

03068
12ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMEDICAS

CONTROL TONICO FACILITADOR DE LA CORTEZA
PRECENTRAL MEDIAL DE LA RATA, SOBRE LA
ACTIVIDAD DE LOS NUCLEOS INTRALAMINARES
DEL TALAMO Y SU PARTICIPACION EN LA
TRANSMISION NOCICEPTIVA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
Maestro en Ciencias Fisiológicas
P R E S E N T A:
IMELDA OMAÑA ZAPATA

MEXICO, D. F.

1988

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN

En este trabajo se muestran evidencias del control facilitador tónico de la corteza precentral medial (CPM), sobre los núcleos intralaminares talámicos (Ital), durante la actividad espontánea y la provocada por estimulación nociceptiva periférica.

Se realizaron experimentos electrofisiológicos y neuroanatómicos. En los primeros, se efectuó el registro simultáneo de la actividad extracelular unitaria de la CPM y de los Ital en dos tipos de preparaciones: a) crónica y b) aguda. a) Preparación crónica (n:10), se estimularon los campos sensoriales y el núcleo caudado (Cd). La información obtenida fue analizada con los histogramas de autocorrelación (HAC) y correlación cruzada (HCC). b) Preparación aguda (n:22), los animales se anestesiaron con uretano (1.5-2.0 g/Kg IP). Se bloqueó transitoriamente la actividad cortical mediante la depresión cortical propagada (DCP) provocada por la aplicación epidural de KCl 1 molar y simultáneamente, se les aplicaron estímulos nociceptivos al sumergir la cola del animal en agua a 50° C. En los experimentos neuroanatómicos se marcaron vías (n:7), mediante el transporte retrógrado y anterógrado de peroxidasa de rábano (HRP) inyectada en la CPM y los Ital.

Los resultados electrofisiológicos crónicos muestran que la estimulación del Cd y la de los campos sensoriales, generan patrones de descarga similares en las células talámicas. Los análisis de los HAC y HCC hacen evidentes cinco patrones de interacciones sinápticas entre la CPM-Ital: excitación e inhibición postsináptica, excitación e inhibición perisinápticas y rítmicos. Además se observa que la estimulación del Cd favorece las interacciones sinápticas entre la CPM y los Ital. De lo anterior se puede observar que la CPM tiene dos efectos diferentes sobre la actividad talámica: excitación e inhibición postsinápticas; en cambio los Ital únicamente tienen sobre la CPM el efecto de excitación postsináptica. En los resultados de los experimentos agudos se observaron células corticales y talámicas que respondieron a la aplicación de estímulos nociceptivos periféricos. Asimismo se muestra que la CPM tiene un efecto facilitador tónico sobre la actividad de los Ital provocada por la estimulación nociceptiva. Por último los hallazgos con la HRP confirmaron las vías recíprocas entre la CPM y los Ital.

Se discuten las diferentes interacciones sinápticas y sus implicaciones en las relaciones CPM-Ital, y la participación del control cortical facilitador tónico en un mecanismo de modulación nociceptiva.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	3
A. Aspectos generales de las vias nociceptivas.....	5
B. Propiedades estructurales y electrofisiologicas.....	9
1. Nucleos intralaminares talámicos.....	9
2. Corteza precentral medial.....	12
3. Interacciones de la corteza precentral medial y de los nucleos intralaminares talámicos.....	14
C. La influencia del nucleo caudado en las interacciones talamo-corteza.....	17
MATERIALES Y METODOS.....	21
A. Electrofisiologia.....	21
1. Preparación experimental.....	21
1.1. Experimentos crónicos.....	21
1.2. Experimentos agudos.....	23
2. Registro de la actividad extracelular unitaria.....	23
3. Estimulación.....	24
3.1. Estimulación eléctrica.....	24
3.2. Estimulación somática.....	25
4. Depresión cortical propagante.....	25
5. Análisis de resultados.....	25
B. Neuroanatomía.....	27
RESULTADOS.....	29
A. Electrofisiologia.....	29
1. Experimentos crónicos.....	29
2. Experimentos agudos.....	42
B. Neuroanatomía.....	48
1. Inyección de HRP en los nucleos intralaminares talámicos.....	49
2. Inyección de HRP en la corteza precentral medial.....	51
DISCUSION.....	55
REFERENCIAS.....	67
APENDICES.....	78

INTRODUCCION

Se ha descrito la capacidad que tiene la corteza cerebral de modificar el procesamiento y la transmisión de la información en las estructuras de relevo de las vías sensoriales.

Hagbarth y Kerr (1954) iniciaron el estudio de la influencia cortical sobre la transmisión de los impulsos somáticos. Los autores demostraron que la estimulación eléctrica de la corteza cerebral, producía una disminución de la amplitud de las respuestas en la médula espinal, provocadas por la estimulación de un nervio periférico. En otras palabras, la corteza cerebral modificaba la transmisión de impulsos somatosensoriales en los primeros relevos de esa vía.

Ahora bien, se conoce mejor el papel que desempeña la corteza somática primaria sobre la transmisión sensorial, en virtud de la gran cantidad de información publicada con relación a su citoarquitectura, organización somatotópica y columnar (Jones y Powell, 1973; Kaas y col., 1979). A este respecto, Towe (1973) analizó las influencias facilitadoras e inhibitoras de esta región cortical, sobre la transmisión sensorial en los núcleos de las columnas dorsales y del sistema trigeminal.

En cambio es menos clara la influencia que ejercen las áreas corticales de asociación sobre los relevos somatosensoriales. Aunque recientemente Andersen (1986) y Hardy y Haigler (1985) hicieron evidente que la estimulación de la corteza prefrontal modifica la transmisión de la información dolorosa en el tálamo medial y en el mesencefalo.

En esta tesis se dan evidencias de que la corteza precentral medial de la rata (ver apartado 2 de este capítulo), ejerce un control facilitador tónico sobre los núcleos intralaminares del tálamo (Ital), durante su actividad espontánea y provocada. Las respuestas de dichos núcleos se provocó por la aplicación de estímulos eléctricos en el núcleo caudado (Cd) y de estímulos nociceptivos periféricos.

Para fundamentar la importancia y las posibles implicaciones funcionales del problema en estudio, se analiza la participación de las vías somatosensoriales en la nocicepción, para esto la presente sección se subdividió en: A) Aspectos generales de la nocicepción; B) Propiedades estructurales y electrofisiológicas y C) La influencia del Cd en las interacciones tálamo-corteza.

A. Aspectos generales de las vías nociceptivas.

Los estímulos captados del medio ambiente mediante receptores especializados y que potencialmente pueden producir daño tisular, se les conoce como estímulos nociceptivos. Los receptores que los captan, ha sido designados con el nombre de nociceptores (Iggo y Ogawa, 1971; Burgess y Perl,1973).

En los animales superiores, los nociceptores son fibras nerviosas localizadas en los tejidos cutáneos y musculares (Andres y von Doring,1973). Estos receptores transducen los estímulos nocivos de tipo mecánico, térmico, químico y eléctrico en impulsos nerviosos (Willis,1985) que son conducidos a través de las fibras nerviosas A delta y C.

Las fibras A delta tienen una delgada vaina de mielina y su velocidad de conducción es de 4 a 30 m/seg. Las fibras C son amielínicas y tienen una velocidad de conducción de 0.5 a 4 m/seg (Burgess y Perl,1973). En el hombre las fibras A delta se asocian a la conducción del dolor denominado epicrítico, rápido y agudo; en tanto que las fibras C, conducen el dolor protopático, lento y difuso (Halling y Törebjork,1974; Törebjork,1974; Törebjork y Ochoa,1980).

Las fibras periféricas A delta y C llegan a las astas dorsales de la médula espinal o bien al núcleo principal del trigémino, en donde hacen sinapsis con las células que responden a la estimulación nociceptiva. Este tipo de células se localizan en las láminas I-II y V-VII de la médula espinal y, por su tipo de respuesta se les denominan de alto umbral y de amplio rango dinámico (Pomperanz y col.,1968; Wall,1973).

La transmisión de la información nociceptiva hacia la corteza cerebral se lleva a cabo mediante dos sistemas: el lateral y el medial. El sistema lateral está formado por el fascículo neoespino-talámico contralateral y el fascículo de la columna dorsal-lemnisco medio, que tiene sus terminaciones en el núcleo ventral posterior del tálamo; de donde las neuronas talámicas de relevo proyectan sus axones la corteza somatosensorial. El sistema medial lo forman el fascículo paleoespino-talámico y sus relevos mesencefálicos y del tálamo medial; este sistema termina en los núcleos intralaminares del tálamo y otros núcleos adyacentes, de donde proyecta finalmente a la corteza de asociación, fig.1 (Boivie,1970 y 1979; Cartens y Trevino,1978; Giesler y col., 1981 a y b; Kruger y Albe-Fessard,1960; Mehler y col.,1960; Willis,1985).

Las vías neo y paleoespino-talámicas tradicionalmente se han asociado con la transmisión del dolor (Menètre y col.,1977; Trevino y Cartens, 1975;), pero otras vías parecen también estar involucradas. Como el fascículo espino cervical y el retículo talámico, que también participan en la transmisión de esta modalidad somática, fig. 1. (Chaouch y Besson,1986; Giesler y col.,1981a y b; Menètre y col.,1980; Peschanski y col.,1981 y 1986; Peschanski y Besson, 1984).

El sistema lateral, proporciona información sobre el lugar, duración e intensidad del estímulo nociceptivo. En cambio el sistema medial transmite los impulsos que eventualmente se asocian a los estados emotivos y conductuales provocados por la estimulación nociceptiva (Albe-Fessard y col.,1984b y 1985;

Peschanski y Besson, 1984).

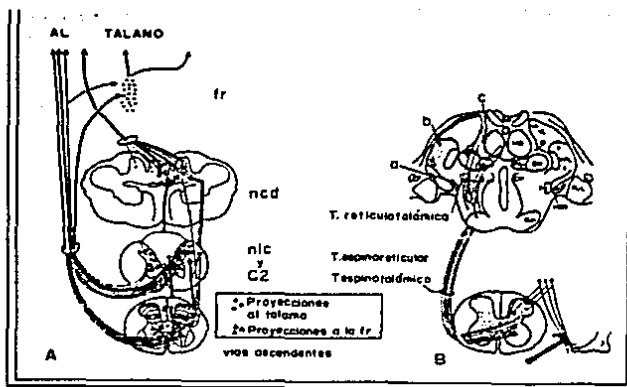


fig.1. Vías ascendentes de la médula espinal y estructuras diencefálicas involucradas en la transmisión y procesamiento de la sensación dolorosa. En A, se observan el origen y trayectorias de los fascículos espinotalámicos y espinoreticular. En B, se observan las estructuras diencefálicas involucradas en la sensación dolorosa: a) discriminación de la sensación dolorosa; b) localización espacio-temporal; c) sensación desagradable y aver­siva. Formación reticular, fr; segmento cervical, C2; núcleo lateral cervical, nlc; núcleo de las columnas dorsales, ncd; medial dorsal, MD; ventral anterior, VA; ventral lateral, VL; central lateral, Cl; centro mediano, CM; parafascicular, Pf; ventral posterolateral, VPL; pulvinar, PUL; complejo posteroral, PO (Modificado de Albe-Fessard y col., 1985).

El tálamo es un conglomerado de núcleos situado en ambos lados del tercer ventrículo, divididos entre sí por una lámina de sustancia blanca o lámina medular interna. La lámina medular

interna se bifurca rostralmente en dos ramas, lo que permite la identificación de cinco grandes grupos nucleares: anterior, medial, lateral, posterior e intralaminar (Rose y Woolsey,1949).

En los procesos de integración sensorial, el papel del talamo se caracteriza por lo siguiente:

- todos los sistemas sensoriales, con la excepción del olfato, hacen relevo en los núcleos talámicos (Hassler,1972),

- los núcleos talámicos tienen conexiones recíprocas con la corteza cerebral (Akert, 1964; Cajal,1904; Jones y Leavitt,1974; Nauta,1964; Rose y Woolsey,1949).

- en el talamo subyacen dos sistemas que interactúan entre sí, el sistema específico y el sistema inespecífico (Ajmone-Marsan,1965; Jasper,1949; Jasper y Ajmone-Marsan, 1952).

El sistema talámico específico está formado por los núcleos ventral posterior, geniculado lateral y geniculado medial del grupo lateral. Los axones de las neuronas de estos núcleos se proyectan hacia las áreas corticales sensoriales primarias, que cuentan con una organización topográfica o somatotópica interna, y tienen una particular selección en cuanto a la modalidad sensorial que transmiten.

El sistema talámico inespecífico lo conforman los núcleos intralaminares, los de la línea media, el ventral anterior y el reticular talámico. Este sistema carece de una organización somatotópica y sus axones se proyectan hacia las cortezas de asociación (Jasper,1949; Starlz y Whitlock, 1952). Además estos núcleos inespecíficos presentan respuestas heterosensoriales (Kruger y Albe-Fessard,1960).

La información nociceptiva es procesada mediante los dos sis-

temas y debido a la complejidad del tema, en esta tesis únicamente se abordará el papel del sistema inespecífico.

B. Propiedades estructurales y electrofisiológicas.

I. Núcleos intralaminares talámicos.

Los núcleos intralaminares (Ital), se localizan en el interior de la lámina medular interna. En la porción rostral de la lámina, se hallan los núcleos central lateral (Cl), paracentral (Pc) y paratenial (Pt). En la porción caudal se ubica el complejo centro mediano (CM) y parafascicular (Pf) (Ajmone-Marsan,1965; Rose y Woolsey,1948). El CM en los roedores es pequeño, en cambio en los primates tiene gran volumen. El Pf por el contrario es de gran tamaño en los roedores y pequeño en los primates (Mehler,1966). Los núcleos Ital están bien desarrollados en las diferentes especies de mamíferos estudiadas (Ajmone-Marsan,1965).

Los Ital reciben las aferencias espinales a través de las vías espinotalámicas (Boivie, 1970 y 1979; Trevino y Cartens,1975; Menétrey y col.,1977; Mehler y col., 1960) y de la vía espinoretículo talámica que terminan en el Cl (Menétrey y col.,1980, Peschanski y col.,1981; Peschanski y Besson, 1984).

También llegan a estos núcleos terminaciones del área pretectal y tectal mesencefálica en los roedores (Scheibel y Scheibel,1967). En los primates y en el gato, del cerebelo ascienden fibras que terminan en el CM y Cl (Hendry y col.,1979; Mehler,1966).

Asimismo, las aferencias de los ganglios basales (ver apartado C de este capítulo) provienen de la sustancia negra y terminan

en el Pf en la rata (Beckstead y col.,1979) y en el Cl, centralis medialis y Pc del gato (Hendry y col.,1979).

Las proyecciones pálido talámicas, se dirigen a través del fascículo talámico al CM y se sugiere que estas fibras pudieran ser colaterales de las proyecciones que se dirigen al tercio ventral y rostral del tálamo (Mehler,1966; Nauta y Mehler, 1966).

Los Ital envían proyecciones a los ganglios basales (ver apartado C de este capítulo). Se ha descrito una vía ipsilateral entre los Ital y el estriado que tiene una distribución topográfica, la parte anterior de los Ital se conecta con las porciones anteriores del estriado, lo mismo se observa en las regiones posteriores de ambas estructuras (Jones y Leavitt,1974). Las conexiones entre el Cl-Pc y el núcleo caudado (Cd), se confirmaron con métodos electrofisiológicos en el gato (Steriade y Glenn, 1982).

Se han documentado las conexiones intratalámicas entre el núcleo reticular talámico y el tálamo ventral. El reticular talámico recibe a su vez colaterales de las fibras de paso tálamo corticales y córtico talámicas. La mayor parte de estas proyecciones se dirigen al tálamo dorsal (Jones, 1985; Scheibel y Scheibel,1966); además se ha descrito que una gran parte de la población neuronal reticular es gabaérgica y se presume que son neuronas inhibitorias (Houser y col, 1980; Steriade y Deschênes, 1984).

Las conexiones recíprocas de los Ital con la corteza cerebral serán descritas con mayor detalle en el capítulo de las Interacciones tálamo corticales (ver apartado 3 de este capítulo).

Las células de estos núcleos se activan por estimulación sensorial de diversas modalidades y sus campos sensoriales carecen de organización somatotópica, lo que hace que sus respuestas sean heterosensoriales y heterotópicas (Albe-Fessard y Bowcher, 1965; Kruger y Albe-Fessard, 1960).

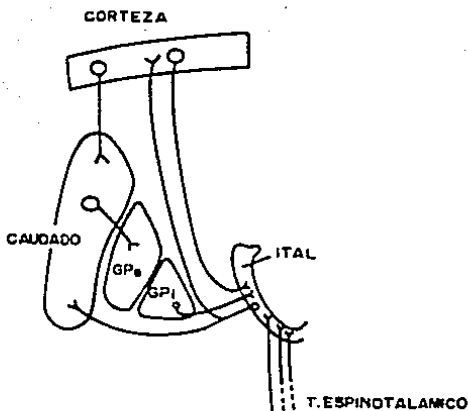


fig.2 Conexiones de los Itai con la corteza cerebral y con el núcleo Cd. Se muestran sus aferencias a través del fascículo espinotalámico y sus conexiones con las porciones interna (GPi) y externa (GPe) del globo pálido (Modificado de Jones, 1985).

Los estímulos somáticos adecuados para provocar respuestas de los Itai, deben aplicarse de forma rápida y breve, por presión súbita, golpeteo o piquetes. Además, las neuronas de los Itai

tienen un ciclo lento en la recuperación de su actividad celular. Es decir, al aplicar una serie de estímulos con una frecuencia mayor de 3 Hz, las neuronas solamente responden al primero y no a los siguientes. La interpretación de estos resultados sugiere un efecto inhibitorio recurrente en el tálamo (Albe-Fessard y Besson, 1973).

La aplicación de estímulos nociceptivos produce respuestas en el tálamo medial del mono (Casey, 1966), gato (Dong y col., 1977) y rata (Giesler y col., 1981b). El tipo de respuesta de estas células depende del nivel de anestesia y del estado de alerta del animal. Peschanski y col. (1981) en la rata, observaron que las neuronas que respondían a la estimulación nociceptiva se encuentran situadas en la región dorsal y rostral de los ItA. Los estímulos nocivos e inoivos se transmiten a estas células por la vía espino-retículo-talámica, que es parte del sistema medial.

2. La corteza precentral medial.

La parte anterior de la corteza cerebral de la rata, ha sido denominada de diversas formas. La región cortical que nos interesa forma parte de la corteza frontal 2 (Zilles, 1985), de la corteza precentral medial (Kolb, 1984; Krettek y Price, 1977) o bien, de la corteza prefrontal (Leonard, 1969). En otros mamíferos ésta corresponde al polo anterior de la corteza cerebral o corteza prefrontal.

La corteza prefrontal en el gato, perro, primates y en el hombre, se le denomina también corteza frontal granulosa o bien corteza de asociación frontal (Fuster, 1980; Rose y Woolsey, 1949).

En esta tesis se le denominara corteza precentral medial (CPM), cuando se hable de la rata (Kolb, 1984; Krettek y Price, 1977), y cuando se haga referencia a la región equivalente en especies más desarrolladas se denominara, corteza prefrontal.

La corteza prefrontal aumenta su volumen a lo largo del desarrollo filogenético; está escasamente desarrollada en los roedores y es más aparente en los primates. En éstos últimos, este sector cortical fue denominado por Brodman "región frontalis" (citado por Fuster, 1980). En el hombre adquiere su mayor tamaño y complejidad, la diferenciación filogenética de esta estructura señala una característica evolutiva del Homo sapiens (Cobb, 1965; Fuster, 1980).

Los primeros trabajos electrográficos que estudiaron las conexiones de la corteza prefrontal con diferentes regiones cerebrales, emplearon la neuronografía química y describieron sus conexiones intracorticales recíprocas, con el tálamo y con los ganglios basales (Dusser de Barenne y Mc Culloch, 1938).

Estas conexiones se confirmaron mediante la técnica de los potenciales provocados (Bignall, 1969; Desiraju, 1976; Jasper y Ajmone-Marsan, 1952; Liles, 1974).

Los diversos estudios morfológicos de la corteza prefrontal han mostrado que recibe aferencias de: a) el diencefalo (Akert, 1964; Jones y Leavitt, 1974; Kievit y Kuypers, 1977; Leonard, 1969; Pribram y col., 1953; Rose y Woolsey, 1948 y 1949). b) El mesencefalo (Llamas y col., 1977). c) El sistema límbico (Goldman y Nauta, 1977; Llamas y col., 1977; Nauta, 1964); y d) otras áreas de la neocorteza (Goldman y Nauta, 1977; Jones y Powell, 1970; Pandya y Kuypers, 1969).

Las eferencias prefrontales se describieron en diferentes especies y pueden dividirse en cuatro grupos: a) al diencefalo (Albe-Fessard y col., 1983a y 1984b; Meyer,1949; Nauta,1964; Rinvik,1968); b) a las formaciones limbicas corticales y subcorticales (Auer,1956; De Vito y Smith,1964; Nauta 1964 y 1972; Tanaka y Goldman,1976), c) a las areas neocorticales sensoriales (Goldman y Nauta, 1977; Jones y Powell, 1970; Pandya y Kuypers,1969) y, d) a los ganglios basales y otras estructuras implicadas en el control motor, incluyendo el control del movimiento de los ojos (De Vito y Smith,1964; Kitai y col., 1976; Nauta, 1964).

Existe una gran cantidad de eferencias prefrontales a la cabeza del núcleo caudado (Cd) y del putamen que se describieron en diferentes especies (De Vito y Smith, 1964; Nauta,1964; Kitai y col.,1976).

La corteza prefrontal procesa información sensorial de diversas modalidades y sus neuronas pueden presentar respuestas a una o varias modalidades sensoriales (Benevento y col., 1977; Bignall y Singer, 1967; Nelson y Bignall,1973; Newman y Lindsley,1976, Walter,1964).

Asimismo la estimulación prefrontal modifica la descarga unitaria de las células del núcleo medial dorsal del talamo (Edinger y col., 1975) y del núcleo geniculado lateral (Spinelli y Pribram, 1967).

3. Interacciones de la corteza precentral medial y de los núcleos intralaminares talámicos.

En este capítulo se abordarán las interacciones Itál-corteza precentral medial anterior (CPM) de la rata, que forman parte del sistema tálamo cortical inespecífico.

La corteza prefrontal es el área de proyección primaria de los núcleos inespecíficos del tálamo, entre los cuales se hallan los Itál (Bentivoglio y col.,1981; Macchi y col.,1977; Starlz y Whitlock,1952).

Los Itál tienen conexiones recíprocas con las porciones anteriores de los hemisferios cerebrales (Bentivoglio y col., 1981; Nauta y Whitlock,1954). En los roedores se han descrito estas conexiones, con las áreas orbito frontal, precentral, del cíngulo y retrosplenial (Scheibel y Scheibel,1967). En el gato también se incluyen la corteza pericruciala y el giro suprasilviano (Jones y Leavitt, 1974).

En el mono, las conexiones tálamo-corteza prefrontal tienen una distribución topológica, es decir, éstas se proyectan en forma de series de columnas paralelas y verticales que atraviesan la lámina medular interna (Kievit y Kuypers, 1977).

Cabe hacer especial énfasis en las proyecciones recíprocas del CI (núcleo Itál) con CPM de la rata, ya que son el objeto de estudio de esta tesis. Estas interacciones fueron descritas mediante la aplicación de peroxidasa de rábano. Estas proyecciones forman un circuito tálamo cortical, y se le atribuye un papel funcional importante en la actividad espontánea del CI y probablemente también en la activación cortical (Albe-Fessard y col., 1983b y 1984b).

La influencia de la corteza cerebral sobre estructuras subcor-

ticales, se ha estudiado mediante el bloqueo transitorio y reversible de la actividad cortical, ya sea con enfriamiento (Buser y col.,1972) o por medio de la depresión propagante de Leão o depresión cortical propagante (DCP) (Albe-Fessard y col.,1983a y b, 1984a; Buñes y col.,1963 y 1974; Waller y Feldman, 1967). Los efectos de la DCP bloquean la actividad cortical espontánea y además, las células no responden a la estimulación antidrómica u ortodrómica. Estos efectos permiten suprimir la actividad cortical de manera reversible, cualidad que la hace una herramienta útil para el estudio de las relaciones talamo corticales. Otra particularidad de la DCP, es su velocidad de propagación constante, lo que permite bloquear selectivamente y con una secuencia temporal todas las regiones corticales (para mayor información ver Buñes y col.,1974).

Albe-Fessard y col. (1983a y b,1984b) en la rata, utilizaron la DCP para comprobar que la corteza ejerce un control sobre la actividad talámica y este control tiene una localización topográfica. Una región posterior y lateral tiene un control facilitador fásico y tónico, sobre la actividad espontánea del núcleo ventral posterior del tálamo; mientras que otra región localizada en la corteza CPM, controla en forma facilitadora y tónica la actividad espontánea de los Itai.

El control cortical facilitador tónico sobre la actividad espontánea de los Itai fue descrito por Condés-Lara (1983 y 1984). En una publicación más reciente (Condés-Lara y Gutiérrez-Aguilar,1986) se sugiere que este control cortical puede estar relacionado con la transmisión de la información nociceptiva

C. La influencia del núcleo caudado en las interacciones tálamo-corteza.

Los ganglios basales están formados por el núcleo subtalámico, el globo pálido, la sustancia negra y el cuerpo estriado (Fegér,1981). Este último está constituido por el núcleo Cd y el putamen. Estas estructuras tradicionalmente se han estudiado por su participación en el control motor; aunque también está fundamentada su participación en los procesos sensoriales (Krauthamer,1979).

Al Cd llegan aferencias de los Itai (CH) provenientes de las vías tálamo corticales (Jones y Leavitt,1974). Las fibras que llegan al Cd, son de neuronas cuyos axones se bifurcan y dejan una colateral en esta estructura, antes de llegar a la corteza cerebral (Cesaro y col.,1979; Rasminsky y col.,1973).

Todas las regiones corticales envían proyecciones al Cd, estas tienen mayor o menor grado de importancia de acuerdo al área cortical de la cual provienen. Estas fibras, tienen su origen principalmente en las neuronas piramidales medianas de las capas corticales III y V (García Rill y col.,1979). Una gran cantidad de proyecciones corticales provienen del área prefrontal y terminan en la cabeza del Cd y en el putamen, por el contrario las proyecciones de la corteza occipital son escasas (De Vito y Smith,1964; Fisher y col., 1986; Kitai y col.,1976; Nauta,1964).

En el gato, la estimulación eléctrica del Cd suprime la actividad espontánea y provocada en los núcleos inespecíficos del tálamo, en cambio no afecta la actividad celular del núcleo ventral posterior (Krauthamer y Albe-Fessard, 1965; Krauthamer y

col., 1967; Krauthamer y Dalssas, 1978).

En la rata, la estimulación del Cd produce una respuesta de corta latencia con propiedades ortodrómicas y/o antidrómicas, que es seguida de un silencio o pausa en la frecuencia de descarga de las células de los Itai. En algunos casos se observaron trenes de alta frecuencia que tienden a organizarse rítmicamente (Albe-Fessard y col., 1983a y 1984a; Condés-Lara y col., 1982; Condés-Lara, 1983)

La estimulación del Cd suprime las respuestas provocadas por la estimulación sensorial en las cortezas de asociación (Krauthamer y Albe-Fessard, 1965), el Cd contralateral, los Itai (Feltz y col., 1967) y en la formación reticular (Krauthamer y Bagshaw, 1963).

Ahora bien, la estimulación del Cd en el mono reduce la intensidad de las respuestas aversivas producidas por la estimulación nociceptiva (Lineberry y Vierck, 1975)

Con la intención de explicar los efectos de la estimulación del Cd y los producidos por la estimulación de la sustancia negra sobre las células talámicas, se sugirió que éstos pudieran estar mediados por alguna estructura de relevo que tuviera conexiones con los Itai y el Cd. En este sentido, Bendrups y McKenzie (1981) propusieron que dicha estructura de relevo, podría ser el núcleo entopeduncular del gato, pero la lesión de esta estructura no modificó las respuestas por la estimulación del Cd y de la sustancia negra.

Con el propósito de localizar una estructura que mediara los efectos de la estimulación del Cd y de la sustancia negra, Con-

dés-Lara y col. (1982) y Albe-Fessard y col. (1983b) propusieron que la corteza cerebral podría ser el probable relevo. Estos autores observaron que la supresión de la corteza mediante la DCP, producía efectos similares a los encontrados por la estimulación del Cd. Con base en estas observaciones, los autores apoyaron la propuesta de que la corteza cerebral, es el relevo que media los efectos de la estimulación del Cd.

Recientemente Condés-Lara y Gutiérrez-Aguilar (1986) al estimular el Cd y la sustancia negra, observaron un bloqueo de las respuestas heterosensoriales y la supresión de la actividad espontánea en los Itai y en la corteza cerebral. Estos resultados también sugieren la mediación de la CPM en los efectos provocados por la estimulación del Cd.

Aunque las evidencias llevan a pensar que la corteza cerebral media los efectos de la estimulación del Cd, es necesario resaltar que las fibras de proyección de las vías talamo corticales atraviesan la región del Cd estimulada. En estas condiciones, la estimulación eléctrica puede activar las fibras de paso de las vías talamo-córtico-talámicas. Por lo tanto lo que se observa, son las interacciones talamo corticales. Sin embargo, no se puede descartar que los efectos arriba mencionados se produzcan por la estimulación directa de las neuronas del Cd.

En esta sección de Antecedentes se aborda la participación de las interacciones Itai-CPM en los mecanismos sensoriales. Se hace énfasis en aquellos relacionados con la nocicepción que son actualmente motivo de estudio. Por lo anterior, se diseñaron diversos experimentos que permitieron hacer evidentes:

1. los tipos de interacciones entre las células corticales y talámicas, en situaciones control y durante la activación de la vía talamo-córtico-talámica (por ejemplo por la estimulación del Cd);

2. el tipo de control que ejerce la corteza cerebral sobre la actividad celular de los Itai, mediante el bloqueo cortical selectivo de la CPM con la DCP;

3. la participación de los neuronas de los Itai y la CPM en la transmisión de los impulsos nociceptivos;

4. el tipo de influencia cortical sobre las respuestas nociceptivas en los Itai, mediante el bloqueo selectivo de la CPM al emplear la DCP y,

5. la correlación morfológica de las proyecciones Itai-CPM, mediante el transporte retrógrado y anterógrado de la peroxidasa de rábano (HRP).

MATERIALES Y METODOS

En este capítulo se describen las diversas técnicas utilizadas para conocer las relaciones de los Ital-CPH en la percepción de los estímulos nociceptivos.

Este capítulo se dividió en dos partes. La primera describe los procedimientos electrofisiológicos utilizados: 1. Preparación experimental; 2. Registro de la actividad extracelular unitaria; 3. Estimulación; 4. Depresión cortical propagante y 5. Análisis de resultados.

En la segunda parte se describen los procedimientos histoquímicos utilizados para la descripción de vías anatómicas.

En todos los experimentos se utilizaron ratas albinas machos de la cepa Wistar, con un peso corporal de entre 250 y 320 gr y de 12-15 semanas de edad. Los animales tenían acceso a los alimentos y agua ad libitum.

A. Electrofisiología

1. Preparación experimental.

En esta parte experimental se emplearon dos tipos de preparaciones: una crónica (n=10) y una aguda (n=22).

1.1. Experimentos crónicos.

Los animales se anestesiaron con ketamina (80 mg/Kg i.p.) y se colocaron en un aparato estereotáxico. Se precedió a hacer dos trepanos del lado izquierdo del cráneo, uno para introducir un electrodo bipolar concéntrico dirigido al núcleo Cd; otro, que permitía el registro simultáneo de la actividad celular de la corteza y del tálamo. Para ello se emplearon las referencias

anatómicas del atlas de Albe-Fessard y col. (1971).

El electrodo dirigido al Cd (AP:7.5; L:2; H:2.5) fue colocado con la ayuda del registro de la actividad eléctrica del encefalo, se fijó al cráneo con cemento acrílico dental.

El otro trépano se hizo en las coordenadas anteroposteriores de A4 y A10 y las coordenadas laterales L0 y L2.

A los animales en este tipo de preparación se les implantó un sistema de contención (ver Apéndice 1). Este sistema sujeta al animal en una misma posición estereotáxica, lo que permite el registro de la actividad de cortical y talámica en días subsiguientes sin el empleo de anestésicos o paralizantes (Condes-Lara y col.,1985).

El área cortical expuesta se cubrió capas sucesivas de gel-foam (humedecido en solución salina al 0.9%), cera de hueso y de cemento acrílico dental. Este procedimiento se realizó al término de la cirugía y después de cada sesión experimental. Estas cubiertas eran removidas al inicio de cada sesión experimental para tener acceso al encefalo.

Al finalizar la implantación, se dejaba recuperar a los animales durante 24 hrs. antes de dar inicio a las sesiones de registro. En los cuatro días siguientes se realizaba una exploración sistemática de la actividad celular cortical y talámica.

Al término de las sesiones de registro, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital i.p. Se perfundieron por vía intracardiaca con formaldehído al 10%. El cerebro se cortó en congelación y los cortes se hicieron con la técnica de Nissl.

1.2. Experimentos agudos.

Los animales en esta preparación se anestesiaron con uretano (1.5-2.0 gr/Kg, i.p.) y fueron colocados en el aparato estereotáxico. La frecuencia cardíaca fue monitoreada durante todo el experimento. Los puntos de incisión y de presión con el aparato estereotáxico se infiltraron con xilocaína al 2%. La temperatura se mantuvo entre 36 y 38 °C mediante un sistema de calentamiento por agua circulante.

Se realizó un trepano del lado izquierdo del cráneo entre las coordenadas anteroposteriores A4 y A10, de acuerdo con las referencias anatómicas de Albe-Fessard y col. (1971), para efectuar el registro simultáneo de la actividad cortical y talámica.

Al final del experimento los animales se sacrificaron, perfundieron y los cerebros se cortaron de la misma forma que en los experimentos crónicos.

2. Registro de la actividad extracelular unitaria.

Se efectuó el registro simultáneo de la actividad extracelular unitaria (RAU) de la CPM y de los Ital.

El RAU de la actividad talámica se realizó en diferentes trayectorias, entre las coordenadas anteroposteriores A4 y A6; mientras que el registro de la actividad cortical se llevó a cabo en las trayectorias localizadas entre las coordenadas anteroposteriores A8 y A9.

Se emplearon micropipetas de vidrio llenas de una solución de azul de pontamina al 4% y KCl 1 molar, que tenían una resistencia de 8 a 10 MΩ. Al final de cada trayectoria de registro se marcó con un depósito de pontamina mediante la inyección iontóforética

al aplicar a través del microelectrodo corriente catódica de 15 μ A durante 25 a 30 min.

La reconstrucción de las trayectorias de registro se hizo a partir de las marcas de azul de pontamina y de las coordenadas de profundidad indicadas por los micromanipuladores.

Las señales bioeléctricas se registraron utilizando un amplificador (Grass P16) que permite el registro del potencial de corriente continua extracelular (DC) y de los potenciales de acción (AC). Una vez amplificadas, las señales se digitalizaron y se transformaron en puntos con los que se podía formar en el osciloscopio una secuencia de barridos. Esta técnica se conoce como análisis secuenciado de barridos, "raster display" o "dot display" (ver fig.5). La actividad digitalizada fue leída y guardada en una computadora para su procesamiento posterior.

3. Estimulación.

3.1. Estimulación eléctrica.

La estimulación eléctrica del Cd se realizó mediante electrodos bipolares concéntricos de acero inoxidable, que tenían una impedancia de entre 50 y 100 K Ω . Estos eran conectados a una unidad de aislamiento, de la cual salían pulsos monofásicos (0.5-1.0 mseg de duración; con una corriente de 50-100 μ A; cada 3 seg).

Al final del último día de registro, se lesionaba electrolíticamente el Cd, al pasar corriente anódica de 100 μ A durante 10 seg. Este procedimiento permitía la localización de los electrodos con la ayuda de las técnicas histológicas de congelación.

3.2. Estimulación somática.

Los campos sensoriales de las células registradas se buscaban mediante estimulación táctil, que se realizaba al tocar la superficie corporal de animal con un pincel. Una vez identificados los campos sensoriales, en ocasiones, éstos se estimularon eléctricamente, con el fin de provocar respuestas en los Itai, como se puede ver en los ejemplos de las fig.4 y 5.

Otra forma de estimulación somática se efectuó mediante la aplicación de estímulos nociceptivos, al sumergir la cola de los animales en agua caliente a 50°C entre 30 y 40 seg. Asimismo se utilizaron estímulos térmicos inocuos con agua a 27°C.

4. Depresión Cortical Propagante.

La depresión cortical propagante (DCP) fue descrita por Leão (1944). La DCP puede producirse por estimulación mecánica o por la aplicación de sustancias químicas (KCl, ácido glutámico, K+). En nuestros experimentos se produjo al aplicar epiduralmente (AP:1 y 2, L:1 y 2), un trozo de papel filtro (1 mm²) humedecido en solución de KCl 1 molar durante 1 min. La DCP tiene una velocidad de propagación constante (ver Apéndice 2).

5. Análisis de Resultados.

Los potenciales de acción de las células talámicas y corticales registradas, fueron digitalizados y leídos por una computadora personal, provista de una tarjeta analógica digital. El análisis de esta actividad se realizó con un programa de computación escrito en lenguaje Pascal, que permite el almacenamiento y

el procesamiento de datos.

El procesamiento de datos permite construir los histogramas de autocorrelación (HAC) y de correlación cruzada (HCC) de acuerdo a los criterios establecido por Moore y col.(1966 y 1970). El programa de análisis para señales bioeléctricas fue proporcionado por los Drs. R. Budelli, O. Díez-Martínez y J. Roig.

Los HAC valoran la probabilidad de ocurrencia de los potenciales de acción de una célula, a partir de la ocurrencia de los mismos. Este análisis probabilístico se puede efectuar durante los periodos de tiempo que el investigador determine.

Los HCC analizan la actividad de una célula a partir de una señal de referencia, que puede ser un potencial de acción de otra célula, un estímulo o un evento cualquiera. Para construirlos se toma como referencia un tiempo "0", generado por la señal de referencia, que en este caso fue un potencial de acción de otra célula (del tálamo en el caso de analizar la actividad de las células corticales y viceversa). Se estudia la ocurrencia de los potenciales de acción de una neurona antes y después del tiempo "0". Este tipo de histogramas indican la probabilidad de descarga de una célula antes y después de la ocurrencia del evento de referencia (Moore y col.,1966 y 1970).

Los HCC podían ser corticales, en éstos se analizaba la probabilidad de descarga de una célula cortical, a partir de un potencial de acción generado en una neurona del tálamo. También los HCC podían ser talámicos, éstos últimos mostraban la probabilidad de descarga de una neurona talámica a partir de un potencial de acción de una célula cortical.

El registro de la secuencia temporal de los potenciales de acción se denominó patrón de descarga. Este se representa por los intervalos de ocurrencia de la actividad celular. Los HAC y los HCC se construyeron con diferentes tiempos de análisis (50,100,200,500 y 1000 mseg).

A partir de los HCC, los eventos observados se clasificaron de la siguiente manera: excitación postsináptica, fue el incremento de la probabilidad de descarga después de la señal de referencia; inhibición postsináptica fue la disminución de la ~~probabilidad~~ probabilidad de descarga después de la señal de referencia; la excitación presináptica fue el incremento de la probabilidad de descarga antes de la señal de referencia; la inhibición presináptica fue el decremento de la probabilidad de descarga antes del tiempo "0" o señal de referencia (García Aust y Buño, 1980; Kirkwood, 1979; Moore y col., 1966 y 1970).

También se describen los eventos perisinápticos, que se consideraron a las variaciones en la probabilidad de descarga pre y postsinápticas. Estas podían ser excitatorias o inhibitorias.

B. Neuroanatomía.

En estos experimentos se emplearon 7 ratas albinas. Los animales se anestesiaron con ketamina (80 mg/kg I.P.). De estas, 3 recibieron una inyección de peroxidasa de rábano (HRP) en la corteza (AP=9.0; L=1.0; H=1-1.5). A otros 4 animales se les aplicó la inyección de HRP en el núcleo central lateral de los Itai (AP=5.0; L=1.25; H=5.5).

Las inyecciones se realizaron mediante el empleo de micropipe-

tas de vidrio con un diámetro de 30-40 μm en la punta. Estas se llenaban con una solución de HRP diluida al 10% en agua destilada. La micropipeta estaba conectada a una jeringa Hamilton de 1 μl , que a su vez tenía en su interior glicerina. De esta forma, se podían inyectar pequeños volúmenes de HRP de 0.02-0.04 μl .

Después de transcurridas 48 hrs de la inyección, los animales se anestesiaron y perfundieron por vía intracardiaca con una solución compuesta por paraformaldehído al 2% y glutaraldehído al 2%, en un buffer de fosfato 0.1 molar (ver Apéndice 3).

Los cerebros fueron perfundidos y mantenidos en la solución de perfusión durante 2-4 hrs, posteriormente se guardaron durante 24 hrs en la solución buffer de fosfato que contenía glucosa al 5%. Los cerebros se cortaron en secciones de 40 μm y se trataron con la reacción de tetrametilbencidina (TMB). Los cortes se montaron y se contratiñeron con safranina. El examen con el microscopio de luz permitía visualizar las células marcadas con la HRP y la reconstrucción de las regiones en donde se localizaban.

RESULTADOS

Este capítulo describe los resultados obtenidos de los experimentos descritos en el capítulo de Materiales y Métodos; se subdividió en: A. Electrofisiología, que comprende a su vez, 1. Experimentos crónicos y 2. Experimentos agudos y B. Neuroanatomía.

A. Electrofisiología

1. Experimentos crónicos.

Estos experimentos se efectuaron con la finalidad de observar las interacciones Ital-CPM durante la actividad espontánea y la provocada por la estimulación del Cd.

Se analizó la información obtenida del registro de la actividad extracelular de 209 células durante la actividad espontánea. De las cuales, 123 se localizaron en la corteza cerebral y 86 en el diencefalo. De las células estudiadas, 40 se registraron durante la estimulación del Cd, 24 estuvieron en la corteza cerebral y 16 en el diencefalo.

Las células estudiadas se clasificaron en diferentes grupos de acuerdo a su frecuencia de descarga promedio. Con estos datos se elaboraron los histogramas de frecuencia de descarga durante la actividad espontánea o control y durante la estimulación del Cd, los datos se muestran en la fig.3.

A continuación se separó el grupo de neuronas de ambas regiones que se estudiaron durante la estimulación del Cd y se comparó su frecuencia de descarga durante la actividad espontánea

y provocada. Se les aplicó la prueba de "t" pareada y no se encontraron diferencias significativas. Llama la atención que la estimulación del Cd aumenta los valores de los errores estandar en las dos estructuras.

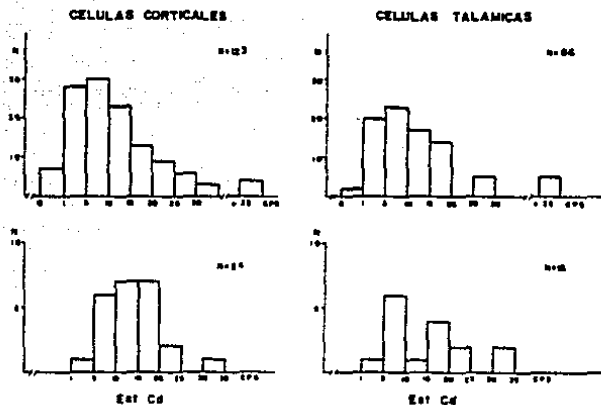


fig.3 Ilustra la distribución de la frecuencia de descarga de las células talámicas y corticales. En los histogramas de la parte superior se observa la actividad espontánea y en los histogramas inferiores la actividad provocada por la estimulación del Cd.

La estimulación somática (fig.4) y la estimulación del Cd (fig.5) provocaron en los Ital una respuesta de corta latencia, que puede ser de características ortodrómicas y/o antidrómicas. Esta respuesta fue seguida de un silencio o pausa en la frecuencia de descarga (fig.4 y 5).

Tabla I. Frecuencia de descarga (c.p.s.) de las células corticales y talámicas durante la actividad control y durante la estimulación del Cd.

	Espontánea			Estimulación Cd		
	N	\bar{X}	E.E.	N	\bar{X}	E.E.
CORTICALES	125	13.23	1.69	24	13.70	6.74
TALAMICAS	86	11.86	1.37	16	14.55	2.34

\bar{X} = media, E.E.: error estandar.
c.p.s. = ciclos por segundo.

En la fig. 4 se muestran los registros de los potenciales de acción de una célula talámica durante su actividad espontánea y la provocada por la estimulación del campo sensorial. En A, se observa la actividad espontánea de una célula del núcleo central lateral (Cl) y el aumento de frecuencia producido por la estimulación somática (barra). En B, se puede ver en el primer trazo la actividad espontánea y en los trazos 2o, 3o y 4o la actividad provocada por la estimulación eléctrica de las vibrisas. En éstos registros se discrimina claramente el artefacto del estímulo (flecha), la respuesta de corta latencia que es seguida por un silencio de la actividad celular de duración de 200 a 300 mseg y la recuperación de la actividad espontánea.

En la fig. 5, se muestra el análisis de la actividad de una célula de los Itai durante la estimulación del Cd y la estimulación eléctrica cutánea (AC). Se observa en los dos casos el artefacto del estímulo (flechas), un silencio de 200 a 300 mseg, seguido de descargas en trenes de alta frecuencia. Si bien, la

duración del silencio era diferente para cada caso, se puede observar una tendencia en las respuestas a organizarse rítmicamente.

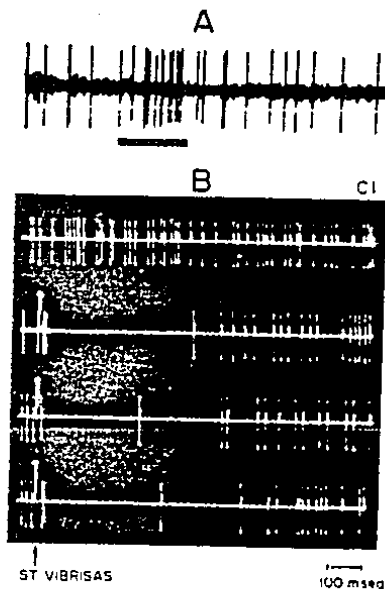


fig.4. Registro de la actividad de una célula talámica (Cl). En A se observa la actividad de la célula del Cl durante la estimulación somática, marcada por la línea inferior. En B, se observa la actividad espontánea de la célula del Cl en el primer trazo. En los trazos 2o,3o y 4o se ilustra la actividad de la misma célula provocada por la estimulación eléctrica del campo sensorial, localizado en este caso en las vibrisas. Puede ver una respuesta de corta latencia, seguida de un silencio de 200-300 mseg de duración y la recuperación de la actividad espontánea.

A partir de los histogramas de correlación cruzada (HCC) se pudieron detectar fenómenos que se denominaron eventos primarios,

o eventos cercanos al tiempo "0" o señal de referencia. Los eventos primarios se analizaron con los HCC de 50 y 100 mseg. También se detectaron los fenómenos secundarios, que se presentaban lejanos a la señal de referencia y se analizaron con los HCC de 200 y 500 mseg.

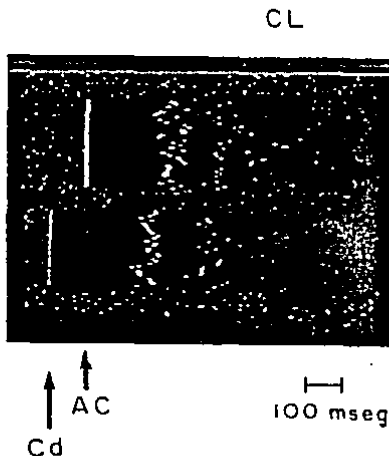


fig.5 Los patrones de descarga de una célula talámica (CL) durante la estimulación del Cd y la estimulación cutánea (AC). En los dos casos se aprecia un silencio de la actividad después del estímulo, seguido de la descarga en trenes de alta frecuencia que tienden a organizarse de forma rítmica. Llama la atención la semejanza entre los dos patrones de descarga. Es interesante señalar no obstante que las duraciones de los silencios son diferentes, la secuencia en el patrón de descarga es muy parecida en ambos tipos de estimulación.

Se construyeron 90 HCC a partir del análisis de la actividad de células corticales y talámicas. En 75 HCC se identificaron interacciones sinápticas, mientras que en los 15 HCC restantes no

fueron evidentes correlaciones que permitieran sospechar interacciones sinápticas.

En los 75 HCC se identificaron las interacciones sinápticas espontáneas que se describen a continuación.

Los HCC permitieron identificar el origen de la descarga de la célula que comanda la actividad celular entre dos neuronas. La fig.6 es un ejemplo que ilustra un ejemplo de una célula que comanda la descarga. Se observan los HCC con dos tiempos diferen

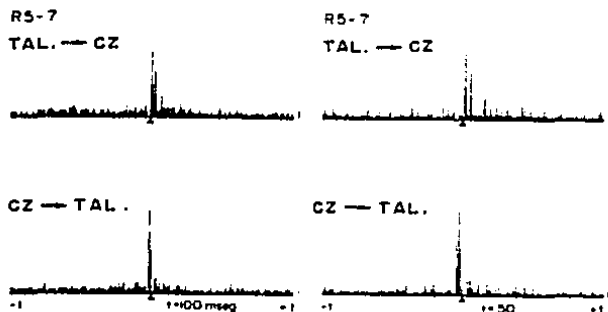


fig.6. Se observan los HCC de un par de células registradas simultáneamente. En la parte superior se encuentran los HCC de una célula cortical y en la inferior los HCC de la célula talámica. Se puede ver que el incremento de la probabilidad de descarga talámica precede temporalmente al incremento de la misma en la célula cortical, por lo que la neurona talámica comanda la actividad de la cortical.

tes (50 y 100 mseg). En este caso si el análisis se efectúa a partir de la célula talámica como señal de referencia (TAL→CZ), se puede observar que la célula cortical presenta un

efecto de excitación postsináptico. Por el contrario, si el análisis se efectúa a partir de la célula cortical como señal de referencia (CZ→TAL), se observa que la célula talámica presenta un efecto de excitación presináptico. De esta forma, al comparar la secuencia temporal de los eventos de ambas, se muestra que la célula talámica comanda la actividad de la célula cortical.

Otro tipo de interacciones espontáneas que se detectaron con el análisis de los HCC, fueron los eventos perisinápticos en las interacciones rítmicas de las células de la corteza y del talamo.

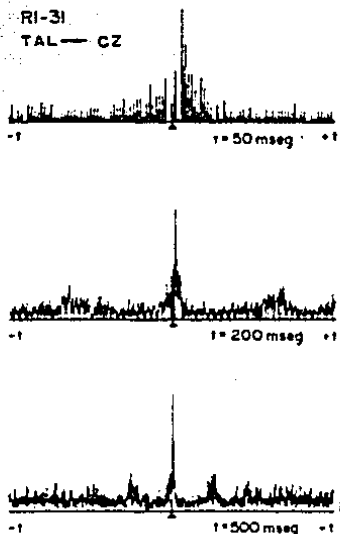


fig.7. Muestra los HCC de una célula cortical rítmica que inicia su ciclo después de la aparición de la espiga talámica. En los HCC de 50 y 200 m seg, se aprecia el incremento de la ocurrencia de descarga posterior a la señal de análisis. En el HCC de 500 mseg se observan los periodos rítmicos de 6 cps.

Estos HCC de células rítmicas mostraron que el ciclo rítmico se re-iniciaba con la señal de referencia. En la fig.7 se muestran 3 HCC de una célula cortical rítmica con tiempos de análisis diferentes. En el HCC de 50 mseg, se observa en una excitación perisináptica, en este caso, el efecto postsináptico es más evidente que el presináptico. En los HCC de 200 y 500 mseg se observan como eventos secundarios, la rítmicidad en el patrón de descarga.

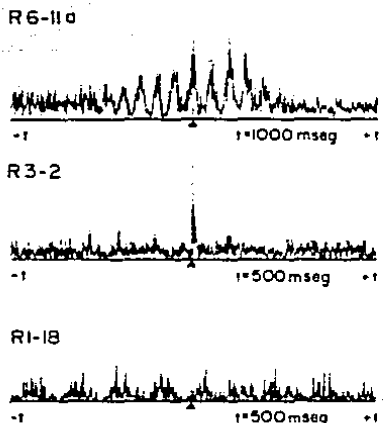


fig.8. Se observa los HCC de 3 células rítmicas. R6-11a representa a un célula talámica; R3-2 y R1-18 representan a dos células corticales.

Los HCC también hicieron evidentes diferentes patrones rítmicos espontáneos. En la fig.8, se muestran tres HCC, el primero

corresponde a una célula talámica (R6-11a), el segundo y tercero a células corticales (R3-2 y R1-18). Se puede observar que la ritmicidad difiere para cada neurona, pero en los tres casos tenía una frecuencia de entre 8 y 10 ciclos por segundo aproximadamente.

A partir de los histogramas de autocorrelación (HAC) fue posible detectar diferentes patrones de descarga rítmicos simultáneos de células corticales y talámicas. En la fig.9 se observan

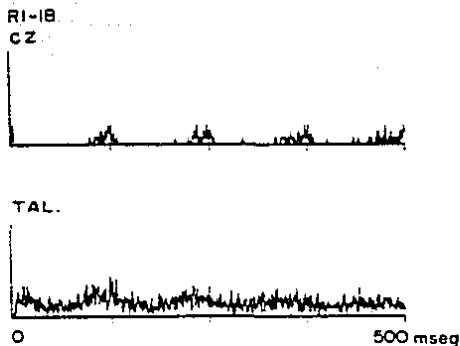


fig.9 Se muestran los HAC de un par de células rítmicas registradas simultáneamente. En la parte superior se observa la célula cortical y en la inferior a la talámica.

dos HAC, el de la parte superior corresponde al de una célula cortical y el de la inferior a una talámica, se observa los

diferentes patrones ritmicos y su frecuencia de 8-9 ciclo por segundo.

Los patrones de descarga detectados pueden resumirse en cinco: excitación e inhibición postsinápticas, excitación e inhibición perisinápticas y los ritmicos (Tabla II).

También puede verse en la Tabla II que la corteza tiene dos tipos de influencia sobre la actividad talámica, 11 HCC presentaron excitación postsináptica y 17 inhibición postsináptica. En cambio el tálamo solamente induce en la actividad cortical efectos de excitación postsináptica en 19 HCC.

Tabla II. Interacciones sinápticas observadas en los HCC.

	Tal → Cz	Cz → Tal	Ambos	N	(%)
Excitación postsináptica	18	11	-	29	(38.6)
Inhibición postsináptica	-	17	-	17	(22.7)
Excitación perisináptica	-	-	3	3	(4.0)
Inhibición perisináptica	-	-	17	22	(22.7)
Ritmicas	-	-	9	9	(12.0)
Total	18	28	29	75	(100.0)

N = número de pares de celulas estudiadas.

Se estudiaron 15 HCC durante la estimulación del Cd, en éstos se observaron interacciones celulares que no se presentaban

durante la actividad espontánea.

Uno de estos efectos detectados fue la excitación perisináptica en las células de ambas regiones. En la fig.10 se observa un par de células que durante la actividad control no interactuaban (R6-10 y R6-10Cd). Pero cuando se estimuló el Cd, la neurona talámica presentó una excitación perisináptica (R6-10). En el otro par de células (R5-14 y R5-14 Cd), se observan los efectos de la estimulación del Cd en ambas neuronas. En la cortical (Tal→Cz) y en la talámica (Cz→Tal) se pone de manifiesto que la estimulación del Cd provoca excitación perisináptica.

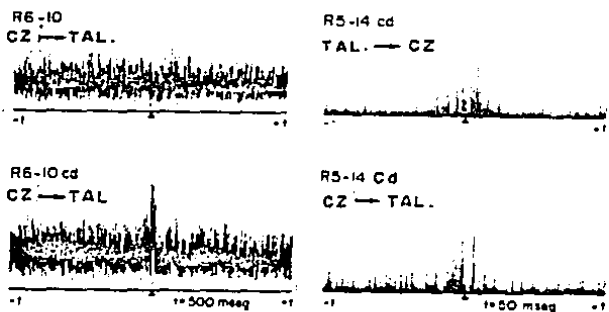


fig.10. Ilustra los efectos perisinápticos de la estimulación del Cd en dos pares de células. A la izquierda se observan los HCC de una neurona talámica durante la actividad espontánea (R6-10) y durante la estimulación del Cd (R6-10Cd). El efecto de la estimulación genera en el talamo interacciones que no existían. A la derecha se observan los HCC durante la estimulación del Cd (R5-14 Cd) de un par de células, arriba se aprecia la neurona cortical y abajo la talámica. En ambos HCC se observa claramente la excitación perisináptica.

Otro tipo de efecto observado por la estimulación del Cd, fue la excitación postsináptica aparente en los eventos secundarios. Algunas células tenían un patrón de excitación postsináptico espontáneo en los eventos primarios. La estimulación del Cd produjo en éstas, una excitación perisináptica seguida de excitación postsináptica patente en los eventos secundarios. En la fig. 11, se observa una célula cortical (R2-20) que durante su registro control presenta una excitación postsináptica en los

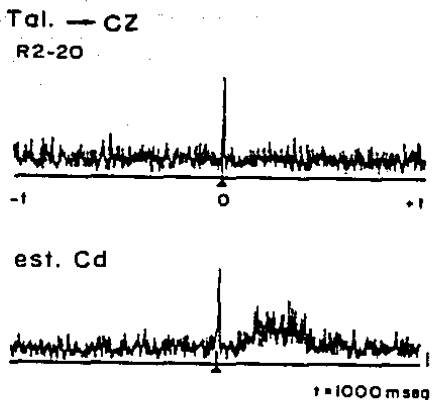


fig.11. En el HCC de la actividad espontánea de una neurona cortical (arriba) en la que se observa un efecto de excitación postsináptico. En el HCC realizado durante la estimulación del Cd (abajo), se observa el efecto postsináptico seguido de los efectos secundarios que duran entre 200 y 400 mseg y corresponden a la descarga en trenes de alta frecuencia.

eventos primarios. Cuando se estimulo el Cd, se modifico el patrón de descarga, se hizo aparente una excitación perisinápti-

ca, seguida de una excitación postsináptica evidente en los eventos secundarios (entre los 200 y 400 mseg). Es importante destacar que el efecto tardío corresponde a los trenes de alta frecuencia, provocados por la estimulación sensorial periférica y del Cd que se observan en la fig.5.

2. Experimentos agudos.

Estos experimentos fueron realizados con la finalidad de estudiar el papel cortical sobre las respuestas talámicas provocadas por la estimulación nociceptiva térmica periférica (agua a 50 C). Para analizar los efectos corticales se instrumentó la técnica de la DCP, la cual suprime de forma transitoria y reversible la actividad celular cortical. Posteriormente se estudiaron las propiedades de las células de la CPM ante la estimulación táctil y nociceptiva.

Ahora bien, para producir la DCP, se aplicó epiduralmente KCL 1M en la región occipital de la corteza cerebral, lo que generó una onda de despolarización que se propagaba de forma radial, afectando todas las células corticales (ver Introducción). La onda de despolarización no se propagó a las estructuras subcorticales. La aplicación del KCl en la corteza occipital, permitió percibir los efectos producidos por la despolarización hacia las regiones corticales anteriores. La DCP produce los siguientes efectos sobre la actividad celular:

1. Se puede observar un breve silencio inicial de una duración aproximada de 50-100 mseg.

2. Se presenta una descarga celular fásica de alta frecuencia, acompañada de una despolarización súbita que puede ser detectada extracelularmente.

3. A continuación se inactiva durante 40-60 mseg de la célula estudiada. Se ha descrito que las células durante este período no presentan actividad espontánea, ni la provocada por la

estimulación antidrómica u ortodrómica (ver Introducción).

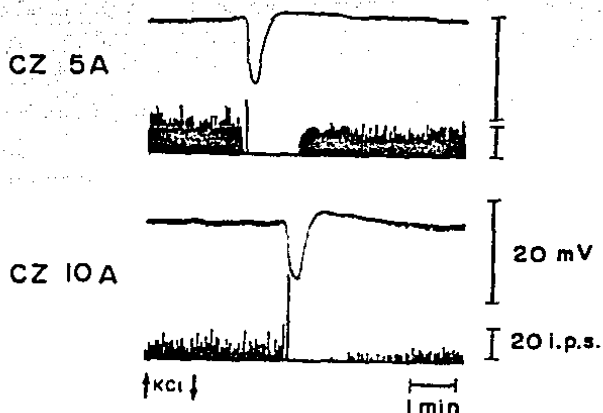


fig.12. Se ilustra el registro simultáneo de dos regiones corticales en diferentes coordenadas anteroposteriores (A 5 y A 10) , se observa los efectos de la DCP en las dos regiones. La primera y la tercera líneas corresponden al nivel de corriente continua (DC); la segunda y la cuarta líneas a los histogramas de frecuencia de las dos células. Se observa la variación del nivel de la DC simultáneo al bloqueo de la actividad neural, asimismo puede observarse que la región cortical A5 es afectada antes que la A10 (ver Apéndice 2 para mayor información).

4. Se recupera la actividad espontánea y las respuestas producidas por la estimulación antidrómica u ortodrómica, fig.12.

La velocidad promedio de propagación de la DCP en estos experimentos fue de 4.9 mm/min.

En esta sección experimental se analizó la actividad de 112 células talámicas, que se agruparon a partir de sus respuestas a

la estimulación nociceptiva. 70 células no presentaron ninguna respuesta a la estimulación nociceptiva; mientras que 42 presentaron un incremento en la frecuencia de descarga producida por la estimulación nociceptiva.

Las células talámicas que respondieron a la estimulación nociceptiva, en algunos casos, presentaron respuestas a la estimulación inocua. En la fig. 13 se observa la respuesta de una célula talámica a la estimulación táctil y nociceptiva al sumergir la cola del animal en agua a 50°C.

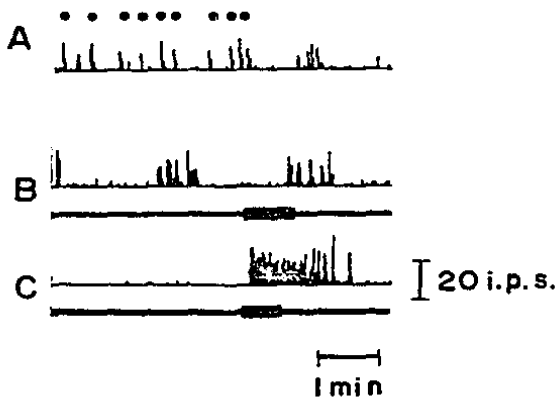


fig.13. Respuestas polimodales de una neurona talámica. En A. estimulación táctil (•). En B. estimulación térmica inocua (barra) no provoca respuesta celular. En C, se observa un incremento de la frecuencia de descarga como respuesta celular a la estimulación nociceptiva (50°C).

También se observaron respuestas a la estimulación nociceptiva en las células corticales (ver fig. 14A y C). Es importante

recordar que el registro de estas células se efectuó en la región que controla tónicamente la actividad de los Itai, esto es, en la CPM.

En aquellos experimentos donde las células corticales y talámicas respondieron a la aplicación de estímulos nociceptivos, se provocó la DCP de la manera ya descrita y simultáneamente se estimuló nociceptivamente al animal. Con estas maniobras se obtuvieron los siguientes efectos:

1. Al bloquear la actividad en la CPM, se suprimieron las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva en esta región (fig.14 B).

2. El bloqueo de la CPM, también suprimió las respuestas de los Itai provocadas por la misma estimulación nociceptiva (fig. 13 B).

3. Al recuperar la CPM su actividad, se pudieron observar nuevamente las respuestas a la estimulación nociceptiva; en este momento las respuestas de los Itai también se recuperaron (fig. 14 C).

En otras palabras, la DCP suprime las respuestas a la estimulación nociceptiva tanto de la CPM como en los Itai y una vez que los efectos de la DCP pasaron, se pudo observar nuevamente las respuestas celulares a la estimulación nociceptiva periférica (fig.14).

La DCP se efectuó con intervalos de 20 minutos, lo que permitió estudiar el ciclo de recuperación de las respuestas provocadas de los Itai. Estos resultados se muestran en la fig.15. En

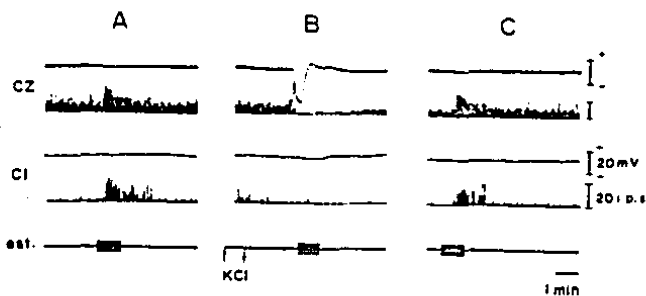


fig.14. Ilustra el registro simultaneo de dos células, una cortical (Cz) y otra talámica (Cl) y, los efectos de la DCP sobre las respuestas de los Ital provocadas por la estimulación nociceptiva térmica. La primera y tercera líneas corresponden al nivel de la DC; la segunda y la cuarta líneas a los histogramas de frecuencia de cada neurona, la quinta indica los intervalos de la estimulación nociceptiva y la aplicación del KCl. A, muestra la actividad control de las dos neuronas durante la estimulación. B, muestra el bloqueo de las respuestas provocadas en ambas células simultáneo a la variación del trazo de la DC. C, muestra la recuperación de la actividad provocada 3-5 minutos después de que la DCP afectó el área del control facilitador.

A, puede verse la sobreposición de cinco potenciales provocados por la DCP. En los trazos inferiores (1 al 5) se observa la secuencia temporal de las respuestas de una célula del Cl provocadas por la estimulación nociceptiva (barra). Se observa que la aplicación del estímulo antes (1 y 2) de presentarse la varia-

ción del nivel de la DC cortical, no bloquea la respuesta talá- mica.

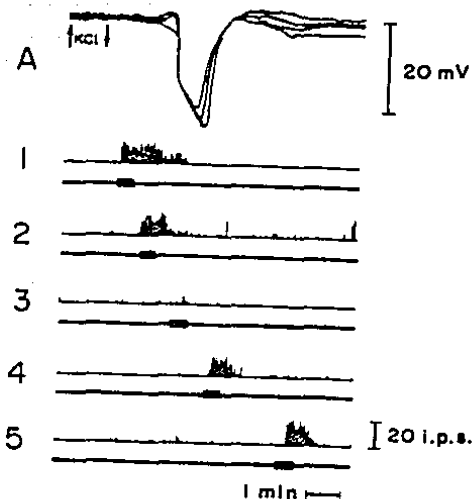


fig. 15. Ilustra los efectos de la DCP en el ciclo de recupera- ción de una célula talá mica durante la estimulación nociceptiva. En A, se observa la sobreposición de 5 potenciales provocados por la DCP en el área del control cortical. Numeradas (1-5) se obser- van las respuestas provocadas de una neurona talá mica. En 1 y 2 los estímulos se aplicaron antes de que la onda de despolariza- ción afectara a la corteza. En 3, el estímulo fue aplicado simu- táneamente al inicio del potencial de la DCP y bloqueó la res- puesta provocada en el talamo. En 4 y 5 los estímulos se aplica- ron después de que la despolarización afectó el área de control cortical, esto es aparecen nuevamente las respuestas talámicas provocadas.

En cambio cuando la aplicación del estímulo se hace al

inicio del potencial provocado de la DCP (3), se bloquearon las respuestas talámicas provocadas por la estimulación nociceptiva. En 4 y 5 puede verse que la estimulación nociceptiva aplicada en las fases de recuperación de la DCP cortical, tampoco bloquea las respuestas talámicas provocadas. Es decir, las respuestas nociceptivas del CI son bloqueadas cuando la región cortical que facilita las respuestas talámicas es afectada por la despolarización.

Finalmente, la reconstrucción de las trayectorias de registro permitió elaborar los esquemas de los planos anatómicos en diferentes coordenadas anteroposteriores, que muestran la localización de las neuronas talámicas estudiadas. Las células que respondieron a la estimulación nociceptiva tienden a ubicarse en la porción dorsal y anterior del CI (fig. 16).

B. Neuroanatomía.

Estos experimentos se realizaron con el propósito de mostrar la correlación anatómica de las relaciones Itál-CPM analizadas en los experimentos electrofisiológicos. En esta sección se presentan los resultados obtenidos del mapeo de vías mediante el transporte retrógrado de peroxidasa de rábano (HRP) y se subdividió en dos partes: 1) Inyección de HRP en los núcleos talámicos y 2) Inyección de HRP en la CPM.

* CELULAS NOCICEPTIVAS TERMICAS

▲ CELULAS NO - NOCICEPTIVAS

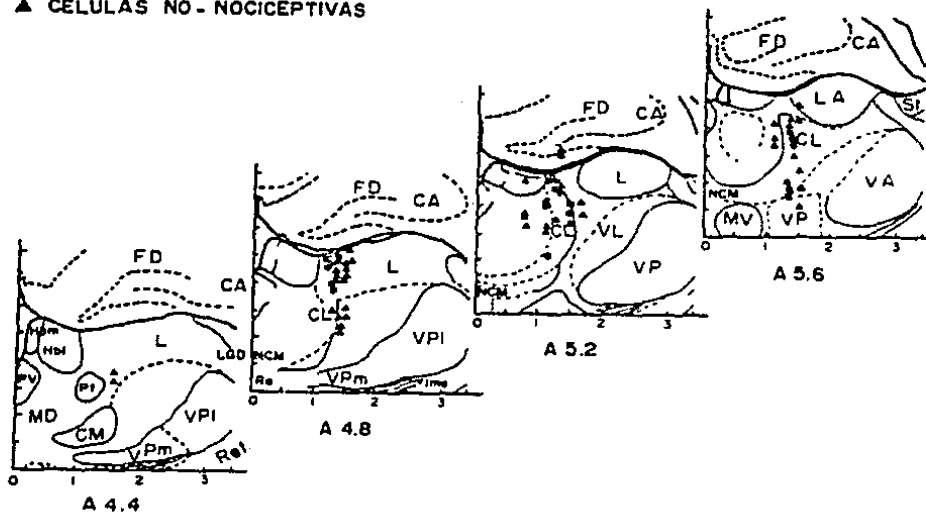


fig.16. Los esquemas que muestra la localización de las células talámicas que tuvieron respuestas a la estimulación nociceptiva térmica.

1. Inyección de HRP en los núcleos intralaminares talámicos.

Se efectuaron inyecciones de 0.02-0.04 μ l de HRP al 10% en el núcleo central lateral (Cl) de los Ital. Las inyecciones no se difundieron de una manera importante hacia otros núcleos talámi-

cos adyacentes. Lo anterior resaltó un hecho, se hicieron evidentes las conexiones del CI con la CPH.

En la fig. 17 se muestra un esquema de la región talámica en

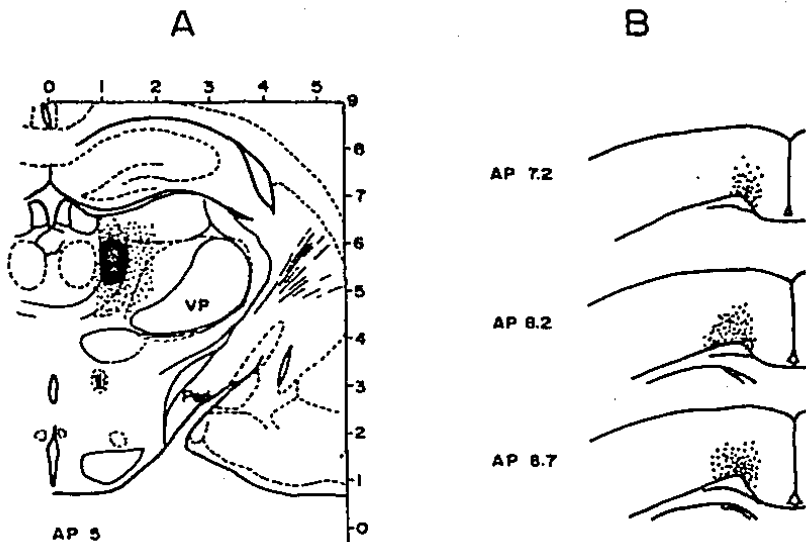


fig.17. Muestra la localización de la inyección de HRP en el tálamo y el transporte retrogrado de la enzima hacia la corteza. En A, se observa el sitio de la inyección de la enzima en la coordenada A5. En B, la localización de las neuronas corticales marcadas en diferentes planos de la CPM, mediante el transporte retrogrado de la misma. Se puede observar un mayor número de neuronas en las capas corticales profundas (IV, V y VI).

la que se realizaron las inyecciones de HRP. En esta figura también se muestra en diferentes planos anteroposteriores de la CPH, la localización de las células corticales marcadas mediante el transporte retrógrado de la enzima.

Las neuronas corticales marcadas se localizaron en las coordenadas anteroposteriores entre A7.7 - A9.2 y L1 - L2 de acuerdo con las referencias anatómicas del atlas de Paxinos y Watson (1982). Conviene recordar que la región en la que se observaron dichas células, corresponde a la misma región cortical que controla tónicamente la actividad de los Itai y en la cual, se realizaron los registros electrofisiológicos de los experimentos crónicos y agudos. Es importante destacar que la mayor cantidad de neuronas marcadas se localizaron en las capas profundas de la corteza cerebral.

Las inyecciones de HRP en el C1 muestran que hay transporte retrógrado de la enzima hacia: a) la formación reticular, en especial al núcleo gigantocelular, b) la sustancia negra, c) el núcleo entopeduncular y d) al núcleo reticular talámico. Este último presentó una gran población de células marcadas.

2. Inyección de HRP en la corteza precentral medial.

Las inyecciones de HRP efectuadas en la CPH estaban bien localizadas (A8.5-A9.5). Se pudieron observar claramente las fibras de paso que emergían de la región inyectada y que atravesaban el neocórtico, en la cabeza del núcleo caudado (Cd).

Se observaron las células del C1 marcadas entre las

coordinadas anteroposteriores A4.4 y A5.4 de acuerdo con las referencias anatómicas de Albe-Fessard y col.(1971). También se pudieron observar células marcadas por las inyecciones corticales de HRP en núcleos talámicos adyacentes: ventral lateral, dorso mediano y en la región cortical contralateral.

En la fig. 18 se ilustra la región cortical inyectada y la

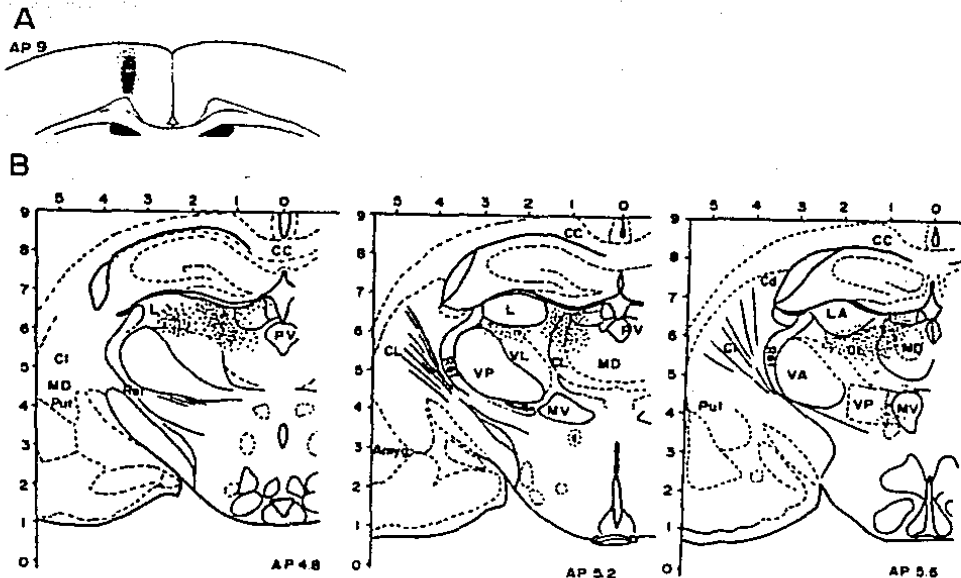


fig. 18. Ilustra la localización de la inyección de HRP en la corteza cerebral y el transporte retrogrado de la enzima al tálamo. En A, se observa el sitio de inyección cortical (A9). En B, se muestran diferentes planos (A4.8, A5.2 y A5.6) en los que se localizaron las neuronas talámicas marcadas mediante transporte retrogrado. Se observan una gran cantidad de neuronas marcadas del núcleo central lateral (CI) y el los núcleos adyacentes a éste. CC, cuerpo calloso; CI, capsula interna; Cd, caudado; LA, lateral anterior; L, lateral; MD, medial dorsal; MV, medial ventral; PV, paraventricular; Put, putamen; Ret, reticular; VL, ventral lateral; VP, ventral posterior.

localización en diferentes planos de las células talámicas marcadas por el transporte retrógrado de la HRP.

En la fig. 19 se muestra una fotomicrografía de una neurona talámica marcada mediante transporte retrógrado HRP.

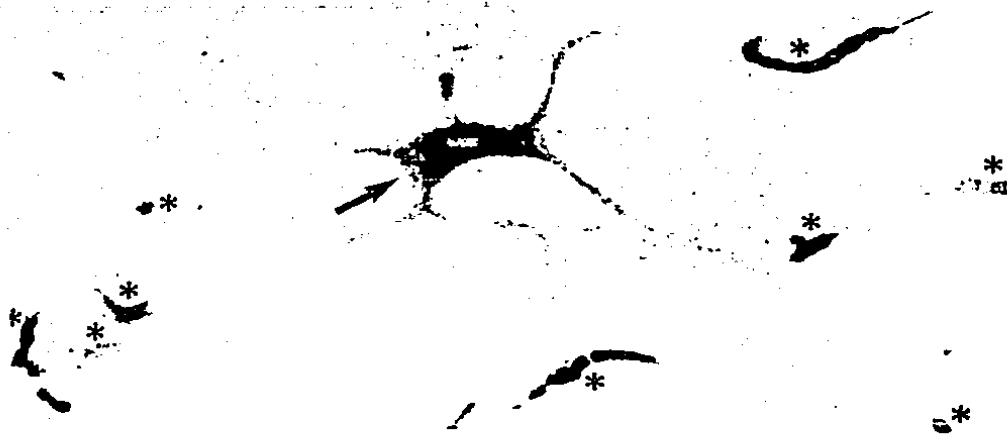


fig. 19. Fotomicrografía de una neurona talámica marcada mediante transporte retrógrado de HRP (→). Se observan claramente el soma y las prolongaciones dendríticas. Los artificios producidos por precipitaciones se encuentran señalados (*). 400X.

En la fig. 20 se ilustra el transporte retrógrado y anterógrado de la enzima.

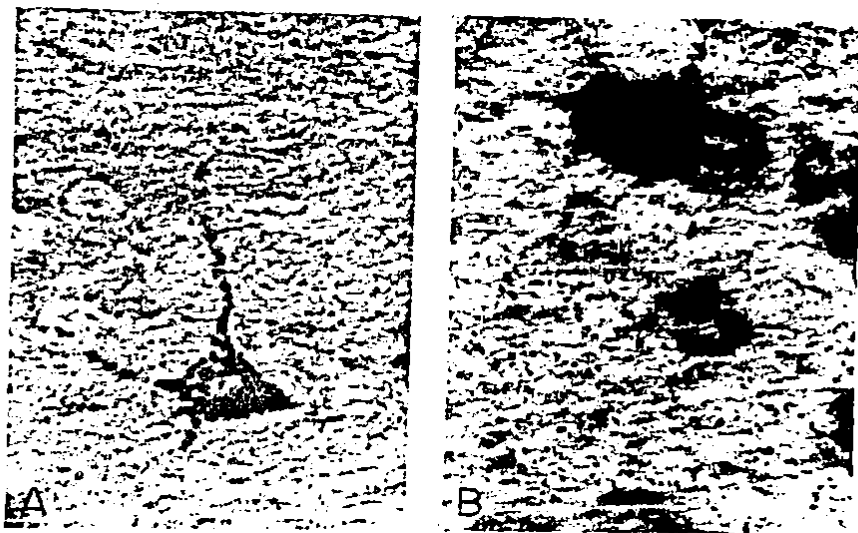


fig. 20. Las fotomicrografías de neuronas talámicas ilustran el transporte retrógrado y anterógrado. A, se observa el marcaje de la reacción enzimática en el soma, núcleo y algunas prolongaciones, característico del transporte retrógrado. B, se observan neuronas marcadas por transporte retrógrado las cuales están desenfocadas, con el fin de destacar los precipitados de la enzima en el neuropilo, propias del transporte anterógrado. 400X.

DISCUSION

La estimulación eléctrica del campo sensorial y del núcleo caudado (Cd) genera en las células de los núcleos intralaminares talámicos (Ital) patrones de descarga semejantes, no obstante que las respuestas registradas en los Ital se deban a la intervención de dos vías diferentes. Esto es, la estimulación sensorial activa las células de los Ital a través de las vías ascendentes de los sistemas sensoriales; en cambio, la estimulación del Cd lo hace a través de las tálamo-córtico-talámicas.

La semejanza entre los dos tipos de respuestas provocadas sugiere que en la generación de éstas, participa un mecanismo común inherente al sistema sensorial inespecífico. Además, la actividad rítmica que se observa en estas respuestas y debido a su frecuencia de 5-10 ciclos por segundo, puede corresponder a los ritmos que aparecen durante el sueño, descritos por Dempsey y Morison (1943) y Morison y Dempsey (1942) y que involucran las relaciones tálamo corticales.

El análisis de los histogramas de correlación cruzada (HCC) y de los histogramas de autocorrelación (HAC), hicieron evidente la actividad rítmica espontánea en células corticales y talámicas. Los resultados obtenidos de los HCC muestran interacciones perisinápticas en los eventos primarios durante la actividad rítmica. Moore y col. (1966 y 1970) propusieron que las interacciones perisinápticas reflejan la participación de una tercera neurona, que tiene conexiones con las dos células registradas, de ahí que su influencia inhibidora o excitadora

pueda observarse en ambas células.

Por lo anterior, nuestros resultados sugieren que la actividad rítmica observada proviene de una tercera estructura "generadora" de dicha actividad. Se ha sugerido como posible estructura "generadora" al núcleo reticular del tálamo, el cual actúa como un oscilador (Steriade y Deschênes, 1984). Estos autores propusieron la existencia de dos tipos de actividad rítmica espontánea en el tálamo. El primero con una frecuencia de 8-10 ciclos por segundo, el cual se observa durante el sueño de ondas lentas. El segundo tiene una frecuencia más lenta de 0.2-2 ciclos por segundo (Steriade y col., 1985 y 1987).

La hipótesis de que el núcleo reticular talámico es la estructura "generadora", se sustenta con las siguientes evidencias experimentales: a) la supresión de dicho núcleo ya sea por medios quirúrgicos o bien por la administración de ácido kainico, abole las secuencias rítmicas en otras regiones del tálamo. En el caso de los medios quirúrgicos, la actividad rítmica en el reticular persiste después de la deafferentación (Steriade y col., 1985 y 1987). b) Se mostraron mediante transporte retrógrado y anterógrado de HRP conexiones del núcleo reticular con otros núcleos talámicos, las cuales son más importantes con los ItAI, en cambio el núcleo reticular no tiene proyecciones hacia el grupo talámico anterior (Jones, 1985; Pare y col., 1987). Nuestros resultados obtenidos de las inyecciones de peroxidasa de rábano (HRP) en el núcleo central lateral (Cl), confirman que una gran cantidad de neuronas reticulares proyectan sus axones a dicho núcleo. Las evidencias sugieren que estas conexiones pueden

ser el substrato morfológico involucrado en la generación y transmisión de la actividad rítmica a los Itál. c) El núcleo reticular talámico tiene como principal neurotransmisor el ácido gamaaminobutírico (GABA) (Houser y col.,1980; Steriade y Deschênes,1984); y este pudiera ser el neurotransmisor responsable de los potenciales postsinápticos inhibidores registrados durante las secuencias rítmicas (Purpura y Schofer, 1964; Steriade y Deschênes,1984). d) La ritmicidad también puede explicarse como una propiedad de la membrana celular de las neuronas talámicas, que se atribuye a una corriente de K⁺ dependiente del Ca⁺⁺ (Jahnsen y Llinás, 1984; Steriade y Deschênes,1984).

El análisis de los HCC muestra que la estimulación del Cd favorece las interacciones de los Itál-CPH. Lo anterior se pone de manifiesto en los siguientes hechos: a) La estimulación del Cd favorece los eventos perisinápticos. b) En los HCC se observa que este tipo de estimulación modifica el patrón de descarga celular en los Itál-CPH; al generar actividad rítmica que aparece como una excitación postsináptica en los eventos secundarios; que pudiera atribuirse a la intervención de una estructura generadora de actividad rítmica.

Para explicar estos efectos se propone la siguiente hipótesis: Las respuestas registradas en las interacciones Itál-CPH, pueden deberse a la activación de las vías de paso talamo-corticales y córtico-talámicas que atraviesan la región del Cd que se estimula. Nuestros resultados obtenidos de las de inyecciones de HRP en los Itál y en la CPH, confirman que las fibras talamo-corticales y las córtico-talámicas atraviesan la cabeza del Cd. Lo

anterior sugiere que las vías recíprocas Itai-CPM son el sustrato morfológico responsable de los efectos descritos, incluyendo la ritmicidad. Estos datos en los que la estimulación del Cd produce ritmos en la CPM y en los Itai, concuerda con los reportes de otros autores (Bendrup y McKenzie, 1981; Krauthamer, 1979; Krauthamer y col, 1967; Krauthamer y Dalssas, 1978).

En la Tabla II se resumen las interacciones sinápticas observados en los HCC, de las que se pueden inferir dos hechos: a) La CPM ejerce influencias facilitadora e inhibidora sobre la actividad talámica. b) El tálamo tiene una influencia facilitadora sobre la actividad cortical. Con relación al primero, en el HCC del tálamo se observa excitación postsináptica, lo que puede interpretarse como otra de las evidencias que apoyan la existencia de un control cortical facilitador tónico sobre la actividad del tálamo medial de la rata (Albe-Fessard y col.,1983a y b; 1984b; Condés-Lara, 1983 y 1984; Condés-Lara y Gutiérrez-Aguilar,1986).

Con respecto a la influencia cortical sobre el tálamo, 17 HCC talámicos, presentaron inhibición postsináptica, este efecto se puede interpretar como una evidencia que apoya la presencia de un control inhibitorio cortical sobre el tálamo medial (Albe-Fessard y col.,1972). Frente a estos dos tipos de influencia cortical, surge la siguiente pregunta: Si existe un control cortical inhibitorio sobre los Itai, ¿por qué razón al bloquear la corteza cerebral con la DCP no se observa un incremento en la frecuencia de descarga de las células talámicas? Es decir, que se observe una desinhibición en el tálamo medial.

La ausencia de una desinhibición talámica pudiera explicarse por la participación de una tercera estructura, la cual pudiera ser el núcleo reticular talámico. Se hizo evidente que la corteza cerebral produce excitación de las neuronas reticulares (Frigyesi y Schwartz, 1972; Steriade y Wyzinski, 1972), por lo que al producirse la DCP, se activarían las fibras córtico-reticulares, lo que ocasionaría que las neuronas reticulares liberaran GABA, que es el principal neurotransmisor de dichas células (Houser y col, 1980). La liberación de GABA probablemente ocasionaría la inhibición de la actividad de los Itál. Estas propuestas necesitan ser confirmadas en trabajos posteriores.

El segundo hecho derivado de la Tabla II, muestra la presencia de excitación postsináptica en 18 HCC corticales. Esto es, la influencia del tálamo sobre la CPM, es únicamente de tipo facilitador. A este respecto, se hizo evidente en la rata, que durante el sueño de ondas lentas, las células corticales descargaban en trenes. Este tipo de descarga las reprodujeron al aplicar el D-aspartato, al que le atribuyeron un origen talámico (Fox y Armstrong-James, 1986). Este neurotransmisor se considera una sustancia excitadora, de ser así, explicaría la influencia facilitadora del tálamo sobre la corteza.

Al analizar los eventos primarios de los HCC durante la actividad espontánea de las dos regiones, se observaron células "comando". En las células rítmicas, el tálamo mostró ser la estructura que "comanda" la actividad cortical. Para los fines de esta tesis, se entiende como "comando" a la acción de ejercer un control sobre la actividad. En este caso, se observa en los HCC

corticales, el reinicio del ciclo rítmico a partir de la señal de referencia originada en el talamo.

Se encontraron células de la CPM y de los Itai que presentaron respuestas provocadas a la aplicación de estímulos nociceptivos.

Es importante mencionar que la CPM de la rata podría considerarse como equivalente a la corteza prefrontal del mono y del hombre (Kolb, 1984; Leonard, 1969). En estas dos especies están bien caracterizadas las respuestas corticales provocadas por la estimulación de diversas modalidades sensoriales (Bignall, 1969; Bignall y Singer, 1967; Walter, 1964). Nuestros resultados muestran en la rata, la presencia de células corticales que presentaron respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva térmica. Es decir, esta región cortical participa en el procesamiento de la información nociceptiva, que puede ser empleada para desencadenar analgesia mediante algún circuito aún no bien conocido, como lo demuestran los trabajos de Hardy (1985) y Hardy y Haigler (1985) que al estimular eléctricamente esta región cortical produjeron analgesia.

Los resultados también confirmaron la presencia de células de los Itai que respondieron a la estimulación nociceptiva y concuerdan con los hallazgos reportados por otros autores (Casey, 1966; Dong y col., 1978; Giesler y col., 1981b; Peschanski y col., 1981).

Ahora bien, además se hizo evidente que las células de los Itai que presentaron respuestas a los estímulos nocivos aplicados en la cola del animal, se localizaron en la porción anterior y dorsal del núcleo central lateral (Cl), lo que concuerda con los

reportes de Peschanski y col. (1981). Lo anterior aparentemente contradice el concepto de organización heterotópica de estos núcleos, ya que estos hallazgos muestran la existencia de una focalización de los campos sensoriales de la cola de la rata en esta porción del CI. Este hallazgo rebasa los objetivos de esta tesis, por lo que queda pendiente de comprobar en futuros experimentos la existencia de una topografía de las aferencias sensoriales de estos núcleos.

Los resultados muestran que la DCP bloquea las respuestas corticales y talámicas durante la estimulación nociceptiva. Las respuestas provocadas se recuperaron cuando pasaron los efectos de la DCP. Estos resultados confirman los reportes previos sobre la presencia de un control cortical facilitador tónico sobre los Itai (Albe-Fessard y col., 1983a y b; 1984a y b; Condés-Lara, 1983; Condés-Lara y Gutiérrez -Aguilar, 1985). Pero además los datos muestran que el control cortical facilitador tónico, actúa sobre la actividad de los Itai provocada por estimulación térmica. En esta dirección, nuestros resultados de las inyecciones de HRP en el tálamo y en la CPM, confirman las vías recíprocas entre el CI-CPM descritas (Albe-Fessard y col., 1984b; Condés-Lara, 1983; Bentivoglio y col., 1981; Macchi y col., 1977). Las cuales pueden ser el substrato anatómico de un circuito cortico-tálamo-cortical involucrado en la transmisión nociceptiva, que forma parte de un mecanismo modulador de la transmisión nociceptiva y en la generación de analgesia.

Aunque se desconoce el mecanismo mediante el cual la DCP

produce la supresión de la actividad espontánea y provocada en los Itál; en una explicación alternativa de los efectos observados, considera que el inicio de la onda de la DCP activa un mecanismo cortical inhibitor que afecta la actividad de los Itál, produciendo la supresión de su actividad. Sin embargo, la activación antidromica de las células de los Itál (Albe-Fessard y col., 1963b) muestra que dichas neuronas no siguen las altas frecuencias. Esto sugiere que las neuronas de proyección de los Itál están reguladas por un mecanismo inhibitor recurrente, mediante colaterales axónicas de estas mismas células. Sin embargo, de acuerdo con la caracterización de dichas células, estas tienen escasas colaterales axónicas (Scheibel y Scheibel, 1967).

Lo anterior nos conduce a la necesidad de estudiar en futuros experimentos, la participación de iones de Na^+ , K^+ y Ca^{++} durante la DCP, mediante registros intracelulares de las neuronas talámicas; lo que nos permitiría esclarecer los efectos de la DCP sobre los Itál.

La aplicación de KCl cada 20 min permitió estudiar los efectos de la DCP, en la recuperación de las respuestas de los Itál provocadas por la estimulación nociceptiva. Este procedimiento permitió situar el área de control cortical, identificar que es una región delimitada y determinar la duración del bloqueo de las respuestas talámicas provocadas. Nuestros resultados aportan evidencias que sugieren que la CPM ejerce un control facilitador tónico sobre las respuestas de los Itál provocadas por este tipo de estimulación. Lo anterior se sustenta en los siguientes hechos: a) al bloquear la CPM mediante la aplicación

epidural de KCl, se suprimió la actividad de los Itál. b) Al producir la DCP y aplicar simultáneamente el estímulo nociceptivo; en los Itál no se presentaron respuestas provocadas. c) Al pasar los efectos de la DCP y estimular nociceptivamente, se recuperaron las respuestas de los Itál. Esto es, la supresión de las respuestas provocadas en el tálamo y su duración, corresponde con la duración del bloqueo cortical.

Al analizar el ciclo de recuperación de las respuestas talámicas provocadas por la aplicación de estímulos nociceptivos, se observó que éstas presentaron un acortamiento en su duración. Dicho acortamiento lleva a pensar que dentro del mismo tálamo existe un mecanismo poco conocido, que afecta la recuperación de las respuestas. Está el caso de las neuronas del núcleo geniculado lateral que proyectan a la corteza cerebral y que en su trayecto dejan colaterales axónicas en el núcleo reticular talámico (Jones, 1985). Si este fuera el caso de los Itál, podría explicar el acortamiento de la duración de las respuestas de estos núcleo en su ciclo de recuperación, es decir las conexiones intratalámicas pudieran ser las responsables de tales efectos. Esta duda queda pendiente de comprobar posteriormente.

Los resultados sugieren que la CPM procesa información nociceptiva y ésta puede tener un papel relevante en los mecanismos endógenos de modulación del dolor. En esta dirección, Andersen (1985) mostró que la estimulación eléctrica de la corteza pericruciana del gato suprime las repuestas del tálamo medial provocadas por la estimulación nociceptiva. Por su parte Hardy (1985)

al estimular la corteza CPM de la rata, observó un aumento en la latencia de presentación de la respuesta aversiva a la aplicación del estímulo nociceptivo. Los autores proponen que la estimulación eléctrica directa de la CPM desencadena un mecanismo analgésico y, que a su vez influye sobre los mecanismos sensoriales. Hardy y Haigler (1985) proponen que el mecanismo de modulación nociceptiva desencadenado por la estimulación de la CPM, bien pudiera actuar a través de las estructuras del mesencéfalo.

En los resultados de Hardy (1985) llama la atención un hecho, la región de la CPM que estimularon, equivale a la región cortical que fue registrada y bloqueada con la DCP en la parte experimental de esta tesis. Esto confirma que el área cortical estudiada participa en los mecanismos de transmisión de los impulsos nociceptivos y además se relaciona con un proceso de analgesia.

Otro hecho que llama la atención es el siguiente: la estimulación eléctrica de la corteza empleada por Andersen (1985) produce hiperpolarización de las células talámicas, en consecuencia la estimulación nociceptiva no activaba estas células. Es interesante señalar que en nuestros resultados, el registro extracelular de la DC no mostró variaciones que indicaran la hiperpolarización de las células talámicas durante la DCP. Por lo anterior, se pueden considerar que ambos tipos de manipulaciones son semejantes, ya que las dos suprimen transitoriamente la actividad cortical con una diferencia en la duración de los efectos. Para aclarar este punto, se necesitan realizar en un futuro registros intracelulares talámicos durante la DCP y la estimulación nociceptiva. De esta forma se podría aclarar si el efecto de la DCP sobre los Itál produce hiperpolarización de las

celulas talámicas o bien se trata de otro mecanismo. Aquí es importante recordar los trabajos pioneros de Hagbarth y Kerr (1954), que demostraron la estimulación de la corteza cerebral tiene una influencia sobre los primeros relevos sensoriales.

Finalmente, si bien este trabajo experimental señala una gran cantidad de resultados que deben ser confirmados por otros métodos complementarios, también muestra la complejidad del sistema (tálamo-cortical) y su relación con un tipo de estimulación sensorial.

Conclusiones.

1. La estimulación eléctrica somática y la del núcleo caudado, (Cd) producen patrones de descarga semejantes en la actividad de las células de los núcleos intralaminares talámicos (Ital), y se observan en las dos condiciones de estimulación una organización rítmica de las descargas celulares.
2. A partir del análisis de los histogramas de correlación cruzada (HCC) se identificaron patrones rítmicos en la frecuencia de descarga espontánea de células talámicas y corticales.
3. A partir del análisis de los HCC se pudo observar que la estimulación del Cd favorece las interacciones entre los Ital y la corteza precentral medial (CPM).
4. A partir del análisis de los HCC se identificó que la CPM ejerce sobre la actividad de los Ital dos tipos de influencia:

facilitadora e inhibidora. En cambio, el talamo ejerce solamente una influencia facilitadora sobre la actividad cortical.

5. Se identificaron en los Ital y en la CPM respuestas celulares a la aplicación de estímulos nociceptivos térmicos al sumergir al cola del animal en agua a 50° C.

6. La depresión cortical propagada (DCP) bloqueó las respuestas provocadas de las células corticales y talámicas a la aplicación de la estimulación nociceptiva.

7. La aplicación repetida de la DCP permitió analizar la recuperación de las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva.

REFERENCIAS

- Ajmone-Marsan, C.(1965):The Thalamus. Data on its functional anatomy and on some aspects of thalamo-cortical integration. Arch.Ital.Biol.,103: 847-882.
- Akert, K.(1964):Comparative anatomy of the frontal cortex and thalamo-frontal connections,pp.372-396. En: J.M. Warren and K. Akert (Eds.). The Frontal Granular Cortex and Behavior. Mc Graw Hill, New York.
- Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J.III y Willis, W.D.Jr.(1985):Diencephalic mechanisms of the pain sensation. Brain Res. Rev.,9: 219-296.
- Albe-Fessard, D. y Besson, J.M.(1973):Convergent thalamic and cortical projections. The Non-Specific System.,pp.489-560. En: A. Iggo (Ed.). Handbook of Sensory Physiology. Springer-Verlag, Berlin.
- Albe-Fessard, D., Besson, J.M., Gilbaud, G. y Levante, A.(1972):-Cortical controls of somatic inflows to medial thalamus,pp.283-303. En: H.D. Yahr, T.L. Frigyesi, and E. Rinvik (Eds.). The Cortico Thalamic Projections and Sensoriomotor Activities. Raven Press, New York.
- Albe-Fessard, D. y Bowcher, D.(1965):Responses of monkey thalamus to somatic stimulus under chloralose anesthesia. Electroencephalogr.clin.Neurol.,19: 1-15.
- Albe-Fessard, D., Condès-Lara, H., Kesar, S. y Sanderson, P.(1983b):Tonic cortical controls acting on spontaneous and evoked thalamic activity. En: G. Macchi, A. Rustioni, and R. Spreafico (Eds.). Somatosensory Integration in the Thalamus. Raven Press, Amsterdam.
- Albe-Fessard, D., Condès-Lara, H. y Sanderson, P.(1983a):The focal tonic cortical control of the intralaminar thalamic neurons may involve a cortico-thalamic loop. Acta Morphol.Hung.,31(1-3): 9-26.
- Albe-Fessard, D., Condès-Lara, M., Sanderson, P. y Levante, A.(1984b): Tentative explanation of the special role played by the areas of paleospinothalamic projections in patients with deafferentation pain syndroms,pp.167-182. En: L. Kruger and J.C. Liebeskind (Eds.). Advances in Pain Research and Therapy. Neural Mechanisms of Pain, 6. Raven Press, New York.
- Albe-Fessard, D., Sanderson, P., Condès-Lara, M., Delandsheer, E., Gluffrida, R. y Cesaro, P.(1984a):Utilisation de la Dépression Envahissante de Leão pour l'étude de relations entre structures centrales.An.Acad.brasil.Ciën,56(4): 371-383.

- Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. y Libouban, S.(1971):Atlas Steréotaxique du Diencephale du Rat Blanc.CNRS, Paris.
- Andersen,E. (1986):Periaqueductal and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation. Brain Res,375:30-36.
- Andres, K.H. y von Doring, M.(1973):Morphology of cutaneous receptors,pp.3-28. En: A. Iggo (Ed.). Handbook of Sensory Physiology.II. Somatosensory System. Springer-Verlag, Berlin.
- Auer, J.(1956):Terminal degeneration in the diencephalon after ablation of the frontal cortex in the cat. J.Anat,90: 30-41.
- Beckstead, R.H., Domesick, V.B. y Nauta, W.J.H.(1979):Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. Brain Res,175: 191-218.
- Bendrup, A.P. y McKenzie, J.S.(1981):Role of the entopeduncular nucleus in the caudate nucleus induced supression on intralaminar thalamic unit responses in the cat. Exp.Neurol,74: 470-481.
- Benevento, L.A., Fallon, J., Davis, B. y Rezak, M.(1977):Auditory-visual interactions in single cells in the cortex in the superior temporal sulcus and orbito frontal cortex of the macaque monkey. Exp. Neurol,57: 849-872.
- Bentivoglio, M., Macchi, G. y Albaneses, A.(1981):The cortical projections of the thalamic intralaminar nuclei as studied in the cat with the multiple fluorecent retrograde tracing technique. Neurosci.Lett.,26: 5-10.
- Signall, K.E.(1969):Bilateral temporofrontal projections in the squirrel monkey: origin, distribution and pathways.Brain Res.,13: 319-327.
- Signall, K.E. y Singer, P.(1967):Auditory, somatic and visual inputs to association and motor cortex of the squirrel monkey. Exp. Neurol.,18: 300-312.
- Boivie, J.(1970):The terminations of the cervicothalamic tract in the cat: An experimental study with silver impregnation methods. Brain Res,19: 333-360.
- Boivie, J.(1979):An anatomical reinvestigation of the terminations of the spinothalamic tract in the monkey. J.Comp.Neurol,186: 343-370.
- Brodman, K.(1912):Neue ergebnisse uber vergleichende histologische lokalisation der grosshirnrinde mit besonderer Berucksichtigung des stirnhirns. Anat. Anz (Suppl),41: 157-216.
- Buřes, J., Buřesová, O. y Křivánek, J.(1974):The Mechanisms and Applications of Leão's Spreading Depression of Electroencephalographic Activity. Czechoslovak Acadmy of Science, Praga.

Buřes, J., Buřesova, O., Weiss, T. y Fifkova, E.(1963):Excitability changes in the non-specific thalamic nuclei during cortical spreading depression in the rat. *Electroencephalogr. clin. Neurophysiol.*,15: 78-83.

Burgess, P.R. y Perl, P.D.(1973):Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors, pp.29-78. En: A. Iggo (Ed.). *Handbook of Sensory Physiology.II. Somatosensory System.*Broad Press, Springer-Verlag.

Buser, P., Angyan, L., Kitsikis, A., Mitova, L., Richard, D. y Weisendanger, M.(1972):Liaison fonctionnelles entre cortex visuel et cortex moteur chez le chat: Bases neurophysiologiques de la coordination visuo-motrice. *Rev.Can. Biol.*,30: 103-114.

Cajal, S., Ramon y(1904):*Textura del Sistema Nervioso del Hombre y los Vertebrados.*Hoya, Madrid.

Cartens, E. y Trevino, D.L.(1978):Laminar origins of the spinotthalamic projections in the cat as determined by retrograde transport of horseradish peroxidase. *J.Comp.Neurol.*,162: 151-165.

Casey, K.L.(1966):Unit analysis of nociceptive mechanisms in the thalamus of awake squirrel monkey. *J.Neurophysiol.*,29: 727-750.

Cesaro, P., Nguyen, B., Berger, B., Alvarez, C. y Albe-Fessard, D.(1979): Double labelling and branched neurons in the central nervous system of the rat by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and iron dextran complex. *Neurosci.Lett.*,15: 1-7.

Chaouch, A. y Besson, J.M.(1986):Mechanisms pèriphèriques et médullaires de la nociception. *Rev.Neurol.(Paris)*,142: 173-200.

Cobb, S.(1965):Brain size. *Arch.Neurol.*,12: 555-561.

Condès-Lara, M.(1983):Ròle du cortex dans les relations striato-nigro-thalamiques. Tesis Doctoral.Universite Marie Curie., Paris.

Condès-Lara,M.(1984):Interrelaciones tálamo corticales.II. Reunión sobre investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatria.pp. 1-12.México,D.F.

Condès-Lara, M. y Gutiérrez-Aguilar, R.(1986):Neurofisiología del Dolor. *Salud Mental*,9: 78-84.

Condès-Lara, M., Gutiérrez-Aguilar, R. y Martínez-Rojas, R.(1985):Sistema indoloro de contención para el registro unicelular en la rata despierta sin anestesia ni paralizantes. Memorias del XXVIII Congreso de Ciencias Fisiológicas.11-16 de agosto. Puebla.

Condès-Lara, M., Kesar, S. y Albe-Fessard, D.(1982):Comparison of caudate nucleus and substantia nigra control of medial thalamic

cell activities in the rat. *Neurosci.Lett*,31: 129-134.

De Vito, J.L. y Smith, O.A.(1964):Subcortical projections of the prefrontal lobe on the monkeys. *J. Comp. Neurol.*,123: 413-424.

Dempsey, E.W. y Morison, R.S.(1943):The electrical activity of a thalamo- cortical relay system. *Am.J.Physiol*,138: 283-296.

Desiraju, T.(1976):Electrophysiology of the frontal granular cortex. III.The cingulate prefrontal relation in primate. *Brain Res*,109: 473-485.

Dong, W.K., Ryu, H. y Wagman, I.H.(1977):Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationships to spinothalamic pathway. *J. Neurophysiol.*,41: 1592-1613.

Dusser de Barenne, J.G. y McCullogh, W.S.(1938):Functional organization in the sensory cortex of the monkey (*Macaca mulatta*). *J.Neurophysiol.*,1: 69-85.

Edinger, H.M., Siegel, A. y Trolano, R.(1975):Effect of stimulation of prefrontal cortex and amygdala on diencephalic neurons. *Brain Res.*,97: 17-31.

Feger, J.(1961):Les ganglions de la base: Aspects anatomiques et électrophysiologiques. *J.Physiol.(Paris)*,77: 7-44.

Feltz, P., Krauthamer, G. y Albe-Fessard, D.(1967):Neurons of medial diencephalon.I. Somatosensory responses and caudate inhibition. *J. Neurophysiol*,30: 55-80.

Fisher, R.S., Boyland, M.K., Hull, C.D., Buchwald, N.A. y Levine, H.S.(1986): Branched projections of cat sensoriomotor cortex: multiple retrograde labeling via commissural corticocortical, decussated corticostriatal and undecussate corticostriatal axons. *Brain Res.*,384: 395-400.

Fox, K. y Armstrong-James, M.(1986):The role of the anterior intralaminar nuclei and N-methyl D-Aspartate receptors in the generation of spontaneous burst in rat neocortical neurons. *Exp. Brain Res.*,63: 505-518.

Frigyesi, T.L. y Schwartz, R.(1972):Cortical control of thalamic sensory relay activities in the cat and the squirrel monkey, pp.161-191. En: T.L. Frigyesy, K. Rinvik, and M.D. Yahr (Eds.). *Corticothalamic projections and Sensorimotor Activities*. Raven Press, New York.

Fuster, J.M.(1980):The prefrontal cortex. Raven Press, New York.

Garcia-Aust, E. y Buño, W.(1980):Ritmos eléctricos del cerebro, pp.108-193. En: *El Cerebro*, 10. Labor, Barcelona.

Garcia Rill, E., Nieto, A., Adinolfi, A., Hull, C.D. y Buchwald, N.A.(1979): Projections to neostriatum from the cat precruciate

cortex. Anatomy and physiology. Brain Res.,170: 393-407.

Giesler, G.J., Speil, H.R. y Willis, W.D.(1981a):Organization of spinothalamic tract axons within the rat spinal cord. J.Comp. Neurol.,195: 243-252.

Giesler, G.J., Yezierski, R.P., Gerhart, K.D. y Willis, W.D.(1981b): Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. J. Neurophysiol.,46(6): 1285-1305.

Goldman, P.S. y Nauta, W.J.H.(1977):Columnar distribution of cortico-cortical fiber in the frontal association, limbic and motor cortex on the developing rhesus monkey. Brain.Res.,122: 393-413.

Halling, R.G. y Törebjörk, E.(1974):Methods to differentiate electrically induced afferents and sympathetic C unit responses in human cutaneous nerves. Acta Physiol.Scand.,92: 318-331.

Hagbarth, K.E. y Kerr, D.I.B.(1954):Central influences on spinal afferent conduction. J. Neurophysiol.,17: 295-307.

Hardy, G.P.(1985):Analgesia elicited by prefrontal stimulation. Brain Res.,339: 281-284.

Hardy, G.P. y Haigler, H.J.(1985):Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route of pain modulation. Brain Res.,339: 285-293.

Hassler, R.(1972):Hexapartition of inputs as a primary role of the thalamus,pp. 551-577. En: T.L. Frigyesi, E. Rinvik, and M.D. Yahr (Eds.). Corticothalamic Projections and Sensorimotor Activities. Raven Press, New York.

Hendry, S.H.C., Jones, E.G. y Graham, J.(1979):Thalamic relay nuclei for the cerebellar and certain related fibers system in the cat. J.Comp. Neurol.,185: 679-714.

Houser, C.R., Vaughn, J.E., Barber, R.P. y Roberts, E.(1980):GABA neurons are the mayor cell type of the nucleus reticularis thalami. Brain Res.,200: 341- 354.

Iggo, A. y Ogawa, H.(1971):Primate cutaneous thermal nociceptors. J.Physiol. (London),216: 77-78.

Jahnsen, H. y Llinás, R.(1984):Ionic basis of electroresponsiveness and oscillatory properties of guinea pig thalamic neurons, in vitro. J. Physiol.(London),349: 227-248.

Jasper,H.H.(1949): Diffuse projection system: The integrative action of the thalamic reticular system.Electroencephalogr.clin. Neurophysiol.,1:405-420.

Jasper, H.H. y Ajmone-Marsan, C.(1952):Thalamo cortical integrating mechanisms, p.30. En: Bard, Willis, and Wilkins (Eds.). Pattern of Organization in the Central Nervous System. ARMD Res. Publications, Baltimore.

Jones, E.G.(1985):The Thalamus.Plenum Press, New York.

Jones, E.G. y Leavitt, R.Y.(1974):Retrograde axonal transport and the demonstration of non specific projections to the cerebral cortex and striatum from the thalamic intralaminar nuclei in the rat. J.Comp. Neurol.,154: 349- 378.

Jones, E.G. y Powell, T.P.S.(1970):An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of monkey. Brain,93: 793-820.

Jones, E.G. y Powell, T.P.S.(1973):Anatomical organization of the somatosensory cortex,pp.579-620. En: A. Iggo (Ed.), Handbook of Sensory Physiology. Somatosensory System. II. Springer-Verlag, Berlin.

Kaas, J.H., Nelson, R.J., Sur, H., Lin, C.S. y Merzenich, H.H.(1979):Multiple representation of the body within the primary somatosensory cortex of primates. Science,204: 522-523.

Kievit, S. y Kuypers, H.G.J.M.(1977):Organization of the thalamo cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. Brain Res.,29: 299-322.

Kirkwood, P.D.(1979):One the use and interpretation of cross correlation measurement in the mammalian central nervous system. J.Neurosci.Meth.,1: 107-132.

Kitai, S.T., Kocsis, J.D., Preston, R.J. y Sugimori, M.(1976):Monosynaptic inputs to caudate neurons identified by intracellular injection of horseradish peroxidase. Brain Res.,109: 601-606.

Kolb, B.(1984):Functions of the frontal cortex of the rat: A comparative review. Brain Res.Rev,8: 65-98.

Krauthamer, G.(1979):Sensory functions of the striatum,pp.263-269. En: I. Divac (Ed.). The Striatum. Europ.Brian Behav.Soc.Workshop. Pergamon Press, Oxford.

Krauthamer, G. y Albe-Fessard, D.(1965):Inhibition of non specific sensory activities following striopallidal and capsular stimulation. J.Neurophysiol., 28: 100-124.

Krauthamer, G. y Bagshaw, M.(1963):Recherches des niveaux où les impulsions provenant des corp strié inhibent certains afferences somatiques. J.Physiol.(Paris),55: 274-275.

Krauthamer,G. y Dalssas,H.(1978): Differential synaptic modulation of the polysensory neurons if the intralaminar thalamus and lateral caudate nucleus and substantia nigra. Brain Res.,

154:137-143.

Krauthamer, G., Feltz, P. y Albe-Fessard, D.(1967):Neurons of medial diencephalon.II. Excitation of central origin. J. Neurophysiol.,30: 81-97.

Krettek, J.E. y Price, J.L.(1977):The cortical projections of the medio dorsal nucleus and adjacent thalamic nuclei in the rat. J.Comp. Neurol,171: 687-722.

Kruger, L. y Albe-Fessard, D.(1960):Distribution of responses to somatic afferent stimulus in the diencephalon of the cat under chloralose anesthesia. Exp. Neurol.,2: 442-467.

Leão, A.A.P.(1944):Spreading depression of activity in the cerebral cortex. J. Neurophysiol.,7: 359-390.

Leonard, C.H.(1969):The prefrontal cortex of the rat: I. Cortical projections of medio dorsal nucleus.II. Efferent connections. Brain.Res.,12: 321-343.

Liles, P.(1974):Single-unit responses of caudate neurons to stimulation of frontal cortex, substantia nigra and entopeduncular nucleus in cat. J. Neurophysiol.,37: 254-265.

Lineberry, C.G. y Vierck, C.J.(1975):Attenuation of pain reactivity by caudate nucleus stimulation in monkeys. Brain Res.,98: 110-134.

Llamas, A., Avendano, C. y Reinoso-Suárez, F.(1977):Amigdaloid projections to prefrontal and motor cortex. Science,195: 784-796.

Macchi, G., Bentivoglio, M., D'Atena, C., Rossini, P. y Tempesta, E.(1977): The cortical projections of the thalamic intralaminar nuclei restudied by means of the HRP retrograde axonal transport. Neurosci.Lett.,4: 121-126.

Mehler, W.R.(1966):Further notes of the centre median nucleus of Luys,pp.109-127. En: D.P. Purpura and M.D. Yahr (Eds.). The Thalamus. Columbia Univ. Press, New York.

Mehler,W.R., Feferman,M.E. y Nauta,W.J.H.(1960): scending axon degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. Brain, 83: 718-750.

Menètreay, D., Chauoch, A. y Besson, J.M.(1980):Localitation and properties of the dorsal horn neurons at origin of spinoreticular tract in lumbar enlargement of the rat. J. Neurophysiol.,44: 862-877.

Menètreay, D., Giesler, G.J.Jr. y Besson, J.M.(1977):An analysis of responses properties of spinal cord dorsal horn neurones to non noxious and noxious stimuli in the spinal rat. Exp.Brain Res., 27:15-33.

Meyer, M.(1949):Study of efferent connexions of the frontal lobe in the human brain after leucotomy. Brain, 72:265-296.

Moore, G.P., Segundo, J.P., Perkel, D.H. y Levitan, H. (1970): Statistical signs of synaptic interaction of neurons. Biophys.J.,10 (9): 876-900.

Moore, G.P., Perkel, D.H. y Segundo, J.P. (1966): Statistical analysis and functional interpretation of neuronal spike data. Ann.R.Physiol., 28: 493-522.

Morison, R.S. y Dempsey, E.W.(1942):A study of thalamo-cortical relations. Am. J.Physiol.,135: 281-292.

Nauta, W.J.H.(1964):Some efferent connections to the prefrontal cortex in the monkey,pp.397-407. En: J.M. Warren and K. Akert (Eds.). The Frontal Granular Cortex and Behavior. McGraw Hill, New York.

Nauta, W.J.H.(1972):Neural associations of the frontal cortex. Acta Neurobiol. Exp.,32: 125-140.

Nauta, W.J.H. y Mehler, W.R.(1966):Projections of the lentiform nucleus in the monkey. Brain Res.,1: 3-W.(1942):A study of thalamo-cortical relations. Am. J.Physiol.,135: 281-292.

Nauta, W.J.H.(1964):Some efferent connections to the prefrontal cortex in the monkey,pp.397-407. En: J.M. Warren and K. Akert (Eds.). The Frontal Granular Cortex and Behavior. McGraw Hill, New York.

Nauta, W.J.H.(1972):Neural associations of the frontal cortex. Acta Neurobiol. Exp.,32: 125-140.

Nauta, W.J.H. y Mehler, W.R.(1966):Projections of the lentiform nucleus in the monkey. Brain Res.,1: 3-42.

Nauta, W.J.H. y Whitlock, D.G.(1954):An anatomical analysis of the non specific thalamic projection system,pp.81-116. En: J.F.C. Delafresnaye (Ed.). Brain Mechanisms and Consciousness. Blackwell, Oxford.

Nelson, C.N. y Bignall, K.E.(1973):Interactions of sensory and non specific thalamic inputs to cortical polysensory units in the squirrel monkey. Exp. Neurol.,40: 189-206.

Newman, J.D. y Lindsley, D.F.(1976):Single unit analysis of auditory processing in squirrel monkey frontal cortex. Exp. Brain Res.,25: 169-181.

Pandya, D.N. y Kuypers, H.G.J.M.(1969):Cortico-cortical connections in the rhesus monkey. Brain Res.,14: 49-65.

Paré, D., Steriade, M., Deschênes, M. y Oakson, G.(1987):Physiological characteristics of anterior thalamic nuclei, a group

devoid of inputs from reticular thalamic nucleus. *J.Neurophysiol.*,57(6): 1669-1685.

Paxinos, G. y Watson, C.(1982):The rat brain in stereotaxic coordinates. Academic Press, Sidney.

Peschanski, H. y Besson, J.M.(1984):A spinoreticulo-thalamic pathway in the rat: an anatomical study with reference to pain transmission. *Neuroscience*,12: 165-178.

Peschanski, M., Guilbaud, G. y Gautron, M.(1981):Posterior intralaminar region in rat: neuronal responses to noxious and non noxious cutaneous stimuli. *Exp.Neurol.*,72: 226-238.

Peschanski, M., Kayser, V. y Besson, J.M.(1986):Behavioral evidence for a crossed ascending pathway for pain transmission in the anterolateral quadrant of the rat spinal cord. *Brain Res.*,376: 164-168.

Pomperanz, B., Wall, P.D. y Weber, W.V.(1968):Cord cells responding to fine myelinated afferents from viscera, muscle and skin. *J. Physiol.(London)*,199: 511-532.

Pribram, K.H., Chow, K.L. y Semmes, J.(1953):Limit and organization of the cortical projections from the medial thalamic nucleus in the monkey. *J.Comp. Neurol.*,98: 433-448.

Purpura, D.P. y Schofer, R.J.(1964): Intracellular recording from the thalamic neurons during reticulocortical activation. *J.Neurophysiol.*,26:494-505.

Rasminsky, M., Mauro, A.J. y Albe-Fessard, D.(1973):Projections to the medial thalamic nuclei to the putamen and cerebral frontal cortex in the cat. *Brain Res.*,61: 69-77.

Rinvik, E.(1968):The cortico-thalamic projections from the gyrus proreus and medial wall of rostral hemisphere in the cat: An experimental study with silver impregnation methods. *Exp. Brain Res.*,5: 129-152.

Rose, J.E. y Woolsey, C.N.(1948):The orbito frontal cortex and its connections with the medio dorsal nucleus in rabbit, sheep, and cat. *Res.Pub. Assoc.Nerv.Ment.Dis.*,27: 210-232.

Rose, J.E. y Woolsey, C.N.(1949):Organization of the mammalian thalamus and its relationships to the cerebral cortex. *Electroencephalogr.clin.Neurophysiol.*,1: 391-404.

Scheibel, H.E. y Scheibel, A.B.(1966):Patterns of organization in specific and nonspecific thalamic fields,pp.13-46. En: D.P. Purpura and M.D. Yahr (Eds.). *The Thalamus*. Columbia University Press, New York.

Scheibel, H.G. y Scheibel, A.B.(1967):Structural organization of non specific thalamic nuclei and their projections toward the

cortex. Brain Res.,6: 60-94.

Scheibel, H.G., Scheibel, A.B. y Davis, T.H.(1972):Somes substrates for centrifugal control over thalamic cell ensembles,pp.131-155. En: T.L. Frigyesi, E. RinviK, and H.D. Yahr (Eds.), Corticothalamic Projections and Sensoriomotor activities. Raven Press, New York.

Spineili, D.N. y Pribram, K.H.(1967):Changes in visual recovery functions and unit activity produced by frontal and temporal cortex stimulation. Electroencephalgr.cli.Neurophysiol.,22: 143-149.

Stariz, T.E. y Whitlock, D.G.(1952):Diffuse thalamic projection system in monkey. J.Neurophysiol.,15: 449-468.

Steriade, M. y Deschènes, M.(1984):The thalamus as neuronal oscillator. Brain Res. R.,8: 1-63.

Steriade, M., Deschènes, M., Domich, L. y Mulle, C.(1985):Abolition of spindle oscillations in the thalamic neurons disconnected from nucleus reticularis thalami. J.Neurophysiol.,54: 1473-1497.

Steriade,M., Domich,L., Oakson,G. y Deschènes,M.(1987): The deafferented reticular thalamic nucleus generates spindle rhythmicity. J.Neurophysiol.,57: 260-273,

Steriade, M. and Glenn, L.L.(1982):The neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. J. Neurophysiol.,48: 352-371.

Steriade, M. y Wyzinski, P.(1972):Cortically evoked activities in thalamic reticularis neurons. Brain Res.,42: 5514-520.

Tanaka, D. y Goldman, P.S.(1976):Silver degeneration and autoradiografic evidence for a projection from the principal sulcus to the septum in the rhesus monkey. Brain Res.,103: 535-540.

Törebjork, E.(1974):Afferents C units responding to mechanical, thermal and chemical stimuli in human non glabrous skin. Acta Physiol.Scand.,92: 374-390.

Törebjork, E. y Ochoa, J.L.(1980):Specific sensation evoked by activity in single identified sensory units in man. Acta Physiol. Scand.,110: 445-447.

Towe, A.L.(1973):Somatosensory cortex: Descending influences of ascending systems,pp.701-718. En: A. Iggo (Ed.). Handbook of Sensory Physiology. Springer-Verlag, Berlin.

Trevino, D.L. y Cartens, E.(1975):Confirmation and localitation of spinothalamic neurons in the cat and monkey by retrograde

transport of horseradish peroxidase. Brain Res.,98: 172-177.

Wall, P.D.(1973):Dorsal Horn Electrophysiology,pp.253-270. En: A. Iggo (Ed.). Handbook of Sensory Physiology, II. Springer-Verlag, Berlin.

Waller, H.J. y Feldman, S.M.(1967): Somatosensory thalamic neurons:Effect of the cortical depression. Science,157: 1074-1077.

Walter, W.G.(1964):The convergence and interaction of visual, auditory and tactile responses in human non-specific cortex. Ann.N.Y.Acad.Sci.,112: 320-361.

Willis, W.D.(1985):The Pain System.Gilderberg,L. Karger.

Zilles, K.(1985):The Rat Cortex.Springer-Verlag, Berlin.

APENDICES

Apéndice 1

Adaptación de un sistema de contención.

El sistema de contención es una adaptación que se realiza en la preparación crónica, que permite efectuar el registro de la actividad extracelular unitaria (RAU), sin los efectos de anestésicos o paralizantes. Está formado por: a) un aditamento de aluminio que se adapta al aparato estereotáxico y b) por el moldeamiento de un aditamento con cemento acrílico dental sobre el cráneo del animal, que a su vez permite sujetar la cabeza de este en la misma posición estereotáxica.

El aditamento de aluminio lo forman tres piezas de aluminio, dos barras paralelas (30/3/0.7 cm), que por ambos extremos se atornillan al aparato estereotáxico y un soporte anterior (7/4.5/0.7 cm), que también se atornilla al estereotáxico por adelante del soporte que sostiene los dientes incisivos del animal.

En la parte central de las dos barras de aluminio, se localizan dos tornillos separados entre sí 1.5 cm, que sostienen dos fragmentos de cánula, los cuales quedan incluidos en el aditamento que se moldea con el cemento acrílico dental sobre el cráneo de la rata.

Mediante el soporte moldeado, el cráneo puede sujetarse en días subsecuentes mediante el aditamento de aluminio que se encuentra fijo al aparato estereotáxico y, de esta forma mantener la cabeza de la rata en posición y realizar el RAU cortical y

talámico.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Apéndice 2

Determinación de la velocidad de propagación de la depresión cortical.

La depresión cortical propagada (DCP) producida por la aplicación de KCl 1 M, afecta toda la superficie cortical ipsilateral. La onda de despolarización se desplaza a una velocidad constante.

Para determinar la velocidad de propagación de la DCP, en cada sesión experimental los dos microelectrodos era colocados en las regiones de registro. Uno se ubicaba en la corteza precentral medial (CPM) y quedaba fijo; mientras que el otro, que se dirigía hacia los núcleos intralaminares talámicos (Ital) se desplazaba en el plano anteroposterior. De esta forma el electrodo que permanecía fijo, actuaba como punto de referencia.

Además eran conocidas las coordenadas de aplicación del KCl. De esta forma se podía obtener la distancia entre los dos microelectrodos (Δd) y determinar el tiempo (Δt) que tardaban en presentarse los efectos de la DCP. Por lo que el cálculo de la velocidad de propagación se obtenía al dividir el incremento de la distancia entre el incremento en el tiempo:

$$v = \frac{\Delta d}{\Delta t}$$

Apéndice 3

Procedimiento histoquímico para marcar vías con peroxidasa de rábano conjugada con germen de trigo (HRP).

Esta sección se subdividió en dos partes: 1) Procedimientos para la preparación de las soluciones y 2) Procedimiento histoquímico.

1. Procedimientos para la preparación de soluciones

1.1. Solución madre (conservarse en frío a 4° C)

NaCl: 90 gr

KCl : 4.2 gr

CaCl: 2.4 gr

Agua destilada: aforar hasta completar 1000 ml.

1.2. Riger 9%

Solución madre : 100 ml

Agua bidestilada : 900 ml

Bicarbonato de sodio: 0.15 gr

1.3. Buffer

1.3.1. Fosfato

A: 0.2 M Sol. de fosfato monosódico (27.8 gr; NaH_2PO_4 en 1000 ml)

b: 0.2 M Sol. de fosfato disódico (53,65 gr Na_2HPO_4 , $7\text{H}_2\text{O}$ o bien, 71.7 gr Na_2HPO_4 , $12\text{H}_2\text{O}$ en 1000 ml)

-Para la HRP: - buffer fosfato 0.1 M

- agua bidestilada.

1.3.2. Acetato

1a. Fórmula:

(X) A: 0.2 M SOL. de ácido nítrico

(11.55 ml en 1000 ml)

(Y) B: 0.2 M Sol. de acetato de sodio

(16.4 gr de $C_2H_3O_2Na$)

27.2 gr de $C_2H_3O_2Na \cdot 3H_2O$ en 1000 ml)

x ml de A + y ml B diluidos en un volumen de 100 ml

x	y	pH
46.3	3.7	3.3

Para la reacción de TMB: buffer 0.2 M a pH 3.3

2a Fórmula

- Acetato de sodio: 1.64 gr
- Agua bidestilada: 40 ml (para disolver el acetato de sodio)
- HCl 1N: 19 ml (15 ml en 90 ml de agua bidestilada, aforar hasta pH 3.3)
- Agua bidestilada: completar 100 ml

En una probeta de 100 ml se disuelve el acetato de sodio en 40 ml de agua bidestilada. Se agrega 15 ml de HCl 1 N y el agua bidestilada hasta 90 ml. Se mide el pH y se agrega el HCl hasta lograr un pH de 3.3 y agua bidestilada hasta completar 100 ml.

1.3.3. Solución madre de paraformaldehído (5%)

- 25 gr de paraformaldehído

- Completar hasta 500 ml con buffer fosfato 0.1 M.
- Disolver en un agitados térmico a 50°C.
- Enfriar rápidamente con agua corriente hasta 22°C
- Filtrar y conservar a 4°C.

2. Procedimiento histoguímico.

2.1. Preparación de la peroxidasa de rábano (HRP).

Se disuelve 1 mg del producto en 10 µl de suero fisiológico.

- Se recomienda fraccionar la solución 5 veces (2 µl).
- Se guarda en el congelador
- NO SACAR el producto del congelador sino es para usarse.

2.1.2. Preparación de láminas gelatinadas cromadas.

- Gelatina: 1.25 gr
- Alúmina de cromo: 0.125 gr
- Agua bidestilada: 250 ml

Se disuelve la gelatina en el agua bidestilada a 60°C, se agrega el alumina y se filtra.

Los portaobjetos:

- Se lavan con ácido nítrico de 5 a 10 min.
- Se lavan con agua corriente
- Se les dan 2 baños con alcohol al 95%
- Se ponen en un portalaminas
- Se sumergen en un recipiente con agua destilada
- Se escurren bien
- Se meten en la solución de gelatina durante 3 min.
- Se escurren y se ponen a secar durante la noche a 40°C.

- Se guardan a 4°C.

2.2. Perfusión

Líquido de perfusión	Rata
Verificar el pH 7.2-7.4 del buffer fosfato 0.1 M	490
Solución madre de paraformaldehído al 5%	60
Al momento de la perfusión: 2% glutaraldehído	25% 50
	<u>600 ml</u>

2.3. Lavado

- Buffer fosfato 0.1 M pH 7.4 950 ml
- Sacarosa 100 gr

Se disuelve la sacarosa y se perfunde con la solución a 4°C. El tejido nervioso debe conservarse en esta solución al menos una noche y puede mantenerse durante 2 a 7 días.

2.4. Histología

Cortes.

Los cortes se hacen con la técnica de congelación y seriados de 40 µm. Se recogen en la solución de buffer fosfato 0.1 M pH 7.4 y pueden conservar en esta solución durante 7 días.

2.5. Revelado histoquímico de la enzima

2.5.1. Incubación

2.5.1.1. Lavar los cortes con agua bidestilada 3 veces por minuto.

2.5.1.2. Incubar los cortes durante 20 minutos a 19-23°C en una mesa con movimiento y en la obscuridad (Tapar).

Los cortes se incuban en 100 ml de una solución que se prepara al mezclar dos soluciones (A y B).

Solución A (estable 2 horas)

	100 ml	150 ml
- Agua bidestilada	92.5	138.5
- Buffer acetato 0.2 M pH 3.3	5	7.5
- Nitroferrocianida de sodio	100 mg	150 mg

Solución B (estable 2 horas)

- Etanol	2.5 ml	3.75 ml
- Tetrametilbencidina (TMB)	5 mg	7.5 mg

Calentar con agua corriente (40°C) para disolver la TMB. La solución A se afora a la B, se mezclan y se agrega la solución al recipiente con los cortes. La TMB se oxida fácilmente y por lo tanto es recomendable NO tener agentes oxidantes. El medio debe conservar un color amarillento hasta el final de la incubación. sino se debe sospechar de una contaminación química.

2.5.2. Reacción enzimática.

La reacción enzimática dura 20 min a 10-23°C. Esta se inicia al agregar 2 ml de H₂O₂ al 0.3% por cada 100 ml de la solución de incubación. La cantidad óptima de H₂O₂ puede variar de una a otra vez hasta obtener la sensibilidad máxima.

- 1 ml de H₂O₂ al 30%, se completa a 100 ml con agua bidestilada.

2.5.3. Estabilización de la reacción

Después de la reacción enzimática lo cortes se transfieren sin lavar a una solución estabilizadora a 0-4°C durante 20 min.

- 45 ml de agua destilada
- 50 ml de etanol
- 5 gr de nitroferricianida de sodio
- 5 ml de buffer acetato (pH 3.3)

2.5.4. Lavado

A los cortes se les dan tres baños de 1 min en buffer acetato, en el ultimo baño hasta 4 hrs antes de montarlos en los portaobjetos.

2.6. Montaje

Los cortes se suspenden en una solución y se montan sobre las portaobjetos gelatinados.

Solución: Agua bidestilada: 950 ml
 Buffer acetato pH 3.3: 50 ml

2.7. Contracoloración

Los cortes se contratiñen con safranina.

Safranina 0.01% en agua destilada durante 3-4 min.

La reacción de la TMB se degrada rápidamente en presencia de alcohol, por lo que hay que deshidratar rápidamente (10-20 seg) en cada alcohol (70,95, y 100%).

En el xilol los cortes pueden permanecer hasta 5 min.