

LA NEURONA PIRAMIDAL INVERTIDA

Trabajo de fin de grado

Curso 2014-2015

6º Medicina



ALBERTO MURILLO MARTÍN

Tutor: Dr. Primitivo Contamina

Dpto. Anatomía e Histología Humanas

Universidad de Zaragoza

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

	<u>Pág.</u>
Resumen / palabras clave	2
Abstract / key words	3
Introducción	4
Organización de la corteza cerebral	4
Tipos de neuronas de la isocorteza	6
Neuronas piramidales invertidas	8
Morfología	8
Soma	9
Dendrita apical	10
Dendritas basales	11
Espinas dendríticas	12
Axón	13
Ultraestructura	15
Proyecciones axonales	17
Proyecciones córtico-corticales ipsilaterales	17
Proyecciones córtico-corticales contralaterales	19
Proyecciones córtico-claustrales	19
Proyecciones córtico-estriatales	20
Otras proyecciones corticofugas	20
Posición radial	21
Fisiología	22
Potencial de membrana de reposo	22
Resistencia de entrada	23
Umbral del potencial de acción	23
Amplitud del potencial de acción	23
Excitabilidad	24
Propiedades sinápticas en estudios con LCR artificial	24
Patologías relacionadas	25
Conclusiones	27
Referencias bibliográficas	28

Resumen

El principal objetivo de este trabajo de fin de grado es hacer una revisión de las publicaciones más significativas que han aportado datos acerca de las neuronas piramidales invertidas a lo largo del tiempo con el fin de conocer las características (morfológicas, fisiológicas...) que definen a estas neuronas. Las neuronas piramidales invertidas apenas constituyen entre el 1 y el 8% del total de neuronas de la corteza cerebral en el ratón, la rata y el conejo. En todas las especies se encuentran en las capas V y VI de las áreas, principalmente, visuales y auditivas. El soma de la neurona suele ser triangular, ovoide o redondo. De su polo basal salen multitud de dendritas basales y de su polo apical sale la dendrita apical en dirección a la sustancia blanca, no hacia la superficie cortical como es propio de las neuronas piramidales convencionales. Se pueden distinguir tres tipos según el lugar del que emerge el axón: del polo basal del soma, de la cara lateral del soma y de la dendrita apical. Al microscopio electrónico, las neuronas piramidales invertidas comparten muchas características con las neuronas piramidales típicas, pero se diferencian sobre todo en el axón, porque en las neuronas piramidales invertidas es más fino, más largo y tiene una mayor cantidad de sinapsis. Emiten proyecciones a la corteza ipsilateral, contralateral, al cuerpo calloso, los núcleos geniculados, estriados y al puente. Son neuronas excitatorias y utilizan el glutamato como neurotransmisor. Se desconoce la causa de la "inapropiada" orientación de las dendritas de las neuronas piramidales invertidas aunque se cree que puede estar relacionada con un fallo en la rotación de la neurona durante la embriogénesis. En la actualidad no se asocia ninguna patología concreta con el mal funcionamiento de las neuronas piramidales invertidas.

Palabras clave: neurona piramidal invertida, morfología, ultraestructura, fisiología, conexiones eferentes, corteza cerebral.

Abstract

The main objective of this study is to review past and recent reports providing data related to the light and electron microscopy, physiology and connectivity of the inverted pyramidal neurons of the cerebral cortex. These neurons represent only 1-8 % of all cortical neurons (in rats, mice or rabbits) and they are located in deep cortical layers (V-VI), mainly in visual and auditory areas. The soma of inverted pyramidal cell is triangular, round or ovoid shaped. The basal side of the soma points to the pial surface and from it extends several radially ramified dendritic trunks. From the opposite side of the soma grows the apical dendrite, directed toward the white matter, not towards the pial surface as occurs in typical pyramidal neurons. The axon could arise (1) from the basal or lateral surface of the soma, or (2) from the apical dendrite but usually runs into the white matter. The ultrastructural features of typical pyramidal neurons are similar to inverted pyramidal cells. Nevertheless, the length of the axon's initial segment and the number of synaptic contacts received by the axon's initial segment of the inverted neurons are greater than that of the typical pyramidal cells. The inverted pyramidal neurons send connections to ipsi- and contralateral cortical areas, thalamic geniculate nucleus, striatum and pons. These cells are excitatory neurons and use glutamate as neurotransmitter. The cause of the "incorrectly" dendritic orientation of inverted pyramidal cells remains unknown. Nowadays no pathological process has been related to malfunction of inverted pyramidal neurons.

Key words: inverted pyramidal neurons, morphology, ultrastructure, physiology, efferent connections, cerebral cortex.

Introducción

La neurona piramidal invertida, objeto de la presente revisión bibliográfica, es un tipo de neurona que se encuentra en la corteza cerebral y, por eso, antes de profundizar en su descripción es conveniente aportar algunos datos acerca de la corteza cerebral (organización, tipos neuronales...).

Organización de la corteza cerebral

La corteza cerebral humana tiene un espesor que varía de 2-5 mm y el número de neuronas que posee oscila entre 12.000 y 15.000 millones. A esto se añade una cantidad 10 veces mayor de células de la neuroglia que en su mayoría son astrocitos.

Hay dos tipos de corteza cerebral: la allocorteza y la isocorteza. Mientras que la allocorteza es de estructura diversa y se encuentra en las regiones corticales filogenéticamente antiguas, la isocorteza corresponde a regiones corticales filogenéticamente más nuevas. En los seres humanos la isocorteza constituye alrededor del 95% de la corteza cerebral (Ross y Pawlina, 2013)..

Cuando se estudia la citoarquitectura de la corteza cerebral con la tinción de Nissl o de H & E, se pueden distinguir varias capas de la isocorteza. En concreto, la isocorteza tiene seis capas horizontales y una estructura relativamente uniforme. En ellas encontramos células de la neuroglia, fibras nerviosas y neuronas gabaérgicas y glutamaérgicas:

Capa I o molecular o plexiforme: las pocas neuronas que encontramos son Golgi y horizontales de Cajal, pero abundan las fibras nerviosas.

Capa II o granular externa: encontramos neuronas piramidales pequeñas y neuronas granulares o estrelladas. También llegan aferencias.

Capa III o piramidal externa: es rica en neuronas piramidales medianas e interneuronas. También hay neuronas en candelabro (gabaérgicas). Llegan aferencias y salen eferencias.

Capa IV o granular interna: es rica en neuronas no piramidales. Es la capa receptora fundamental con células en cesto (gabaérgicas), granulares o estrelladas (glutamaérgicas). La mayor parte pequeñas aunque también hay alguna grande.

Las fibras nerviosas de la estría de Baillarger externa atraviesan horizontalmente esta capa que en el cortex visual primario es muy gruesa y visible y se denomina estría de Gennari

Capa V o piramidal interna: es rica en células piramidales (son las únicas neuronas efectoras de la corteza). Es la capa efectora fundamental. Se encuentra la estría de Baillarger interna en la zona más interna.

Capa VI o polimorfa: en esta capa hay neuronas piramidales modificadas cuyas dendritas solo llegan a la capa IV. En esta capa también hay neuronas de Martinotti.

En cuanto a las fibras nerviosas, se dividen en aferentes y eferentes:

Las fibras aferentes a la corteza cerebral son de 3 tipos: cortico-corticales (desde otras zonas de la corteza a todas las capas), tálamo-corticales (desde el tálamo sobre todo a la capa IV y algo a III y VI) y difusas que son inespecíficas: colinérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas a todas las capas.

Hay varios tipos de fibras eferentes: axones de neuronas piramidales: P (de proyección a todo tipo de zonas subcorticales desde la capa V), A (de asociación a otras zonas de la corteza desde las capas II, III y VI) y C (callosas o comisurales a la corteza del otro hemisferio desde las capas II y III). Además las neuronas piramidales de la capa VI proyectan a otras zonas de la corteza y el tálamo (Ross y Pawlina, 2013).

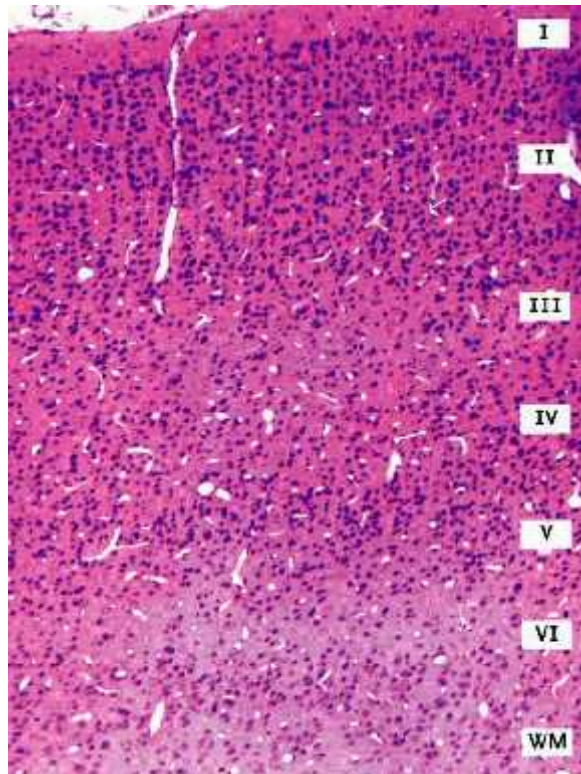


Fig. 1. Capas de la corteza cerebral teñida con H & E (Kerr, 2010).

Neuronas de la isocorteza

Cuando se estudia la corteza cerebral con la tinción de Golgi se distinguen diferencias morfológicas en las neuronas de las láminas corticales. Las neuronas de la isocorteza son en el 85% neuronas piramidales (y neuronas piramidales modificadas) y en el 15% las llamadas neuronas no piramidales (interneuronas).

Neuronas no piramidales: entre las neuronas no piramidales (desde un punto de vista morfológico, células granulosas o estrelladas) pueden distinguirse tipos muy diferentes como células en cesta, células en candelabro, células de penacho doble o células bipolares. Todas estas neuronas poseen un axón corto y la mayoría carece de espinas en las dendritas. Su axón no abandona la corteza y funcionan como interneuronas (neuronas intercalares), que tienen una acción inhibitoria (GABA) o excitadora (diversos péptidos como la colecistocinina y el péptico intestinal vasoactivo) y vinculan neuronas dentro de la corteza.

Neuronas piramidales: como su nombre indica, el soma de las neuronas piramidales tiene una forma semejante a la de una pirámide. De su vértice surge la

llamada dendrita apical, gruesa, que está orientada hacia la superficie del cerebro que llega a la capa I excepto en las modificadas de la capa VI que no sobrepasan la capa IV. De la base parten las dendritas basales de trayecto más horizontal.

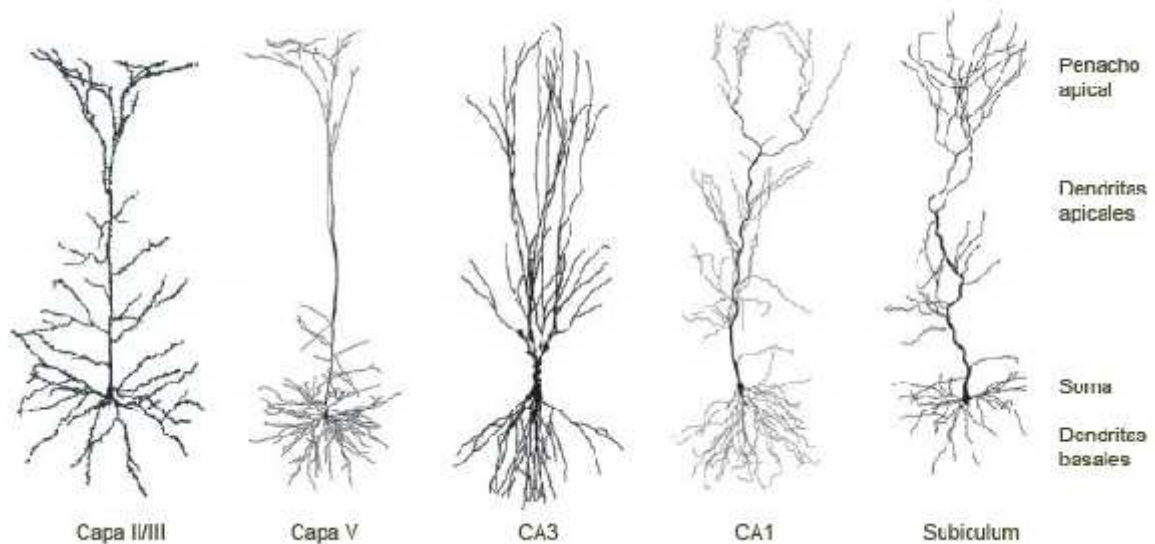


Fig. 2. Neuronas piramidales de diversas localizaciones de la corteza cerebral (Tomado de Spruston 2008)

Las dendritas se ramifican en grado diverso y todas tienen espinas. Estas espinas son excrecencias pequeñas de las dendritas y corresponden a estructuras postsinápticas, con las cuales establecen vinculaciones múltiples varias terminaciones presinápticas de axones de otra neuronas. Las dendritas crecen con gran intensidad desde el comienzo de la vida y pueden mantener su actividad de crecimiento hasta edades muy avanzadas. Sus ramificaciones terminales alcanzan la capa más externa de la corteza.

El proceso del envejecimiento en general no conduce a una pérdida drástica de las neuronas de la corteza cerebral. Sin embargo, produce limitaciones funcionales por pérdida de espinas o dendritas entera. En cambio, la lipofuscina acumulada en los somas aumenta con la edad.

La configuración de las neuronas piramidales puede variar de manera considerable, desde formas diminutas hasta formas gigantes. Un ejemplo de neuronas piramidales muy grandes corresponde a las neuronas gigantopiramidales de Betz en la corteza motora primaria por delante del surco central.

Los axones largos de las neuronas piramidales discurren en sentido vertical hacia la sustancia blanca subcortical. Allí suelen emitir muchas colaterales, algunas de expansión muy amplia. Los axones se dirigen hacia otras regiones corticales (como al hemisferio contralateral, neuronas comisurales y de asociación) o hacia núcleos subcorticales (neuronas de proyección). El neurotransmisor de las neuronas piramidales es el glutamato. Son las únicas neuronas efectoras de la corteza cerebral (Ross y Pawlina, 2013).

En concreto en esta revisión voy a centrarme en un tipo de neuronas piramidales que no son bien conocidas: las neuronas piramidales invertidas.

Neuronas piramidales invertidas

Pese a que estas neuronas han sido descritas desde los tiempos de Ramón y Cajal (1911) en las capas V y VI de la corteza cerebral de prácticamente todos los mamíferos estudiados, su anatomía y fisiología todavía no son bien conocidas en la actualidad.

Las neuronas piramidales invertidas representan un pequeño porcentaje del total de células que se encuentran en la corteza cerebral variando entre el 1 y el 8'5% según la especie y la localización (Parnavelas et al. 1977, Bueno-López et al. 1991)

Sobre todo es conocida por formar proyecciones callosas e intracorticales. Y se cree que puede participar en funciones locales e interhemisféricas. (Steger et al. 2013).

Morfología

Las neuronas piramidales típicas tienen un soma con forma de pirámide y de su vértice surge la dendrita apical que apunta a la superficie de la corteza cerebral. Sin

embargo, en las neuronas piramidales invertidas la dendrita apical apunta a la sustancia blanca.

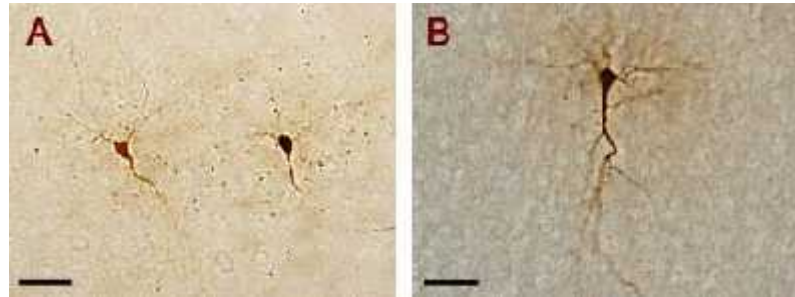


Fig. 3. Neuronas piramidales invertidas del ratón (A) y la rata (B) llenas de biocitina. Barra de calibrado: 30 μ m (Tomado de Steger et al., 2013)

Soma

Se han descrito tres morfologías diferentes en el soma de la neurona piramidal invertida. Puede ser triangular (con el vértice apuntando a la sustancia blanca), ovoide o redondo (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

En cuanto al perímetro de esta célula, se ha medido en ratones y en ratas. Y se ha comparado con neuronas piramidales normales. Dando los siguientes resultados:

	Perímetro (μ m)
Ratón CPI	44.07 \pm 1.27
Ratón CP	41.86 \pm 3.59
Rata CPI	49.11 \pm 1.58
Rata CP	43.02 \pm 0.59

Con estos datos se comprobó que la célula piramidal invertida (CPI) de la rata tenía un perímetro mayor que la CPI del ratón. En el estudio no hubo diferencias significativas entre las neuronas piramidales (CP) del ratón y de la rata, ni entre las CPI y las CP del ratón. Sin embargo, las neuronas piramidales invertidas de la rata tenían un perímetro mayor que las piramidales normales (Steger et al. 2013).

Dendrita apical

La dendrita apical emerge desde la cara del soma más cercana a la sustancia blanca. Entonces la dendrita apical puede seguir la dirección del eje radial cortical o desviarse oblicuamente de él. Esto último, a veces, sucede porque el soma celular está orientado oblicuamente y la dendrita apical tiene que desviarse en un principio para poder seguir el eje radial cortical. El curso que sigue serpenteando la dendrita apical de la neurona piramidal invertida por el eje radial cortical es muy diferente al de la dendrita apical de la neurona piramidal típica. Ya que la de ésta última es mucho más directo. Además, la dendrita apical de la neurona piramidal invertida se puede bifurcar en dos árboles dendríticos más delgados.

Durante el camino hacia la sustancia blanca, la dendrita apical o sus bifurcaciones van a dar lugar posteriormente a muchas ramas dendríticas. Estas ramas se curvan suavemente también, pero son más delgadas que la dendrita principal. Siguen descendiendo en dirección oblicua. Y pueden ser terminales o ramificarse hasta cuatro veces más sucesivamente. A su vez, la dendrita apical puede terminar brotando en una dendrita penacho. En cualquier caso, la dendrita apical es capaz de entrar en la sustancia blanca, sobre todo si se encuentra en la capa IV de la corteza (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Se compararon las dendritas apicales de la neurona piramidal típica y la neurona piramidal invertida en ratones y ratas observándose los siguientes resultados (Steger et al. 2013).

	Diámetro (μm)	Ramas	Longitud (μm)	Área (μm^2)
Ratón CPI	2.33 \pm 0.19	3.86 \pm 0.57	400.14 \pm 62.40	1540.54 \pm 220.98
Ratón CP	2.57 \pm 0.10	3.90 \pm 0.92	325.30 \pm 41.07	728.91 \pm 91.98
Rata CPI	2.54 \pm 0.14	6.17 \pm 1.15	840.07 \pm 149.81	2738.70 \pm 409.18
Rata CP	2.47 \pm 0.11	4.88 \pm 0.58	420.34 \pm 54.62	928.07 \pm 118.31

Dendritas basales

Desde la cara superior del soma, en dirección a la corteza suprayacente, emergen ocho dendritas basales. Una de estas dendritas puede continuar directamente hacia la corteza cerebral más superficial. Hay que decir que todas las dendritas basales se pueden tener varias ramificaciones, secundarias y terciarias, pero ninguna dendrita basal es más larga que la dendrita apical.

Las primeras porciones de las dendritas apicales y basales no tienen espinas. En la dendrita apical puede continuar después de la primera ramificación dendrítica. La superficie restante de las dendritas está ricamente cubierto de espinas (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

También se han comparado las dendritas basales de las neuronas piramidales y las piramidales invertidas en ratones y ratas (Steger et al. 2013).:

	Ramas	Longitud (μm)	Longitud de la rama (μm)	Área (μm^2)
Ratón CPI	4.36 \pm 0.46	496.04 \pm 54.95	134.18 \pm 14.85	1684.45 \pm 153.17
Ratón CP	3.7 \pm 0.67	425.19 \pm 59.45	97.63 \pm 9.95	838.70 \pm 126.15
Rata CPI	7.39 \pm 1.02	1037.97 \pm 117.28	249.72 \pm 28.83	3513.20 \pm 379.88
Rata CP	5.38 \pm 0.91	521.41 \pm 59.29	137.09 \pm 19.66	950.94 \pm 88.70

Las dendritas apicales son más gruesas que las dendritas basales y su espesor puede variar de un diámetro de 1 μm (Larkman y Mason 1990; Lederberger y Larkum 2010) hasta más de 10 μm (White y Hersch 1982). La CPI tenía un diámetro medio de 2,33 \pm 0,19 μm y 2,54 \pm 0,14 μm en el ratón y la rata, respectivamente. Se encontraron resultados similares en la CP del ratón (2,67 \pm 0,1 μm) y en la CP de la rata (2,47 \pm 0,11 μm). El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre los grupos.

Se observó una longitud total mayor de la dendrita apical (840,07 \pm 149,81 μm) y las dendritas basales (1037,97 \pm 117,28 μm) en las CPI de la rata que en las CPI del

ratón (apical: $400,14 \pm 61,03 \mu\text{m}$; basal: $496,04 \pm 54,95 \mu\text{m}$). También la longitud de las dendritas en la CP de la rata (apical: $420,35 \pm 54,62 \mu\text{m}$; basilar: $521,41 \pm 59,29 \mu\text{m}$) es mayor que en la CP del ratón (apical: $325,30 \pm 41,07 \mu\text{m}$; basilar: $425,19 \pm 59,45 \mu\text{m}$).

También se vio un mayor número de ramificaciones dendríticas en dendritas apicales ($6,17 \pm 1,15$) y dendritas basales ($7,39 \pm 1,02$) en la CPI y CP de la rata (apical: $4,88 \pm 0,56$; basilar: $5,38 \pm 0,91$) que en la CPI (apical: $3,86 \pm 0,55$; basilar: $4,36 \pm 0,46$) y la CP del ratón (apical: $3,9 \pm 0,92$; basilar: $3,7 \pm 0,67$). Aunque las comparaciones estadísticas (ANOVA) no revelaron diferencias significativas.

Se encontraron diferencias en la longitud media de las dendritas basales ($F(3,70) = 7,39$, $p < 0,01$), que fue más larga en la CPI de la rata ($249,72 \pm 28,83 \mu\text{m}$) y del ratón ($134,18 \pm 14,95 \mu\text{m}$), en comparación con la CP de la rata ($137,09 \pm 19,66 \mu\text{m}$) y del ratón ($97,63 \pm 9,94 \mu\text{m}$). Aunque una vez más no se encontraron diferencias significativas. En el área total de la superficie dendrítica tampoco hubo diferencias significativas.

Espinas dendríticas

La superficie de las dendritas de las neuronas piramidales invertidas está tachonada de pequeñas prolongaciones que reciben el nombre de espinas dendríticas (Parnavelas et al. 1977; Qi et al. 1999; Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

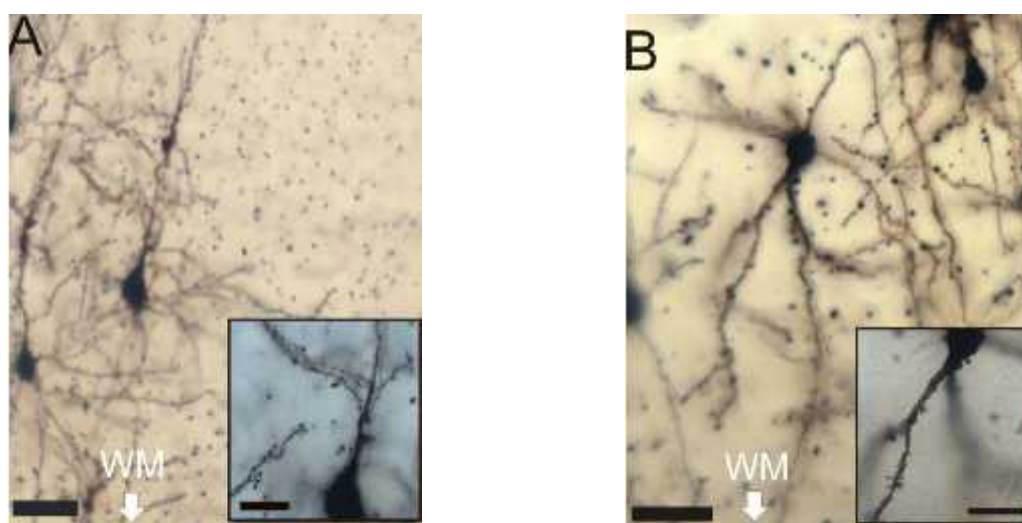


Fig. 4. Neuronas piramidales típicas (A) e invertidas (B) teñidas con Golgi y mostrando dendritas con sus espinas. Barra de calibrado: $50 \mu\text{m}$ (recuadro: $25 \mu\text{m}$). (Tomado de Steger et al. 2013).

Comparando la densidad de espinas en las CPI y las CP del ratón teñidas con el método de Golgi (Steger et al. 2013) se constata que no hay una diferencia significativa en la densidad de espinas de la dendrita apical y las dendritas basales de las CPI y las CP.

Axón

El axón de las neuronas piramidales invertidas no emerge siempre del mismo lugar. Estos lugares pueden ser (Landrieu y Goffinet 1981; Bueno-López et al. 1991):

- 1- La superficie basal del soma, o incluso la porción basal de una dendrita junto al soma.
- 2- En una cara lateral del soma celular.
- 3- La dendrita apical, a veces de la parte más alejada del soma.

En los estudios que se han llevado a cabo para estudiar el lugar del que emerge el axón se han seleccionado neuronas piramidales invertidas de la corteza occipital y temporal de conejos (n=127). Y se ha observado que entorno al 60% de los axones emergen de la dendrita apical, un 30% de la superficie basal del soma y un 10% de la cara lateral del soma (Bueno-López et al. 1991). Por lo tanto, el sitio más frecuente de aparición del axón de la neurona piramidal invertida es la dendrita apical.

También se ha llevado a cabo este mismo estudio en ratas. E informa de una distribución diferente, aunque en este estudio la muestra era menor (n=28). En concreto se han estudiado las neuronas de la corteza visual y la sensitivo-motora. En este caso el 45% salían de la dendrita apical, el 35% de la superficie basal del soma y el 20% restante del flanco lateral del soma. En ratas se observó que la aparición del soma en la dendrita apical o el soma era parecida (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Pese a la diferencia de lugares de aparición del axón, normalmente suele ir a la sustancia blanca. Por lo que los axones que salen de la dendrita apical o desde el flanco tienen que inclinarse para seguir la dirección hacia la sustancia blanca. En el caso de que salga desde la parte basal del soma, el camino es más complicado

porque el axón entra en la capa de la corteza superior para hacer un giro de 180° e ir en dirección descendente.

Esto último se observó al inyectar biocitina en los primeros veinte días postnatales en el cortex visual primario con el fin de estudiar las proyecciones retrógradas con el cortex visual secundario adyacente. Se vio que algunos de los axones que emergían del soma en la capa IV subían a la capa superior para luego ir en dirección descendente hacia la sustancia blanca.

También se hicieron estudios con impregnación de plata y aunque se supuso que los axones que salían del soma de la neurona tenían que dar la vuelta de 180°, no se llegó a tener una garantía total de que esto es así.

En contraste, otros axones de las neuronas piramidales invertidas tienen abundantes colaterales. Estas pueden proceder no sólo de la descendente, sino también de la porción ascendente del axón.

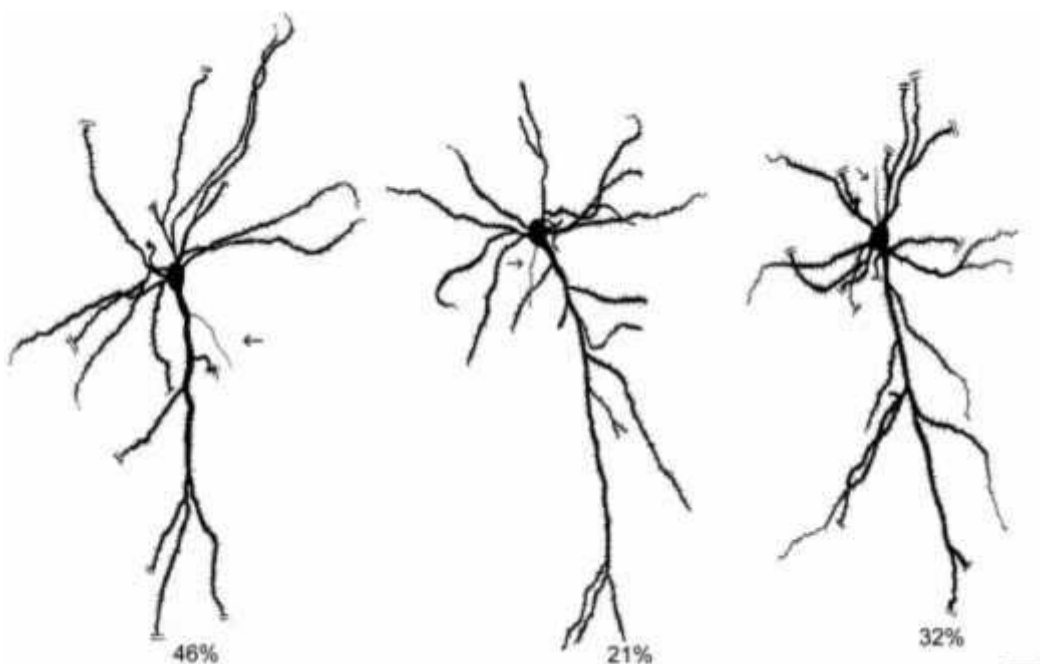


Fig 5. Dibujos de los distintos subtipos de neuronas piramidales invertidas dependiendo del lugar de nacimiento del axón (de izquierda a derecha): dendrita apical, parte lateral del soma y parte basal del soma. Los porcentajes indican la proporción de los subtipos (Tomado de Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Ambos tipos de colaterales van horizontales y oblicuas dentro de la corteza durante cientos de micrómetros. Las colaterales oblicuas pueden ser ascendentes o

descendentes. Las ascendentes pueden llegar hasta la capa II y III. En la corteza visual del gato, la orientación de las dendritas apicales de una neurona piramidal invertida depende de la posición de la célula madre dentro de las circunvoluciones. La incidencia de las neuronas piramidales invertidas disminuye desde la parte superior de las circunvoluciones a la parte inferior de los surcos. Mientras que las neuronas piramidales orientadas horizontalmente aumentó. La mayoría de los axones surgen de la dendrita apical (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Ultraestructura

Las neuronas piramidales típicas y las neuronas piramidales invertidas comparten muchas características pero no todas. En concreto se han estudiado las neuronas de la corteza visual y la sensitivo-motora de ratas en el microscopio electrónico (Mendizábal- Zubiaga et al. 2007).

Las características similares entre las dos células son:

En primer lugar, las neuronas piramidales típicas y las neuronas piramidales invertidas no tienen hendiduras en la membrana nuclear. Estas hendiduras son típicas de los núcleos de las interneuronas gabaérgicas corticales (Peters y Kara 1985).

En segundo lugar, las sinapsis entrantes que se forman en las dendritas y el soma tienen una distribución parecida entre las neuronas piramidales típicas y neuronas piramidales invertidas. De este modo, los botones de las dendritas de ambos subgrupos celulares, tienen vesículas redondas y forman contactos asimétricos Gray tipo I. Además, los botones sinápticos del cuerpo celular tienen vesículas polimorfas y forman contactos simétricos Gray tipo II. De forma que las sinapsis de estas células pueden ser simétricas y asimétricas. Este patrón es típica de las neuronas excitatorias de la corteza cerebral (Colonnier 1968; Peters y Kara 1985).

En tercer lugar, los segmentos iniciales del axón de las neuronas piramidales típicas y de las neuronas piramidales invertidas reciben contactos sinápticos que son casi exclusivamente de tipo Gray tipo II. Las densidades de las membranas presinápticas y postsinápticas son simétricas. Y las vesículas sinápticas son aplanada y polimorfas.

Estas características son muy similares a las descritas anteriormente en estudios sobre el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales típicas (De Felipe y Fariñas 1992). Igual que en el apartado anterior, estas características orientan a que las neuronas piramidales invertidas tienen función excitatoria. Los botones sinápticos que contactan con el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales típicos son característicos de las neuronas candelabro (Somogyi 1977, Somogyi et al. 1982). Se sospecha que los botones sinápticos encontrados en el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales invertidas también puedan pertenecer a las células candelabro, pero todavía no hay evidencias suficientes.

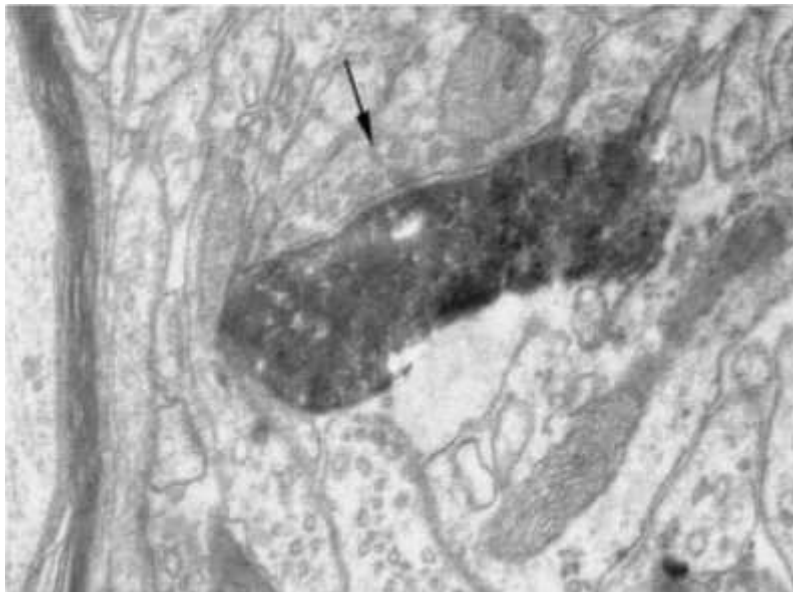


Fig. 6. Botón axonal terminal (señalado con la flecha) haciendo sinapsis con el segmento inicial de un axón de una neurona piramidal invertida de la lámina V del córtex motor de una rata. (Tomado de Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Las diferencias entre las neuronas piramidales típicas y las neuronas piramidales invertidas se han encontrado en los segmentos iniciales de los axones de las neuronas de la capa infragranular de la corteza cerebral de la rata (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

La longitud del segmento inicial del axón de las neuronas piramidales típicas se mantuvo entre 30,5 y 34,0 μm , mientras que su grosor varía entre 0,94 y 1,15 μm . A su vez, la longitud del segmento inicial del axón de las neuronas piramidales invertidas osciló entre 32,0 y 101,2 μm , y su espesor varía entre 0,58 y 1,04 μm .

Además, el número medio de contactos sinápticos que recibe el segmento inicial del axón de las neuronas piramidales invertidas es mayor que el de las neuronas piramidales típicas (24,4 vs. 17,6, respectivamente).

Y también hay diferencias entre las neuronas piramidales invertidas según de donde emerja el axón de la neurona, del flanco del soma, de la superficie basal del soma o de la dendrita apical. Ya que los segmentos iniciales de los axones que emergen de la dendrita apical son más cortos, más delgados y están menos inervados. Mientras que los que salen del flanco del soma son los más largos, los más anchos y los más inervados (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

	Flanco del soma	Soma basal	Dendrita apical
Longitud (μm)	95.5 (93.2-97.8)	60.9 (32.0-101.2)	38.8 (37.1-45.4)
Grosor (μm)	1.04	0.83 (0.71-0.96)	0.6 (0.58-0.62)
Nº sinapsis	34 (31-37)	26 (21-29)	15 (11-18)

Proyecciones axonales

Las zonas a las que proyectan los axones de las neuronas piramidales invertidas pueden situarse en diversas localizaciones: en la corteza cerebral ipsilateral, en la corteza contralateral, en el claustró, en el striatum y en otros centros no telencefálicos.

Proyecciones córtico-corticales ipsilaterales

Las neuronas piramidales invertidas suponen alrededor del 25% de las neuronas que tienen proyecciones ipsilaterales a otras áreas de la corteza. Sin embargo, hay diferencias entre la corteza visual y la auditiva. En la corteza visual primaria las proyecciones de las neuronas piramidales invertidas representan el 26% del total, y en la corteza visual secundaria la cifra desciende hasta 7.5%. En la corteza auditiva primaria la proporción es mayor ya que llega hasta el 42% respecto del total de proyecciones ipsilaterales. En cuanto a la proporción de neuronas piramidales

invertidas en las proyecciones entre áreas secundarias, es bastante alta y se sitúa en el 31% (Bueno-López et al. 1991; Reblet et al. 1992).

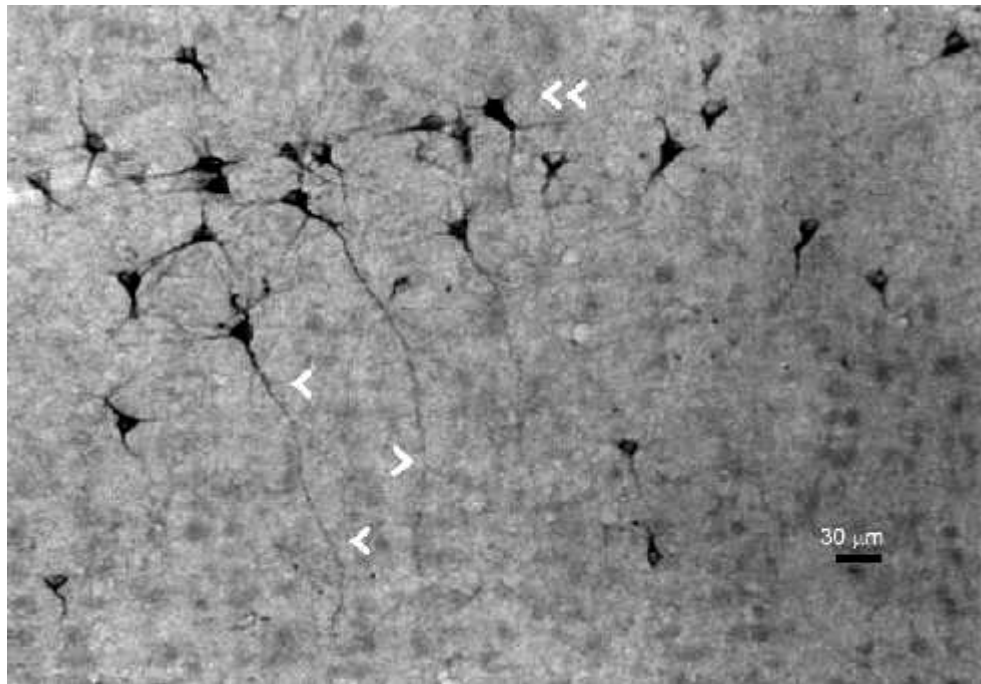


Fig. 7. Neuronas piramidales invertidas (puntas de flecha) de la corteza visual que proyectan a la corteza visual ipsilateral. Las neuronas están marcadas retrógradamente con la toxina colérica que se inyectó en la zona cortical a la que proyectan estas neuronas. (Tomado de Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Las neuronas piramidales invertidas constituyen el 82% de las neuronas que forman una banda horizontal entre la frontera de las capas V y VI de la corteza visual y las proyecciones ipsilaterales de la corteza visual primaria en conejos. La banda de neuronas se extiende a través de la corteza visual primaria hasta la corteza visual secundaria (Reblet et al. 1992). Estos hallazgos han demostrado que hay una proyección convergente desde las neuronas de las capas V y VI de la corteza visual a puntos específicos de la corteza visual primaria. Las neuronas piramidales invertidas son las principales neuronas de este tipo de proyección. Esta proyección es distinta de la proyección cortico-cortical desde la corteza visual primaria a la secundaria. No se ha encontrado ninguna otra proyección similar a ésta última.

En los gatos y en los monos macacos, las neuronas piramidales invertidas son células de proyección cortico-cortical callosas e ipsilaterales (De Lima et al. 1990; Einstein y Fitzpatrick 1991; Reblet et al. 1993; Einstein, 1996).

Estos resultados indican que las neuronas piramidales invertidas tienen un papel aún desconocido distinto entre las áreas visuales secundarias y el área visual primaria, tanto en gatos y en conejos. Y también son importantes en las conexiones laterales cortico-corticales.

Proyecciones córtico-corticales contralaterales

Las neuronas piramidales invertidas que dan estas proyecciones se encuentran en la corteza visual primaria, visual secundaria y en la corteza auditiva secundaria de los conejos.

Estas proyecciones salen desde las capas II-V en la corteza visual primaria y secundaria de los conejos. Las neuronas piramidales invertidas están dispuestas en columnas radiales. En concreto, una de cada tres neuronas son piramidales invertidas. La corteza visual primaria, que es en donde se encuentran preferentemente, se asocia con la visión monocular periférica (Bueno-López et al. 1991).

Además, en la capa V se extiende una banda horizontal a través de la corteza visual primaria y secundaria. Aunque parece tener especial relación con la parte lateral de la corteza visual primaria, que se asocia con la visión binocular. En esta banda, dos de cada tres neuronas son piramidales invertidas.

En la corteza del lóbulo temporal de los conejos se ha encontrado una gran proporción de neuronas piramidales invertidas que proyectan fibras al lóbulo contralateral. En torno al 20% de las proyecciones estudiadas en la corteza auditiva secundaria eran de neuronas piramidales invertidas (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Proyecciones córtico-claustrales

Las proyecciones cortico-claustrales se encuentran por toda la corteza cerebral del conejo. En la corteza visual, en la auditiva, en la motora-sensorial y en la cingulada retroespenial. Las neuronas de las que salen estas proyecciones se encuentran en las capas V-VI de la corteza (Bueno-López et al. 1991; Gutiérrez-Ibarluzea et al.,

1999). Las neuronas piramidales invertidas con este tipo de proyecciones se encuentran sobre todo en la capa más profunda, en la capa VI. Aunque también emiten proyecciones las de la capa V (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

En la corteza visual primaria constituyen más del 80% de las neuronas con proyección axonal al claustró. En cambio, en las cortezas visuales y auditivas secundarias, las neuronas piramidales invertidas tan solo constituyen el 23% (corteza visual secundaria) y 24% (corteza auditiva secundaria) de las neuronas córtico-claustrales. En la corteza cingulada retrosplenial, las neuronas espinosas invertidas constituyen sólo el 10% de las células córtico-claustrales infragranulares.

Proyecciones córtico-estriatales

Estas proyecciones salen de la corteza occipital y temporal y las neuronas piramidales invertidas apenas llegan al 20% de las neuronas que forman estas proyecciones (Bueno-López et al. 1991).

Otras proyecciones corticofugas

Por último, las neuronas piramidales invertidas no se han encontrado en un número significativo en proyecciones a centros no telencefálicos, como el colículo, los núcleos geniculados lateral y medial, o el puente. Al menos en conejos (Bueno-López et al. 1991).

De acuerdo con este hallazgo, se observaron muy pocas neuronas piramidales invertidas en la capa V del surco suprasilviano de la corteza del gato con proyecciones axonales a la protuberancia (Albus et al. 1981). Y se ha demostrado que las neuronas piramidales invertidas no forman parte de las proyecciones al núcleo geniculado lateral dorsal desde la corteza visual primaria del ratón (Brumberg et al. 2003).

Las neuronas piramidales invertidas cuando dan las proyecciones que hemos visto anteriormente, sus axones pueden bifurcarse e ir a dos objetivos distintos. Aunque se cree que esto no ocurre frecuentemente y en la gran mayoría de los casos cada axón va a un objetivo específico.

Posición radial

Como se mencionó anteriormente, la mayoría de las neuronas piramidales invertidas se encuentran dentro de las capas infragranulares de la corteza cerebral (Globus y Scheibel, 1967; Parnavelas et al 1977; Miller, 1988; Bueno-López et al 1991; Rablet et al., 1992; Gutierrez-Ibarluzea et al 1999; Prieto & Winer, 1999; Qi et al 1999). Algunas neuronas piramidales invertidas se encuentran a lo largo de las capas restantes, con la excepción de la capa I (Miller, 1988; Bueno-López et al. 1991; Gabbott y Bacon, 1995; Casanovas-Aguilar et al. 1998).

Las neuronas piramidales invertidas que participan en la proyección córtico-cortical ipsilateral se encuentran entre las capas V y VI en el conejo, mientras que las que proyectan sus axones a la corteza contralateral se encuentran en la capa V, pero por lo general lejos de la frontera entre la capa V y VI de los conejos (Bueno-López et al. 1991). Las mayores proporciones de neuronas piramidales invertidas con proyecciones córtico-corticales se asocian con la capa VI y luego con la capa V. Las proporciones estimadas en las capas II y III son inferiores a las de la capa IV.

En cuanto a las proyecciones cortico-claustrales, las neuronas piramidales invertidas de las que emergen los axones se encuentran principalmente en la capa IV en la corteza auditiva y la visual del conejo (Bueno-López et al 1991; Gutiérrez-Ibarluzea et al. 1999). Además, las neuronas que dan las proyecciones al núcleo caudado desde la corteza temporal y occipital del conejo se encuentran en la capa VI, y sobre todo en la capa V (Bueno-López et al. 1991).

Las neuronas piramidales invertidas se encuentran en las capas más bajas de la corteza cerebral. Por debajo de las neuronas piramidales típicas y que sus axones están destinados al mismo objetivo. (Bueno-López et al 1991; Reblet et al. 1992). En esto podemos decir que existe una simetría en la disposición de ambos subgrupos celulares. Y desde la información que tenemos podemos formular dos teorías sobre esta disposición. O bien los dos subgrupos celulares recogen juntos y de manera eficiente la información de todos los axones aferentes de un estrato cortical o las neuronas piramidales invertidas y las piramidales típicas reciben contactos

sinápticos diferentes de axones aferentes. Esta última posibilidad, en particular, merece ser verificada debido a sus importantes implicaciones funcionales (Mendizábal-Zubiaga et al. 2007).

Fisiología

Las propiedades intrínsecas de las neuronas piramidales invertidas se han estudiado en ratones y ratas comparándolas con las propiedades de las neuronas piramidales típicas (Steger et al. 2013).

En este apartado se analizan las propiedades de excitabilidad de esta neurona.

Potencial de membrana en reposo

No se han encontrado diferencias en el potencial de membrana en reposo entre las neuronas piramidales invertidas del ratón y de la rata que son de $-69,68 \pm 0,89$ mV y de $-67,48 \pm 1,04$ mV respectivamente.

En cambio, sí que se han encontrado diferencias entre el potencial de membrana en reposo de las neuronas piramidales invertidas y las neuronas piramidales típicas en las ratas que es de $-69,99 \pm 0,83$ mV ($p < 0,04$).

En cuanto a la diferencia entre neuronas piramidales invertidas y las piramidales típicas en el ratón ($-67,94 \pm 0,67$ mV), no se han encontrado diferencias en el potencial de membrana en reposo. Y al comparar las neuronas piramidales típicas de las ratas y del ratón, también se han observado diferencias entre ellas ($p < 0,02$).

Entonces para concluir, encontramos que el potencial de membrana en reposo es diferente en las neuronas piramidales típicas de las ratas y los ratones. Aunque en las neuronas piramidales invertidas no hay diferencias entre las dos especies. Y si comparamos las neuronas piramidales invertidas con las piramidales típicas, solo encontramos diferencias en las ratas. Se cree que estas diferencias se deben al papel del ion K^+ en el potencial de membrana (Lesage 2003).

Resistencia de entrada

La resistencia de entrada de la neurona piramidal invertida en el ratón es de $454,95 \pm 35,98 \text{ M}\Omega$, mientras que en la rata es de $609,85 \pm 57,15 \text{ M}\Omega$.

Se han encontrado diferencias entre la resistencia de entrada de las neuronas piramidales invertidas de ambas especies ($p < 0,001$).

Además también hay diferencias significativas entre la resistencia de entrada de las neuronas piramidales invertidas y las piramidales típicas ($289,73 \pm 26,64$) de la rata ($p < 0,04$). En cambio, en el ratón no se han encontrado diferencias significativas entre ambas neuronas (Steger et al. 2013).

Umbral del potencial de acción

Las neuronas piramidales invertidas del ratón tienen un umbral medio de $-38,60 \pm 1,41 \text{ mV}$, mientras que en las ratas es de $-38,51 \pm 0,84 \text{ mV}$. No se han encontrado diferencias significativas entre ellas.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre las neuronas piramidales típicas del ratón ($-42,64 \pm 1,13 \text{ mV}$) y de la rata ($-42,69 \pm 0,85 \text{ mV}$).

Tan sólo se han encontrado diferencias significativas al comparar las neuronas piramidales invertidas y las piramidales típicas en las ratas ($p < 0,001$). Esto sugiere que hay diferencias en la excitabilidad celular (Steger et al. 2013).

Amplitud del potencial de acción

No se han encontrado diferencias significativas entre la amplitud del potencial de acción entre las neuronas piramidales invertidas del ratón ($82,57 \pm 1,44 \text{ mV}$) y de la rata ($77,13 \pm 1,92 \text{ mV}$). Tampoco con las piramidales típicas del ratón ($82,40 \pm 0,90 \text{ mV}$) y la rata ($80,16 \pm 1,04 \text{ mV}$). (Steger et al. 2013).

Excitabilidad

Para valorar las posibles diferencias en la excitabilidad de estas neuronas se midió el número de potenciales de acción provocados por una corriente supraumbra y se vio que el patrón es similar en ambos subgrupos celulares (CPI y CP) de las ratas y los ratones. Todas las neuronas mostraron un aumento en el número de picos provocados por el aumento de la corriente.

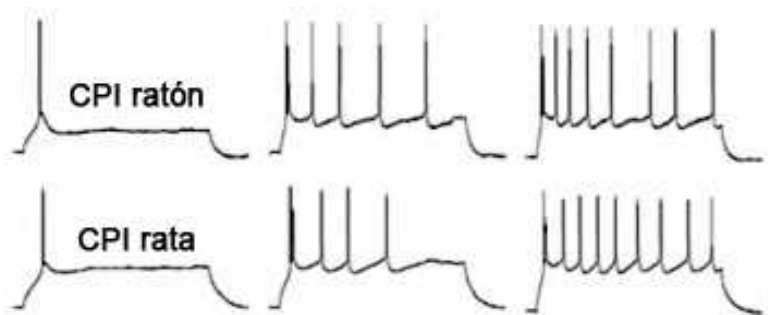


Fig. 8. Propiedades de la respuesta de neuronas al incremento del estímulo eléctrico. Un ejemplo del aumento del número de disparos cuando se incrementa la corriente despolarizadora (izqda-dcha: +80, +110, +150 pA; Calibrado: 200 ms, 40 mV). (Tomado de Steger et al. 2013).

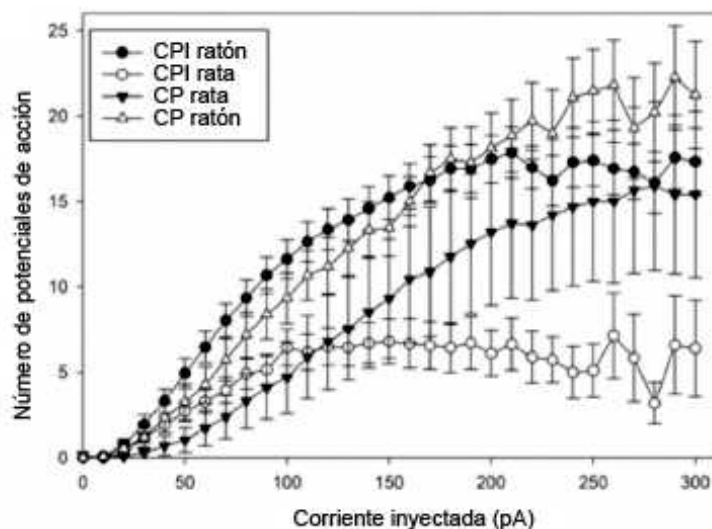


Fig. 9. Medida del incremento en el número de potenciales de acción provocados cuando se incrementa la corriente despolarizadora. (Tomado de Steger et al. 2013).

Propiedades sinápticas en estudios con LCR artificial

En los registros electrofisiológicos “in vitro” de cortes de cerebro, el LCR artificial con 0 mM Mg^{2+} se usa para valorar la actividad sináptica y como una medida indirecta de

los circuitos corticales en los que las neuronas están involucradas. Steger et al. (2013) encontraron tanto neuronas piramidales invertidas como piramidales típicas que mostraban ráfagas rítmicas de potenciales de acción. Aunque ambas células descargaban un número similar de potenciales de acción en cada ráfaga, hay diferencias en el tiempo que transcurre entre ráfagas y en la frecuencia de descarga de los potenciales de acción durante las ráfagas en los dos tipos de neuronas. Esto sugiere que los dos tipos de neuronas piramidales (típicas e invertidas) forman parte de redes sinápticas intracorticales distintas.

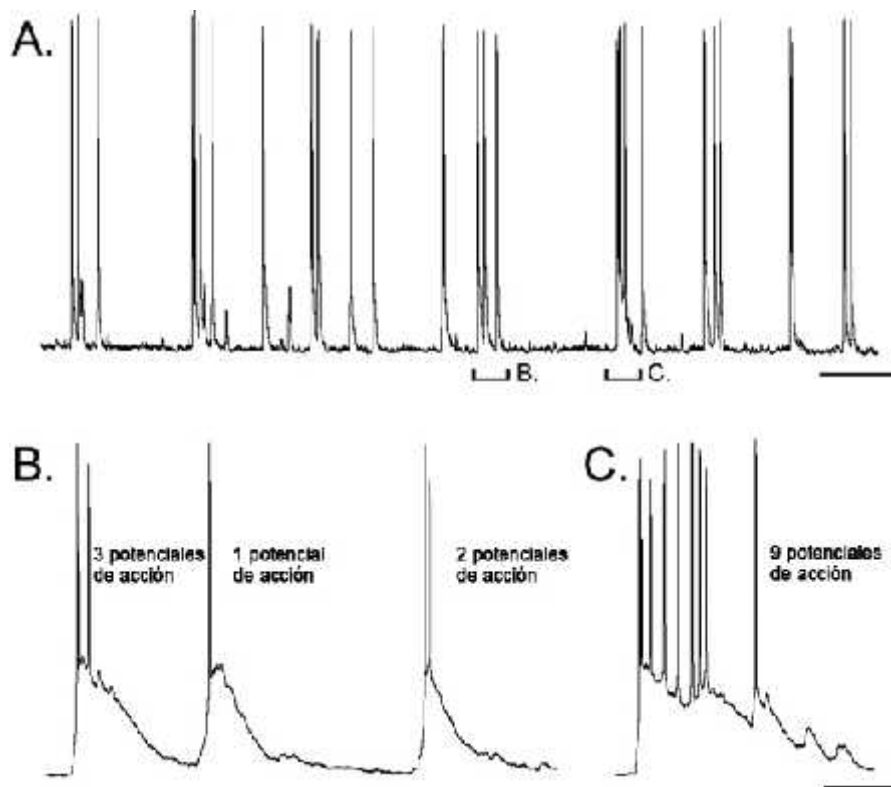


Fig. 10. Disparos en ráfagas en respuesta a la supresión de Mg^{2+} del LCR artificial. (A) Ejemplo representativo de una ráfaga de potenciales de acción en una CPI del ratón. (B-C) Detalle ampliado de dos segmentos mostrados en A que muestran números diferentes de potenciales de acción durante las diversas ráfagas. Calibrado: A = 10 seg, 50 mV; B = 500 mseg, 50 mV. (Tomado de Steger et al. 2013).

Patologías relacionadas

Por el momento los autores de los diferentes artículos entrados no han llegado a relacionar a las neuronas piramidales invertidas con una patología concreta.

Según sugieren los autores la disposición característica de esta neurona se debe a un error en la rotación durante la migración neuronal durante la embriogénesis (Miller, 1988; Mendizábal-Zubiaga et al. 2007)

La migración neuronal comienza entre el tercer y el quinto mes de gestación y termina al final del primer año postnatal. Durante este tiempo las neuronas nacen en la parte ventricular del tubo neural y poco después comienzan su migración hasta la corteza cerebral.

Las neuronas, en un principio, migran radialmente a través de las células de la glía, que sirven de soporte para que se desplacen las neuronas inmaduras y posteriormente migran tangencialmente paralelas a la superficie de la corteza cerebral.

Cuando la neurona inmadura ha llegado a la corteza cerebral comienza su diferenciación. Aquí es donde adquiere sus propiedades morfológicas y funcionales características y sobre todo sus conexiones con otras neuronas.

En este momento, las neuronas piramidales rotan sobre sí misma y orientan su dendrita apical hacia la superficie de la corteza cerebral. Pero no se sabe qué es lo que les puede pasar a las neuronas piramidales invertidas ya que se cree que no dan este paso. Dejando su dendrita apical orientada hacia la sustancia blanca.

Por ahora los defectos en la posición de las neuronas corticales se han asociado a patologías como la epilepsia, el autismo y el déficit de atención. Pero no se conoce en la actualidad una patología concreta que se relacione fundamentalmente con las neuronas piramidales invertidas.

Conclusiones

Las neuronas piramidales invertidas son células que se encuentran en las capas V y VI de la corteza cerebral. Representan un pequeño porcentaje del total de células que se encuentran en la corteza cerebral, variando entre el 1 y el 8'5% según la especie y la localización.

El soma de la neurona suele ser triangular, pero también puede ser ovoide o redondo. De su polo basal salen multitud de dendritas basales. La característica más llamativa de estas células es su gran dendrita apical que sale en dirección a la sustancia blanca.

Las neuronas piramidales invertidas emiten proyecciones principalmente a la corteza ipsilateral y contralateral, al claustrum y striatum. Rara vez proyectan a estructuras subtelencefálicas.

Estas neuronas son neuronas excitatorias, como el resto de neuronas piramidales, utilizan glutamato como neurotransmisor y se cree que forman parte de redes sinápticas diferentes a las neuronas piramidales típicas.

A pesar de que la morfología y la estructura de estas neuronas está muy estudiada, todavía se tiene que profundizar en el estudio de su función porque no se conocen las implicaciones que pueden tener en posibles patologías relacionadas con los fallos en la orientación neuronal.

Referencias bibliográficas

Albus K, Doñate-Oliver F, Sanides D, Fries W (1981) The distribution of pontine projection cells in visual and association cortex of the cat: an experimental study with horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* **201**, 175–189.

Brumberg JC, Hazmei-Sichani F, Yuste R (2003) Morphological and physiological characterization of layer VI corticofugal neurons of mouse primary visual cortex. *J Neurophysiol* **89**, 2854–2867.

Bueno-Lopez JL, Reblet C, Lopez-Medina A, Gómez-Urquijo SM, Grandes P, Gondra J, Hennequet L. (1991) Targets and laminar distribution of projection neurons with inverted morphology in rabbit cortex. *Eur J Neurosci* **3**, 415–430.

Cajal-Agüeras SR, Lopez-Mascaraque L, Ramo C, Contamina-Gonzalvo P, De Carlos JA (1989) Layer I and VI of the visual cortex in the rabbit. A correlated Golgi and immunocytochemical study of somatostatin and vasoactive intestinal peptide containing neurons. *J Hirnforsch* **30**, 163–173.

Casanovas-Aguilar C, Reblet C, Perez-Clausell J, Bueno-Lopez JL (1998) Zinc-rich afferents to the rat neocortex: projections to the visual cortex traced with intracerebral selenite injections. *J Chem Neuroanat* **72**, 97–109.

Colonnier M (1968) Synaptic pattern on different cell types in the different lamina of the cat visual cortex. *Brain Res* **9**, 268–287.

De Lima AN, Voigt T, Morrison JH (1990) Morphology of the cells within the inferior temporal gyrus that project to the prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* **296**, 159–172.

DeFelipe J, Jones EG (1988) The functional histology of the cerebral cortex and the continuing relevance of Cajal's observations. In DeFelipe J and Jones EG (trans. and

eds) *Cajal on the cerebral cortex: An Annotated Translation on the complete writings (History of Neuroscience; N° 1)*, pp. 557–621. New York: Oxford University Press.

DeFelipe J, Fariñas I (1992) The pyramidal neuron of the cerebral cortex: morphological and chemical characteristics of the synaptic inputs. *Prog Neurobiol* **39**, 563–607.

Einstein G, Fitzpatrick D (1991) Distribution and morphology of area 17 neurons that project to the cat's extrastriate cortex. *J Comp Neurol* **303**, 132–149.

Einstein G (1996) Reciprocal connections of cat extrastriate cortex. I. Distribution and morphology of neurons projecting from posterior medial lateral suprasylvian sulcus to area 17. *J Comp Neurol* **376**, 518–529.

Gabbott PLA, Bacon SJ (1995) Co-localization of NADPH diaphorase activity and GABA immunoreactivity in local circuit neurones in the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* **699**, 321–328.

Globus A, Scheibel AB (1967) Pattern and field in cortical structure: The rabbit. *J Comp Neurol* **131**, 155–172.

Gutierrez-Ibarluzea I, Acera-Osa A, Mendizábal-Zubiaga JL, Arana-Arri, E, Bueno-López JL, Reblet, C. (1999) Morphology and laminar distribution of cortico-claustral neurons in different areas of the rabbit cerebral cortex. *Eur J Anat* **3**, 101–109.

Kerr JB (2010) *Functional Histology*, Mosby, 2^a ed., Chatswood

Landrieu P, Goffinet A (1981) Inverted pyramidal neurons and their axons in the neocortex of the reeler mutant mice. *Cell Tissue Res* **218**, 293-301.

Larkman A, Mason A. (1990) Correlations between morphology and electrophysiology of pyramidal neurons in slices of rat visual cortex. I. Establishment of cell classes. *J Neurosci* **10**, 1407–1414

Ledergerber D, Larkum ME (2010). Properties of Layer 6 Pyramidal Neuron Apical Dendrites. *J Neurosci* **30**, 13031–13044.

Lesage F (2003) Physiology of neuronal background potassium channels. *Neuropharmacol* **44**, 1–7.

Mendizábal-Zubiaga JL, Reblet C, Bueno-Lopez JL. (2007) The underside of the cerebral cortex: layer V/VI spiny inverted neurons. *J Anat.* **211**, 223–236.

Miller MV (1988) Maturation of rat visual cortex. IV. The generation, migration and connectivity of atypically oriented pyramidal neurons. *J Comp Neurol* **274**, 387–405.

Parnavelas JG, Lieberman AR, Webster KE (1977) Organization of neurons in the visual cortex, area 17, of the rat. *J Anat* **124**, 305–322.

Peters A, Kara DA (1985a) The neuronal composition of area 17 of rat visual cortex I. The pyramidal cells. *J Comp Neurol* **234**, 218–241.

Prieto JJ, Winer JA (1999) Layer VI in cat primary auditory cortex: Golgi study and sublamina origins of projection neurons. *J Comp Neurol* **404**, 332–358.

Qi HX, Jain N, Preuss TM, Kass JH (1999) Inverted pyramidal neurons in chimpanzee sensorimotor cortex are revealed by immunostaining with monoclonal antibody SMI-32. *Somatosens Mot Res* **16**, 49–56.

Ramón y Cajal S (1911) *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres*, Paris: Maloine (C.S.I.C. facsimile edition, Madrid, 1972).

Reblet C, Lopez-Medina A, Gomez-Urquijo SM, Bueno-Lopez JL (1992) Widespread horizontal connections arising from layer 5/6 border inverted cells in rabbit visual cortex. *Eur J Neurosci* **4**, 221–234.

Reblet C, Perez-Samartin A, Caballero A, Marín I, Bueno-Lopez JL (1993) Identified inverted cells in the cortico-cortical projections from extrastriate to striate visual cortex of cats. *Eur J Neurosci* **6** (Suppl), 13.

Reblet C, Blanco-Santiago I, Mendizábal-Zubiaga JL, Gutierrez-Ibarluzea I, Bueno-Lopez JL (1996) Development of inverted cells in infragranular layers of the rabbit visual cortex. *Int J Dev Biol* **1** (Suppl), 145–146.

Ross MH, Pawlina W. (2013) *Histología. Texto y Atlas color con Biología Celular y Molecular*, Ed. Panamericana, 6ª ed., Madrid

Steger R, Ramos LR, Cao R, Yang Q, Chen Ch-Ch, Dominici J, Brumberg JC, (2013) Physiology and morphology of inverted pyramidal neurons in the rodent neocortex. *Neuroscience* **248**, 165-179.

Somogyi P (1977) A specific 'axo-axonal' interneuron in the visual cortex of the rat. *Brain Res* **136**, 345–350.

Somogyi P, Freund TF, Cowey A (1982) The axo-axonic interneuron in the cerebral cortex of the rat, cat and monkey. *Neuroscience* **7**, 2577–2607.

Spruston, N. (2008) Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nature Rev Neurosci* **9**, 206-221.

White E, Hersch S. (1982) A quantitative study of thalamocortical and other synapses involving the apical dendrites of corticothalamic projection cells in mouse Sml cortex. *J Neurocyto* **11**, 137–157.