos

Los intervalos interespiga presinápticos durante la aplicación del estímulo es diferente para cada NRpre ( $p<0,000001$ ); de hecho, la tendencia es que este intervalo disminuya a medida que aumenta el NR (figura 5), a pesar de que haya similitud entre NRpre=0 y NRpre=1 ( $P=0,642$ ), y entre en NRpre=3 y NRpre=4 ( $p=0,469$ ).



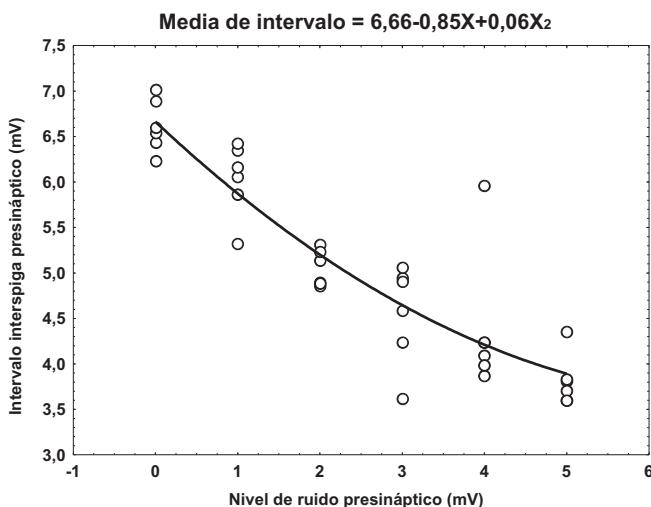
**Figura 5.** Intervalos interespiga presináptico en función de los niveles de ruido de la misma neurona. Las líneas verticales representan un intervalo de confianza del 95% y el punto central la media. El intervalo interespiga tiende a disminuir a medida que aumenta el ruido presináptico. Se presenta la curva de ajuste de la función. Los NR indicados con (\*) son significativamente diferentes al resto.

#### Efecto del ruido sobre intervalos interespiga posinápticos

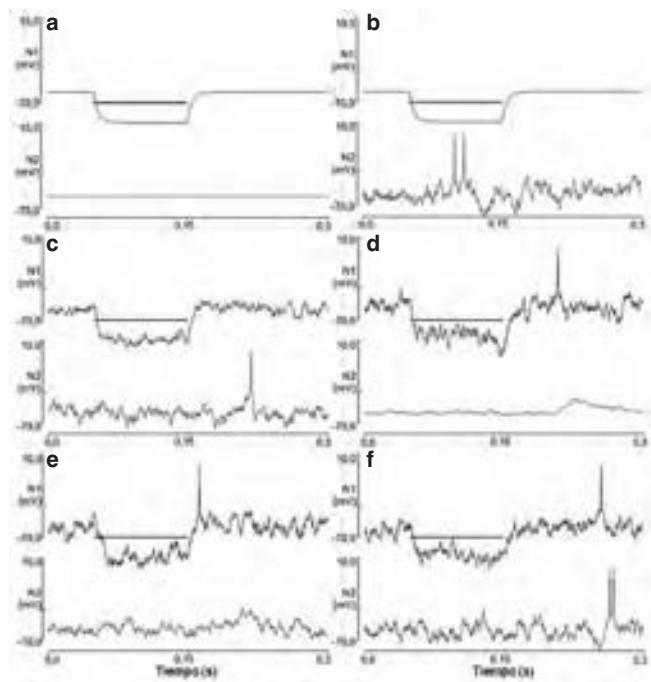
Los intervalos interespiga posinápticos se asocian al nivel de ruido presináptico ( $p<0,000001$ ), al igual que el intervalo de tiempo entre las descargas presinápticas; éstos también tienden a reducirse a

medida que aumenta el ruido presináptico (figura 6) a pesar de la similitud que existe entre los NRpre=3 y NRpre=4 ( $p=0,407$ ).

En este caso, aunque en la figura 6 no se observa



**Figura 6.** Intervalo interespiga posináptico en función de los diferentes niveles de ruido presináptico. Las líneas verticales representan un intervalo de confianza del 95% y el punto central la media. El intervalo interespiga posináptico tiende a disminuir al aumentar el ruido presináptico. Se presenta la función que caracteriza la curva de ajuste. Los NR 0, 1, 2 y 5 son significativamente diferentes al resto.



**Figura 7.** Efecto de estimulación negativa (línea horizontal gris) de la neurona presináptica (N1) sobre sus descargas y las de la neurona posináptica (N2) con diferentes niveles de ruido pre o posináptico. **a.** NRpre=NRpos=0; **b.** NRpre=0, NRpos=5; **c.** NRpre=3, NRpos=4; **d.** NRpre=5, NRpos=1; **e.** NRpre=5, NRpos=3; **f.** NRpre=NRpos=5.

con claridad, según las pruebas a posteriori realizadas, podría existir un límite en la disminución de estos intervalos. Al estudiar los NRpos por cada NRpre, en NRpre=4 y NRpre=5 no existe diferencia entre NRpos=4 y NRpos=5 ( $p>0,615$ ); además de que en NRpre=5, desde NRpos=1 hasta NRpos=5 son iguales entre sí ( $p>0,071$ ).

#### Efecto del ruido sobre la eficiencia sináptica durante la estimulación presináptica hiperpolarizante

La aplicación de un estímulo hiperpolarizante no indujo espigas ni pre ni posinápticas, hiperpolarizó la membrana presináptica, dejando la membrana posináptica con su actividad espontánea. Cabe destacar que las descargas presinápticas ocurren fuera del intervalo de tiempo que dura la estimulación hiperpolarizante (figura 7 d-f).

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluó *in silico* la influencia del ruido sobre las descargas neuronales pre y posinápticas en una sinapsis nociceptiva del tipo NMDA del ADM. Una neurona o red neuronal con actividad eléctrica espontánea portadora de ruido, es el ambiente más cercano a la realidad en los sistemas biológicos<sup>10,30</sup> en especial en la red neuronal del ADM<sup>8,9</sup>. Las entradas nociceptivas, por vía de los aferentes primarios, al arribar a las interneuronas del ADM, las cuales poseen un nivel de ruido dado, hace que su probabilidad de descarga se incremente por cuanto el potencial de reposo variable debido al ruido va a encontrarse en ocasiones tan despolarizado que facilitaría alcanzar el umbral, de la misma manera, el efecto hiperpolarizador del ruido semejante no modificaría el patrón de descarga en caso de presentar estímulos subumbrales, de manera que un incremento del nivel del ruido incrementa proporcionalmente las descargas neuronales. Los resultados confirman este efecto siguiendo una cinética logarítmica por los efectos limitantes de los períodos refractarios neuronales<sup>2,5</sup> con clara saturación en altos niveles de ruido. El incremento del ruido aumenta la sensibilidad aferente permitiendo la detección de estímulos subumbrales al superponerse éstos a depolarizaciones del potencial de reposo inducidas por el ruido y alcanzando el umbral, este fenómeno ha sido descrito en otras áreas del sistema nervioso central, se conoce como resonancia estocástica<sup>10,31</sup>, codificación incrementada por ruido<sup>19,20</sup> o señal codificada por ruido<sup>32</sup>; y como lo sugiere Faisal, et al<sup>12</sup> en neuronas corticales con notable capacidad de detectar pequeñas diferencias de tiempo permite la percepción y control preciso del movimiento.

Gracias a la presencia de ruido, a pesar de que la

neurona presináptica fue estimulada de la misma forma, la neurona posináptica registró descargas diferentes para cada experimento<sup>10,11</sup>. La fuente de ruido en una neurona proviene de la interacción de diferentes fuentes como producción y degradación de proteínas, funcionamiento de canales iónicos (en estos casos llamados canales de ruido), activación de vesículas y difusión de neurotransmisores (sinapsis química), además del diámetro de los axones de las neuronas; estas últimas porque a menor tamaño, el número de moléculas que interviene es menor por lo que la influencia del ruido se incrementa<sup>12</sup>.

A nivel sináptico, el ruido puede deberse a la liberación de forma espontánea de neurotransmisores por parte de las vesículas. Esto a causa de la apertura aleatoria de los canales intracelulares y canales dependientes de voltaje de  $Ca^{2+}$ , lo que causa la fusión de las vesículas con la membrana plasmática, por ende la liberación de los neurotransmisores a la hendidura sináptica<sup>2,5</sup>.

Por su parte, el ruido eléctrico que puede causar fluctuaciones en la membrana plasmática a nivel de nódulos de Ranvier, dendritas, somas, inclusive en la ausencia de estímulos sinápticos nulos o negativos; generando descargas espontáneas u ocasionando ausencia de éstos<sup>13,30</sup> hecho verificado en el presente estudio. En el primer caso, las descargas espontáneas pudiesen tener su fuente en los canales de ruido; canales iónicos dependientes de voltaje que se abren y cierran aleatoriamente influyendo en el tiempo de descarga<sup>12</sup>, teniendo un mayor impacto cuando el NR es similar o es cercano al potencial umbral<sup>30</sup>. Tomando en cuenta lo planteado por Brunel, *et al*<sup>10</sup>, no sólo se puede deducir que el ruido neuronal *in vivo* se aproxima al nivel 5 utilizado en este estudio ( $\pm 5$  mV); sino que en las neuronas que alcanzan ese NR, se presenta una amplificación de la señal e incluso una considerable tasa de producción de descargas espontáneas<sup>30</sup>.

Por otro lado, tal como se demostró en este estudio, aunque la frecuencia de descarga sea la misma en NR bajos, el intervalo interespiga posinápticos es variable, en el orden de los milisegundos o menos<sup>12</sup>. Así, a pesar de que la tendencia general sea que las descargas posinápticas sean mayores y que el tiempo entre éstos disminuya a medida de que aumenta el NR, en apariencia estos fenómenos tienen un límite<sup>13</sup>, seguramente debido al periodo refractario absoluto<sup>33</sup>, donde la neurona no puede generar una nueva espiga, sin importar la fuerza del estímulo, mientras se encuentre en el periodo refractario absoluto<sup>2,5</sup>.

Se ha mencionado que el ruido puede amplificar las señales débiles<sup>29</sup> y para que el ruido sea verdaderamente útil en la amplificación de señales eléctricas débiles, es preferible que las señales por debajo del umbral recibidas

por la neurona, sean despolarizantes en lugar de hiperpolarizantes. En este sentido, cuando el NR es bajo la señal no se ve afectada, mientras que con niveles altos de ruido la señal depende casi por completo del ruido; sin embargo, cuando el nivel de ruido es intermedio, permite a la señal alcanzar el potencial umbral sin sobrecargarlo<sup>12</sup>. Por lo tanto, aunque el ruido no necesariamente forme parte de la señal sensorial, a niveles intermedios<sup>33</sup>, es necesaria para el proceso de transmisión de forma fidedigna<sup>11</sup>.

Por lo que se podría dilucidar que el ruido afecta la producción y transmisión de señales relacionadas con el dolor entre neuronas, amplificándolas, como en la presente investigación, e influyendo a su vez la forma como el cerebro pueda interpretar estas señales.

## REFERENCIAS

1. Eblen-Zajjur A. Neurofisiología de la nocicepción. *Gac Méd Caracas* 2005; 113:466-73.
2. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. 2da Edición. Nueva York: Plenum Press 2004;1:79-151.
3. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the rat. *Comp Neurol* 1952; 96:415-66.
4. Brown PB, Gladfelter WE, Culberson JC, Covalt-Dunning D, Sonty RV, Pubols LM, *et al*. Somatotopic organization of single primary afferent axon projections to cat spinal cord dorsal horn. *J Neurosci* 1991; 11:298-309.
5. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall W, LaMantia AS, McNamara J, *et al*. *Neuroscience*. 3ra. Edición. New York: Sinauer Associates, Inc. 2004; 31-211
6. Millan MJ. The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 1999; 57:1-164.
7. Traynelis SF, Wollmuth LP, McBain CJ, Menniti FS, Vance KM, Ogden KK, *et al*. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacol Rev* 2010;62:405-96.
8. Sandkühler J, Eblen-Zajjur A. Identification and characterization of rhythmic nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons in the rat. *Neuroscien* 1994;61:991-1006.
9. Eblen-Zajjur A, Sandkühler J. Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: stimulus-induced plasticity. *Neuroscien* 1997;76:39-54.
10. Brunel N, Chance FS, Fourcaud N, Abbott LF. Effects of synaptic noise and filtering on the frequency response of spiking neurons. *Phys Rev Lett* 2001; 86(10):2186-9.
11. Stein RB, Roderich E, Jones KE. Neuronal variability: noise a part of the signal? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6:389-97.
12. Faisal AA, Selen LPJ, Wolpert DM. Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(4):292-303.
13. Liu F, Hu B, Wang W. Effects of correlated and independent noise on signal processing in neuronal systems. *Phys Rev E* 2001; 63:031907(1-9).
14. Laughlin SB, Sejnowski TJ. Communication in neuronal networks. *Science* 2003;301(5641):1870-4.
15. White JA, Klink R, Alonso A, Kay AR. Noise from voltage-gated ion channels may influence neuronal dynamics in the entorhinal cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80:262-9.
16. Panzeri S, Biella G, Rolls ET, Skaggs WE, Treves A. Speed, noise, information and the graded nature of neuronal responses. *Network: Computation in Neural Systems* 1996;7:365-70.
17. Fellous JM, Tiesinga PHE, Thomas PJ, Sejnowski TJ. Discovering spike patterns in neuronal responses. *J Neurosci* 2004;

- 24(12):2989-3001.
18. Stocks NG, Mannella R. Generic noise-enhanced coding in neuronal arrays. *Phys Rev E* 2001; 64:030902(1-4).
19. Wang W, Wang ZD. Internal-noise-enhanced signal transduction in neuronal systems. *Phys Rev E* 1997; 55(6):7379-84.
20. Kurrer C, Schulten K. Noise-induced synchronous neuronal oscillations. *Phys Rev E* 1995; 51(6):6213-8.
21. Eblen-Zajjur A, Salas R, Vanegas H. Fractal analysis of spinal dorsal horn neuron discharges by means of sequential fractal dimension D. *Comput Biol Med* 1996; 26:1-9.
22. Eblen-Zajjur A, Salas R, Vanegas H. Fractal analysis of spinal nociceptive neuronal responses to receptive field stimulation and to heterotopic noxious stimulation in the rat. *Neurosci Res Comm* 1999;25:51-60.
23. Lindner B, Chacron MJ, Longtin A. Integrate-and-fire neurons with threshold noise: a tractable model of how interspike interval correlations affect neuronal signal transmission. *Phys Rev E* 2005;72:021911(1-21).
24. Genesis, 1988. <http://genesis-sim.org/>.
25. SNNAP Neurosimulator, 1993. <http://nba.uth.tmc.edu/snnap/>.
26. Neuron, 1994. <http://www.neuron.yale.edu/neuron/>.
27. Heitler WJ. Neurosim, 1995. <http://www.st-andrews.ac.uk/~wjh/neurosim>
28. Model Database, 2012. <https://senselab.med.yale.edu/modedb/>
29. MacGregor RJ, Lewis ER. Neural modeling: electrical signal processing in the nervous system. Academic Press. New York 1977.
30. Hammer Ø, Harper DAT, Ryan PD. PAST: paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontología Electronica* 2001;4(1):9.
31. Gluckman BJ, Netoff TI, Neel EJ, Ditto WL, Spano ML, Schiff SJ. Stochastic resonance in a neuronal network from mammalian brain. *Phys Rev Letts* 1996;77(19):4098-101.
32. Lindner B, Schimansky-Geier L. Transmission of noise coded versus additive signals through a neuronal ensemble. *Phys Rev Letts* 2001;86(14):2934-37.
33. Schneidman Elad, Freedman Barry, Segev Idan. Ion channel stochasticity may be critical in determining the reliability and precision of spike timing. *Neural Computation* 1998;10:1679-703.