

Participación del cerebelo en la generación de respuestas reflejas y aprendidas del párpado

José M. Delgado-García*
Agnès Gruart*

Summary

Available data regarding the use of the eyelid motor system as an experimental model for the study of neural control of spontaneous, reflex, and conditioned motor responses are presented. The profile, kinematics, and frequency-domain properties of the different types of eyelid response are described. The firing properties of the three types of motoneuron involved in eyelid responses are also explained. Finally, the putative role of cerebellar cortex and nuclei in the genesis and control of reflex and learned eyelid movements are discussed in relation with recent available data in alert behaving cats.

Key words: Cerebellum, reflex blinks, conditioned blinks, interpositus nucleus, facial nucleus.

Resumen

Se presentan los datos disponibles en la actualidad acerca del uso del sistema motor palpebral para el estudio del control neuronal de respuestas motoras espontáneas, reflejas y condicionadas. Se describe el perfil, la cinética y las propiedades en el dominio de la frecuencia de los diferentes tipos de respuesta palpebral. Se explican también las propiedades de disparo de los tres tipos de motoneuronas troncoencefálicas relacionadas con el movimiento del párpado. Por último, se discute la posible participación de la corteza y de los núcleos cerebelosos en la génesis y control de los movimientos reflejos y aprendidos palpebrales, en relación con los datos obtenidos recientemente en los gatos despiertos y en estado de alerta.

Palabras clave: Cerebelo, parpadeo reflejo, parpadeo condicionado, núcleo interpósito, núcleo facial.

Introducción

El sistema motor de los párpados o de la membrana nictitante es un modelo experimental que se ha usado repetidamente desde los años treinta por diversas razones (25). En primer lugar, los movimientos palpebrales son fáciles de registrar en el animal despierto y en condiciones fisiológicas, sobre todo con el método del seguidor magnético de la posición (2, 11, 15). En segundo

lugar, las técnicas necesarias para la inducción (cuantificable) de respuestas palpebrales reflejas y adquiridas están muy bien desarrolladas (2,9,14,15,27,35). Además, gran parte de las estructuras nerviosas que controlan el movimiento de los párpados se localiza en el tronco del encéfalo y en el cerebelo, que son dos áreas cerebrales accesibles para estudiar su actividad eléctrica en las preparaciones animales crónicas y bien conocidas desde el punto de vista anatómico (ver referencias en 16,29). Todo esto hace que se pueda estudiar en el sistema motor palpebral cómo se generan y controlan por el SN los movimientos relativamente simples (14,27,35).

Por su parte, el cerebelo es una estructura que por su organización celular casi cristalina y por su difícil ubicación funcional, siempre está en el punto de mira de los neurocientíficos (3,7,19,22,23,26). Desde hace algunos años se supone que el cerebelo participa, sin que sepamos bien cómo, en la génesis del aprendizaje motor, además de participar en la coordinación y realización de movimientos reflejos y aprendidos. Según los autores, para comprender cómo participa el cerebelo en los procesos de coordinación y cronometraje motor, así como en la adquisición y realización de nuevas habilidades motoras, es necesario usar animales despiertos. En este sentido, contrasta la cantidad de información disponible sobre la biología celular, la histología, la conectividad, la electrofisiología y la farmacología de las estructuras cerebelosas (3,7,19,22,23,26) con lo que sabemos en la actualidad acerca del funcionamiento del cerebelo. El aprendizaje de una tarea motora, incluso tan simple como el condicionamiento clásico del reflejo corneal de un mamífero, requiere tiempo (días) lo que sugiere que los supuestos cambios en la estructura cerebral ocurren con relativa lentitud. Por otra parte, cualquier respuesta motora aprendida se elabora paso a paso y no surge de manera brusca y definitiva. También parece simplista considerar que una estructura única es la encargada de llevar a cabo un proceso tan complejo como el aprendizaje de nuevas habilidades motoras; esto es, que la capacidad de aprender fuera una propiedad distribuida entre varias estructuras cerebrales, y no estuviera restringida a algunas áreas determinadas de la corteza o a algunos núcleos cerebelosos.

Este trabajo tiene un doble objetivo. Primero, describir las características biomecánicas del sistema motor

* Laboratorio de Neurociencia, Universidad de Sevilla, Sevilla, España.

Correspondencia a: Prof. José M. Delgado-García, Laboratorio de Neurociencia, Facultad de Biología, Avda. Reina Mercedes, 6 41012-Sevilla, España, e-Mail: labneuro@cica.es.

del párpado, enumerar los diversos tipos de movimientos palpebrales y explicar brevemente la manera como los diversos núcleos troncoencefálicos generan los movimientos palpebrales reflejos y aprendidos. Segundo, se presentan los resultados preliminares obtenidos en nuestro laboratorio acerca de la participación del cerebelo en la génesis y control de los movimientos palpebrales. Para obtener una idea más completa de la anatomía y fisiología del sistema motor palpebral y, por extensión, facial, y del papel que desempeña el cerebelo en el aprendizaje motor, se pueden consultar otras revisiones más extensas y detalladas (10,11,15, 31,32,33).

Biomecánica palpebral

El sistema motor palpebral tiene que mover el párpado, el cual es de carga constante (salvo si se añade la de las pestañas postizas) y de muy poco peso (0,4-0,6 g en el gato). Además, el músculo *orbicularis oculi* carece, al parecer, de propioceptores, por lo que en este sistema motor no hay un reflejo de estiramiento (30). Aun así, e independientemente de esta aparente simplicidad, este sistema motor puede elaborar respuestas palpebrales muy distintas, dependiendo de los estímulos y de la situación conductual.

En principio, el reflejo del parpadeo es cerrar bruscamente la abertura palpebral en respuesta a la activación mecánica de la córnea, de las pestañas y de la piel periorbital (1,4,13,15,18,21). Este reflejo puede producirse también en respuesta a los estímulos luminosos y sonoros de gran intensidad (15,24). Estas respuestas reflejas están relacionadas con la protección de la cornea de agentes potencialmente nocivos. Además, los párpados se cierran de modo automático, aunque controlable por la voluntad, con objeto de mantener húmeda la superficie corneal. Estos movimientos (casi) automáticos parece que también están relacionados con complejos procesos cognoscitivos, porque aunque no sabemos bien cómo, el parpadeo interviene al principio y al final de los procesos atencionales (20). Por otra parte, el párpado sigue pasivamente los movimientos del ojo, sobre todo en el plano vertical, con objeto de no cubrir la pupila (2,11,15). Finalmente, el párpado participa en las respuestas faciales complejas y precisas; al guiñar el ojo y al reír (10,13), o durante los denominados *gestos amigables* de los felinos (5). Un último ejemplo de la respuesta palpebral es la respuesta condicionada que se induce mediante el condicionamiento clásico del reflejo corneal (9,14,15,25, 33,35).

Clasificación de los movimientos del párpado

La diversidad, la cinética y las propiedades del dominio del tiempo y de la frecuencia de los distintos tipos de movimientos del párpado, sólo se pueden apreciar en detalle si el desplazamiento palpebral se registra con el seguidor magnético de la posición (15). De acuerdo con estas características, los movimientos palpebrales registrados en el gato (17) se pueden clasificar como espontáneos, reflejos, pasivos y condicionados (figura 1).

Parpadeo espontáneo y voluntario

Los movimientos palpebrales espontáneos se repiten en el hombre con una frecuencia de 14-15 veces/min, y en el gato de 2-3 veces/min. Este movimiento consiste en el rápido descenso del párpado, seguido de una subida más lenta (figura 1B). Otro movimiento espontáneo (o voluntario) que se puede registrar en el gato es el denominado *guiño* o *gesto amigable*, que desde el punto de vista etológico se interpreta como una señal de apaciguamiento para sus congéneres (5). Estos *guiños amigables* aparecen de modo bilateral, y consisten en el movimiento del párpado hacia abajo, que dura entre 30 y 40 ms, seguido del retorno más lento a la posición inicial (abierta) de los párpados. En estos guiños se detecta fácilmente una oscilación característica de aproximadamente 20 Hz. Dicha oscilación se manifiesta como pequeños desplazamientos del párpado en dirección al cierre del párpado, que duran una media de 50 ms.

Parpadeos reflejos

Los parpadeos reflejos presentan perfiles motores distintos en función del estímulo sensorial (modalidad, intensidad y duración) que los produce (figura 1 C-E). El parpadeo en respuesta a un soplo de aire consiste en un descenso rápido del párpado seguido de un ascenso más lento. La duración de la fase de descenso es fija (de 20 a 25 ms en el gato), pero su amplitud crece linealmente de acuerdo con la intensidad del soplo, tal como se ha descrito en los seres humanos (11). Si el soplo de aire dura más de 20 ms, el descenso inicial sigue a una sucesión de pequeños movimientos descendentes que duran aproximadamente 50 ms (es decir, a una frecuencia de 20 Hz; figura 1C). La latencia de esta respuesta refleja es muy corta (10-12 ms en el gato) como corresponde a un arco reflejo bisináptico (18). Un intenso destello puede producir un parpadeo reflejo de menor amplitud y de mayor latencia que el producido por la activación de los receptores corneales y periorbitarios (figura 1D). Por último, un sonido intenso es capaz de producir un reflejo palpebral, aunque normalmente es muy débil y de latencia prolongada, al menos en los gatos (figura 1E). Sin embargo, en las ratas produce una intensa reacción de sobresalto que consiste en una compleja respuesta motora cuyo componente de menor latencia es, precisamente, el cerrar los párpados (6). Estas respuestas reflejas palpebrales son siempre de menor latencia y de mayor amplitud en el lado homolateral al estímulo.

Durante las respuestas reflejas, la cinética palpebral es el resultado de la rápida contracción de los párpados producida por la activación fásica del músculo orbicular de los párpados. Pero esta respuesta refleja es también resultado de la co-contracción de la musculatura extraocular que retrae el globo ocular al fondo de la órbita y (en aquellas especies que tienen membrana nictitante) de la contracción del músculo *retractor bulbi* (1,10,15,29).

Movimientos pasivos de los párpados

El párpado se mueve de modo pasivo siguiendo las rotaciones del ojo en la órbita, sobre todo durante los

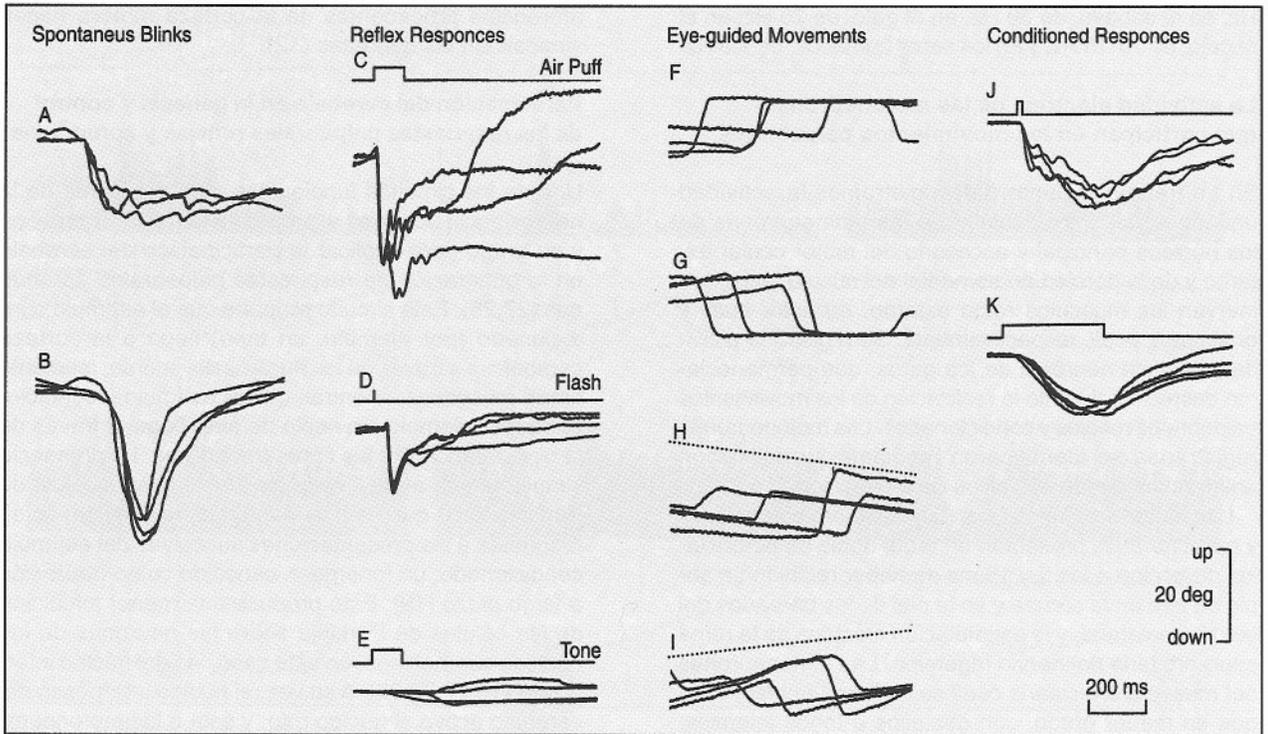


Figura 1. Distintos tipos de movimiento del párpado superior de carácter espontáneo o inducidos experimentalmente en el gato despierto. **A-B.** Dos tipos distintos de movimiento palpebral espontáneo. **C-E.** Respuestas palpebrales reflejas producidas por un soplo de aire (**C**, 3 kg/cm², 100 ms), un flash de luz (**D**, 1 ms) y un tono (**E**, 600 Hz, 90 dB, 100 ms). **F-G.** Movimientos palpebrales sacádicos hacia arriba (**F**) y hacia abajo (**G**) acompañando sacadas del ojo (no ilustradas). **H-I.** Movimientos palpebrales durante estimulación optocinética (6 grados/s, indicado por la línea de puntos) hacia abajo (**H**) o hacia arriba (**I**). **J-K.** Perfiles de dos tipos de respuesta palpebral condicionada. En **J** se ilustra la respuesta condicionada a un débil y breve soplo de aire (0,8 kg/cm², 20 ms) que precede por 250 ms a la presentación de un fuerte y duradero soplo de aire (3 kg/cm² 100 ms). En **K** se ilustra la respuesta condicionada a un tono (600 Hz, 90 dB, 350 ms) al que sigue, a 250 de su inicio, un soplo fuerte y duradero, como el utilizado en **J** (reproducido con permiso de Gruart y cols., págs. 511-528, en *The Cerebellum: From Structure to Control*, C.I. De Zeeuw, P. Strata y J. Voogd (eds), Elsevier, Amsterdam, 1997).

movimientos y fijaciones oculares hacia arriba y hacia abajo (figura 1 F-I). Los movimientos sacádicos del párpado del gato que acompañan las sacadas oculares tienen las mismas características cinéticas que éstas; es decir, son similares en amplitud, duración y velocidad. Al parecer, cuando los movimientos sacádicos del párpado son hacia arriba, son resultado de la contracción del músculo elevador del párpado; pero cuando son hacia abajo, el párpado se desplaza de modo pasivo en estos movimientos por la liberación de la fuerza almacenada en la aponeurosis del elevador del párpado y en los ligamentos palpebrales. Así, sin que intervenga ningún músculo, los párpados en reposo están cerrados, incluso cabeza abajo (11). El músculo *orbicularis oculi* tampoco está activo durante los movimientos lentos, en rampa, del párpado; por ejemplo, durante el reflejo optocinético ocular en el plano vertical. En este caso, también ocurre que el movimiento palpebral en rampa hacia arriba, es activo por la acción del músculo elevador de los párpados, pero hacia abajo es completamente pasivo (figura 1 H-I). Esto se observa en la ganancia (relación entre la velocidad del párpado y la del estímulo) de ambos tipos de movimientos, que es del orden de $0,72 \pm 0,11$ hacia arriba y de $0,57 \pm 0,90$ hacia abajo, para un estímulo visual a 6 grados/s en el plano vertical (15).

Los movimientos aprendidos de los párpados

El movimiento palpebral es fácilmente condicionable y, como se indicó en la *Introducción*, se ha utilizado desde hace más de 60 años como modelo experimental para estudiar los mecanismos neuronales subyacentes al aprendizaje motor (14,19,27,28,35). Sin embargo, sólo hasta hace poco (9,15,29) se estudió la cinética y las características oscilatorias de la respuesta palpebral condicionada (figura 1 J-K). El perfil del movimiento palpebral condicionada depende de la modalidad sensorial del estímulo condicionado (sonido, luz, soplo), de su intensidad y del lado en el que se presente el estímulo incondicionado. La respuesta palpebral condicionada tiene un perfil característico en rampa, en el que se aprecia con claridad un rizado producido por el carácter oscilante de la respuesta (figura 1 J). Por otra parte, la respuesta condicionada no es del tipo todo o nada, sino que se elabora progresivamente a partir de un bloque (*quanto*) mínimo que varía de una especie a otra. En el gato, este componente mínimo de la respuesta condicionada es de ≈ 50 ms de duración y de 2-3 grados de amplitud, lo que indica una oscilación subyacente de unos 20 Hz. Esta frecuencia de oscilación está en razón inversa al tamaño total del animal y al de la porción móvil del párpado (9): en la rata es de 35

Hz; en el cobayo, de 30 Hz; en el gato, de 20 Hz; en el conejo, de 10-15 Hz, y en los seres humanos, de 7,8 Hz.

La actividad eléctrica de las motoneuronas que participan en los movimientos palpebrales

En un trabajo reciente (29) registramos la actividad unitaria intra- y extracelular de las motoneuronas de los núcleos principal y accesorio del motor ocular externo y de la porción dorsomedial del núcleo facial que inervan los músculos recto externo, *retractor bulbi* y *orbicularis oculi*, respectivamente. Se registró la actividad eléctrica neuronal de los gatos, que permanecieron despiertos durante la realización de los movimientos palpebrales reflejos y condicionados. Las motoneuronas registradas se identificaron mediante su activación antidrómica desde sus sitios de proyección.

Las motoneuronas de los músculos *orbicularis oculi* y *retractor bulbi* presentan un brote doble de potenciales de acción a los 5 y 15 ms de haber recibido un soplo de aire en la córnea y en la piel de los párpados del lado homolateral, y la estimulación eléctrica de la rama supraorbitaria del nervio trigémino. Las motoneuronas del músculo *orbicularis oculi* se activan también, aunque en menor grado, con destellos o tonos intensos, pero las que inervan el músculo *retractor bulbi* no responden a estas modalidades sensoriales, por lo menos en el gato (29). Sólo entre 10 y 15% de las motoneuronas del núcleo motor ocular externo se activan durante los movimientos palpebrales reflejos (8).

La activación de las motoneuronas del músculo *orbicularis oculi* durante la adquisición de respuestas palpebrales condicionadas ocurre gradual y progresivamente. La actividad eléctrica registrada intracelularmente en estas neuronas motoras muestra potenciales sinápticos en el intervalo entre el estímulo condicionado y el incondicionado antes de que se observe ninguna respuesta condicionada. En las sesiones sucesivas de condicionamiento se observa la aparición de potenciales de acción aislados en dicho intervalo, que coinciden con mínimos desplazamientos (*quantos*) del párpado en dirección al cierre. Cuando se acumulan varios potenciales de acción en el intervalo entre los estímulos condicionado e incondicionado, se observa una respuesta palpebral condicionada como la ilustrada en la figura 1J. Por lo menos en el gato, las motoneuronas del músculo *retractor bulbi* no se activan durante la respuesta condicionada (29).

De acuerdo con la información disponible, las motoneuronas faciales que inervan el músculo *orbicularis oculi* codifican la velocidad de contracción de éste durante las respuestas reflejas, pero están más relacionadas con la posición del párpado durante las respuestas condicionadas. Esta diferencia sugiere: i) la distinta procedencia de las órdenes motoras que producen ambos tipos de respuesta, y ii) la distinta localización de las terminales nerviosas sobre la superficie de la motoneurona, con los botones sinápticos relacionados con la respuesta refleja localizados en el soma, y los relacionados con la respuesta aprendida, en las dendritas distales. En este sentido, se sabe que las terminales nerviosas de origen trigeminal ocupan sitios en el soma de las motoneuronas, mientras que las

aféncias procedentes de la corteza motora hacen sinapsis en las dendritas (12).

Participación del cerebelo en la génesis y control de las respuestas palpebrales reflejas y aprendidas

Uno de los circuitos funcionales más populares de la neurociencia actual es el propuesto por R.F. Thompson y su grupo para explicar la participación del cerebelo en la generación de respuestas palpebrales aprendidas (27,28). Este circuito propone que el estímulo condicionado (por ejemplo, un tono) llega a la corteza cerebelosa a través de los núcleos del puente, mediante fibras musgosas, mientras que el estímulo incondicionado (por ejemplo, un soplo de aire) llega, a través de la oliva inferior, por las fibras trepadoras. La presencia simultánea de ambos estímulos en la misma célula de Purkinje hace que ésta se haga menos sensible en su respuesta a las presentaciones sucesivas del estímulo condicionado, un fenómeno conocido como *depresión a largo plazo* (19). Esto produce una menor inhibición de las células de Purkinje sobre las neuronas de los núcleos cerebelosos, en este caso, las del núcleo interpósito (16,17,27,28). A su vez, el núcleo interpósito del cerebelo activa al núcleo rojo, y éste a las motoneuronas faciales, produciendo la respuesta condicionada.

Aunque el circuito descrito ha generado numerosas investigaciones y ha desempeñado un papel importante en los estudios sobre los mecanismos de aprendizaje, presenta todavía ciertas dificultades para aceptarlo por completo, así como ciertas incongruencias de acuerdo con la más reciente información obtenida por nuestro grupo en relación con la participación del cerebelo en las respuestas palpebrales reflejas y condicionadas. En primer lugar, el circuito es una versión simplificada de la compleja conectividad del cerebelo con los centros sensoriales troncoencefálicos, ya que, por ejemplo, la información acústica y somatosensorial (trigeminal) llega a la corteza cerebelosa desde muy diversos centros (ver referencias en 16,17). En segundo lugar, el diseño del circuito propuesto, por el que las señales condicionadas llegan al cerebelo por rutas distintas de las incondicionadas, no es sostenible cuando se utiliza la misma modalidad sensorial (por ejemplo, un soplo débil y muy breve que precede en unos 250 ms a la presentación de un soplo intenso y duradero), ya que supondría la presencia de una estructura especializada en el propio núcleo trigeminal para desviar en una dirección u otra el estímulo en función de su carácter de condicionado o incondicionado (15). Por último, las altas frecuencias de oscilación (10-35 Hz) que caracterizan al sistema motor palpebral en las distintas especies (9) hace improbable que tales señales neurales las controle la oliva inferior, la cual oscila a frecuencias mucho más bajas (< 10 Hz, ver 34).

Otro aspecto importante que obliga a suponer que el cerebelo desempeña un papel distinto en el sistema motor palpebral, es que la activación de la corteza y de los núcleos cerebelosos ocurren después de que empieza el movimiento palpebral, tanto en las respuestas reflejas como en las aprendidas (16,17). Ese hecho se ilustra en las figuras 2 y 3, en las que se muestra la actividad de neuronas localizadas en la porción dorso-

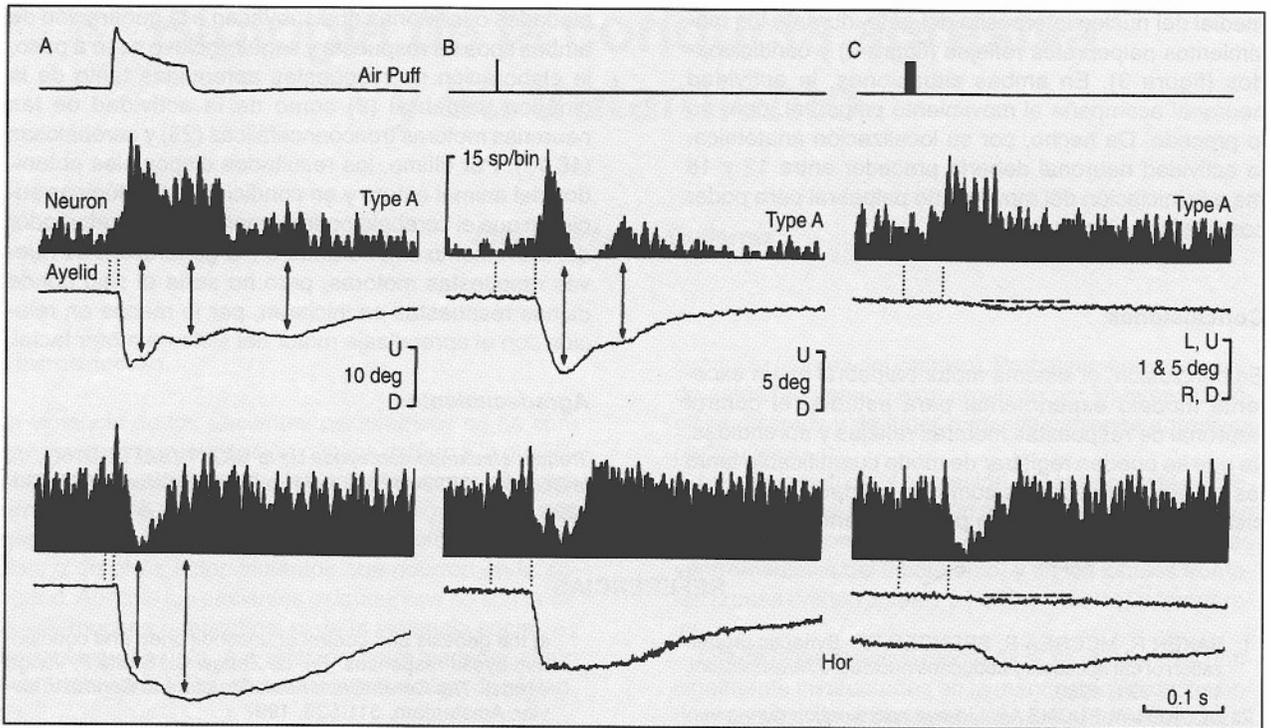


Figura 2. Histograma peri-estímulo de la actividad unitaria de neuronas de los núcleos cerebelosos en respuesta a la presentación repetida (30 veces) de soplos de aire (A), flashes de luz (B) y tonos (C). Se ilustra también el promedio de las respuestas palpebrales producidas (trazos marcados como eyelid). En C se ilustra también la posición del ojo en el plano horizontal (Hor). La calibración para el movimiento palpebral es 10 grados en A y 5 grados en B-C. La calibración para el movimiento del ojo ilustrado en es 1 grado. La base de tiempo en C es también para A-B. La ventana temporal(bin) es = 5 ms (reproducido con permiso de Gruart y Delgado-García, *Neuroscience*, 61: 665-681, 1994).

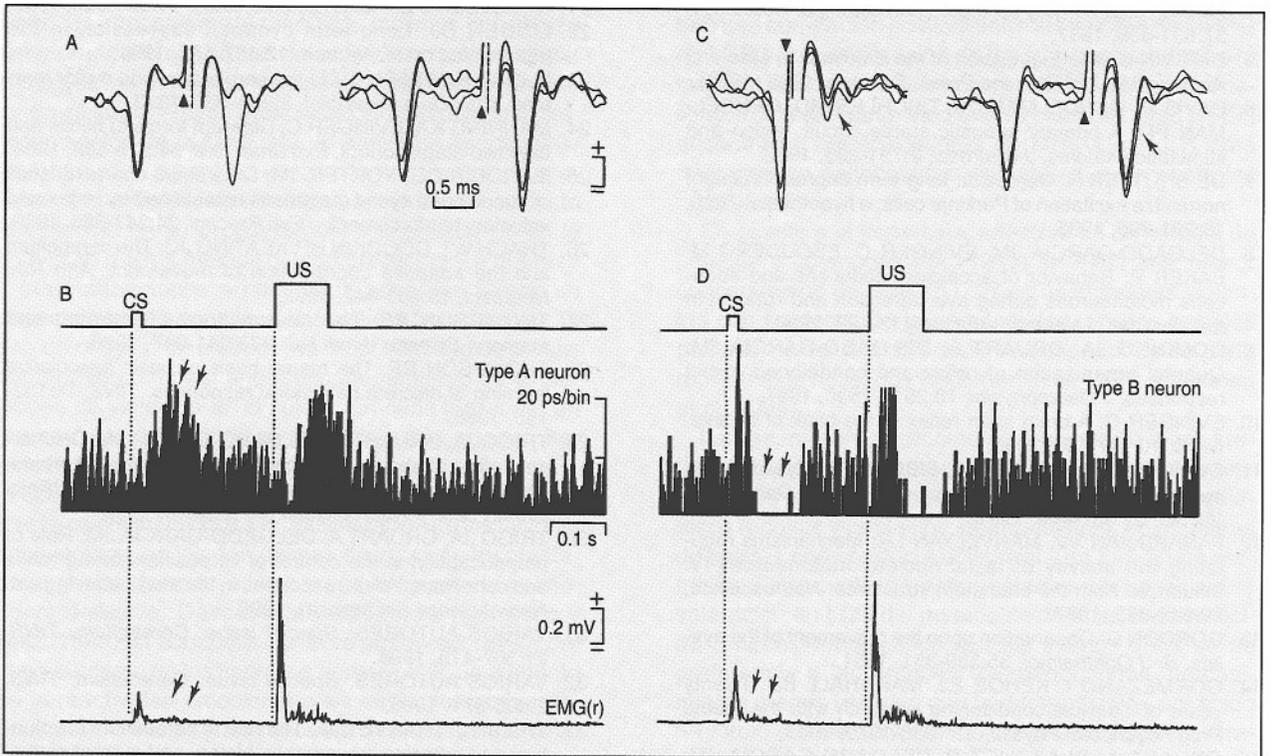


Figura 3. Actividad eléctrica unitaria de dos neuronas del núcleo interposito del cerebelo en el gato despierto, durante el condicionamiento clásico del reflejo corneal. A y C. Prueba de colisión aplicado a las dos neuronas. B. Actividad de ambas neuronas durante la primera sesión de condicionamiento. Se indica el momento de la presentación del estímulo condicionado (CS, un soplo de aire de 0,8 kg/ cm² y 20 ms) y del incondicionado (US, un soplo de aire de 3 kg/ cm² y 100 ms). Se indica el histograma peri-estímulo (n = 120) y el registro rectificado y promediado de la actividad electromiográfica del músculo orbicularis oculi (EMG(r)). La duración de la ventana temporal (bin) es de 5 ms. D. Id para la otra neurona. Nótese que la actividad de las neuronas ilustradas (tipos A y B) es complementaria (reproducido con permiso de Gruart y cols., págs. 511-528, en *The Cerebellum: From Structure to Control*, C.I. De Zeeuw, P. Strata y J. Voogd (eds), Elsevier, Amsterdam, 1997).

medial del núcleo interpósito del gato, durante los movimientos palpebrales reflejos (figura 2) y condicionados (figura 3). En ambas situaciones, la actividad neuronal acompaña al movimiento palpebral, pero no lo precede. De hecho, por su localización anatómica, la actividad neuronal debería preceder entre 12 y 18 ms a la iniciación del movimiento palpebral para poder considerarla como premotora.

Conclusiones

En conclusión, el sistema motor palpebral es un excelente modelo experimental para estudiar el control neuronal de respuestas motoras reflejas y aprendidas, ya que se pueden registrar de modo cuantificable tanto las entradas sensoriales como las salidas motoras del sistema (15). Asimismo, se pueden cuantificar las pro-

iedades oscilatorias que subyacen a la generación de ambos tipos de respuesta y seguir, incluso paso a paso, la elaboración de respuestas aprendidas tanto de la cinética palpebral (9) como de la actividad de las neuronas motoras troncoencefálicas (29) y cerebelosas (16,17). Por último, los resultados disponibles obtenidos del animal entero y en condiciones fisiológicas sugieren que el cerebelo podría tener un efecto reforzador del movimiento colaborando en la generación de nuevas respuestas motoras, pero no sería el sitio donde dichas respuestas se iniciaran, por lo menos en relación con el aprendizaje motor del sistema motor facial.

Agradecimientos

Trabajo efectuado con ayuda de la CICYT (SAF96-0160), de la DGICYT (PB93-1175) y de la Junta de Andalucía (PAI, CVI-122).

REFERENCIAS

1. BAKER R, MCCREA R, SPENCER RF: Synaptic organization of cat accessory abducens nucleus. *J Neurophysiol*, 43:771-791, 1980.
2. BECKER W, FUCHS AF: Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey. *J Neurophysiol*, 60:1227-1252, 1988.
3. BLOEDEL JR, BRACHA V: On the cerebellum, cutaneous reflexes, movement control and the elusive engrams of memory. *Behav Brain Res*, 68:1-44, 1995.
4. CRUCCU G, INGHILLERI M, FRAIOLI B, GUIDETTI B, MANFREDI M: Neurophysiologic assessment of trigeminal function after surgery for trigeminal neuralgia. *Neurology*, 37:631-638, 1987.
5. DARWIN C: *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Univ. of Chicago Press. Chicago, 1965 (1872).
6. DAVIS M, GENDELMAN DS, TISCHLER MD, GENDELMAN PM: A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *J Neurosci*, 2:791-805, 1982.
7. DE SHUTTER R: Cerebellar long-term depression might normalize excitation of Purkinje cells: a hypothesis. *TINS*, 18:291-295, 1995.
8. DELGADO-GARCIA JM, EVINGER C, ESCUDERO M, BAKER R: Behavior of accessory abducens and abducens motoneurons during eye retraction and rotation in the alert cat. *J Neurophysiol*, 64:413-422, 1990.
9. DOMINGO JA, GRUART A, DELGADO-GARCIA JM: Quantal organization of reflex and conditioned eyelid responses. *J Neurophysiol*, 78:2518-2530, 1997.
10. EVINGER C: A brain stem reflex in the blink of an eye. *NIPS*, 10:147-153, 1995.
11. EVINGER C, MANNING KA, SIBONY PA: Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 32:387-400, 1991.
12. FANARDJIAN VV, MANVELYAN LR: Mechanisms regulating the activity of facial nucleus motoneurons-IV. Influences from the brainstem structures. *Neuroscience*, 20:845-853, 1987.
13. GORDON G: Observation upon the movement of the eyelids. *Br J Ophthalmol*, 35:339-351, 1951.
14. GORMEZANO I, KEHOE EJ, MARSHALL BS: Twenty years of classical conditioning research with the rabbit. *Prog Psychobiol Physiol*, 21:1068-1070, 1983.
15. GRUART A, BLAZQUEZ P, DELGADO-GARCIA JM: Kinematics of spontaneous, reflex, and conditioned eyelid movements in the alert cat. *J Neurophysiol*, 74:226-248, 1995.
16. GRUART A, DELGADO-GARCIA JM: Discharge of identified deep cerebellar nuclei neurons related to eye blinks in the alert cat. *Neuroscience*, 61:665-681, 1994.
17. GRUART A, PASTOR AM, ARMENGOL JA, DELGADO-GARCIA JM: Involvement of cerebellar cortex and nuclei in the genesis and control of unconditioned and conditioned eyelid responses. En: de Zeeuw CI, Strata P, Voogd J (eds). *The Cerebellum: From Structure to Control*. Elsevier, Amsterdam, 511-528, 1997.
18. HIRAOKA M, SHIMAMURA M: Neural mechanisms of the corneal blinking reflex in cats. *Brain Res*, 374:306-320, 1977.
19. ITO M: Long-term depression. *Ann Rev Neurosci*, 12:85-102, 1989.
20. KENNARD DW, GLASER GH: An analysis of eyelid movements. *J Nerv Ment Dis*, 139:31-48, 1964.
21. KUGELBERG E: Facial reflexes. *Brain*, 75:385-396, 1952.
22. LINDEN DJ: Long-term synaptic depression in the mammalian brain. *Neuron*, 12:457-472, 1994.
23. LLINAS R, WELSH J: On the cerebellum and motor learning. *Curr Opin Neurobiol*, 3:958-965, 1993.
24. MANNING KA, EVINGER C: Different forms of blinks and their two-stage control. *Exp Brain Res*, 64:579-588, 1986.
25. MARQUIS DG, PORTER JM: Differential characteristics of conditioned eyelid responses established by reflex and voluntary reinforcement. *J Exp Psychol*, 24:347-365, 1939.
26. THACH WT, GOODKIN HP, KEATING JG: The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Ann Rev Neurosci*, 15:403-442, 1992.
27. THOMPSON RF: The neurobiology of learning and memory. *Science Wash DC*, 233:941-947, 1986.
28. THOMPSON RF: The neural basis of basic associative learning of discrete behavioral responses. *TINS*, 11:152-155, 1988.
29. TRIGO JA, GRUART A, DELGADO-GARCIA JM: Discharge profiles of abducens, accessory abducens, and orbicularis oculi motoneurons during reflex and conditioned blinks in alert cats. *J Neurophysiol* (en prensa), 1999.
30. TRIGO JA, GRUART A, DELGADO-GARCIA JM: Role of proprioception in the control of lid position during reflex and conditioned blink responses in the alert behaving cat. *Neuroscience* (en prensa), 1999.
31. VARIOS AUTORES: *Special issue: Cerebellum*. *TINS*, 21:367-419, 1998.
32. VARIOS AUTORES: *Special issue: Cerebellum*. *TINS*, 2:305-371, 1998.
33. WELSH JP, HARVEY JA: The role of cerebellum in voluntary and reflexive movements: history and current status. En: LLinas R, Sotelo C (eds). *The Cerebellum Revisited*. Springer-Verlag, Nueva York, 301-334, 1992.
34. WELSH JP, LAND EJ, SUGIHARA I, LLINAS R: Dynamic organization of motor control within the olivocerebellar system. *Nature*, 374:453-457, 1995.
35. WOODY CD: Understanding the cellular basis of memory and learning. *Annu Rev Psychol*, 37:433-493, 1986.