

03086

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

4  
20

UNIDAD ACADÉMICA DE CICLOS PROFESIONAL Y DE POSGRADO  
DEL COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES BIOMÉDICAS

EVIDENCIAS DE UN MECANISMO MESENFALO-TÁLAMO-CORTICAL  
INVOLUCRADO EN LA TRANSMISIÓN Y CONTROL DE LA NOCICEPCIÓN

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS PRESENTADA POR LA M.<sup>ca</sup> C. F. IMELDA OMAÑA ZAPATA PARA  
LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTORA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS.

1991



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

ESTA  
SALIR

TESIS NO DEBE  
DE LA BIBLIOTECA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MIGUEL CONDES LARA.

Investigador titular B y Jefe del Departamento de  
Neurofisiología. División de Neurociencias.

INSTITUTO MEXICANO DE PSIQUIATRIA.

Los estudios presentados en esta tesis se realizaron en el  
Laboratorio de Neurofisiología de la División de Neurociencias.  
Instituto Mexicano de Psiquiatría.

JURADO

DR. MIGUEL CONDES LARA  
DR. CARLOS M. CONTRERAS PEREZ  
DR. BENJAMIN FLORÁN GARDUÑO  
DR. MIGUEL LUJÁN ESTRADA  
DR. FRANCISCO PELLICER GRAHAM  
DR. ROBERTO PRADO ALCALÁ  
DR. MANUEL SALAS ALVARADO

## INDICE

RESUMEN	8
INTRODUCCION GENERAL	9
1. Modulación de la información sensorial.	10
2. Modulación del dolor.	11
3. El rafe dorsal en la modulación del dolor.	14
4. La corteza cerebral en la modulación del dolor.	16
CAPITULO I	
EFECTOS DEL ENFRIAMIENTO DE LA CORTEZA PREFRONTAL SOBRE LA ACTIVIDAD DEL NUCLEO CENTRAL LATERAL DEL TALAMO.	19
INTRODUCCION	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	24
DISCUSION	35
CAPITULO II	
RESPUESTAS DEL NUCLEO CENTRAL LATERAL DEL TALAMO Y LA CORTEZA PREFRONTAL PROVOCADAS POR LA ESTIMULACION ELECTRICA DEL RAPE DORSAL Y LA ESTIMULACION NOCICEPTIVA.	39
INTRODUCCION	39
MATERIAL Y METODOS	39
2.1. Estudios electrofisiológicos.	39
2.1.1. Estimulación eléctrica del rafe dorsal y esti- mulación nociceptiva.	
2.1.2. Registro de actividad ortodrómica y antidro- mica en el rafe dorsal.	41
2.2. Estudio anatómico	41
RESULTADOS	42
2.1. Estudios electrofisiológicos.	42
2.1.1. Respuestas corticales y talámicas a la estimula- ción del rafe dorsal y la estimulación nociceptiva.	
2.1.2. Respuestas mesencefálicas a la estimulación de la corteza prefrontal y del central lateral.	49
2.2. Estudio anatómico	51

DISCUSION	55
CAPITULO III	
EFFECTOS DE LA DEPRESION CORTICAL PROPAGANTE SOBRE LAS RESPUESTAS SENSORIALES REGISTRADAS EN LA MEDULA ESPINAL Y TALAMO DE LA RATA.	60
INTRODUCCION	60
MATERIAL Y METODOS	61
RESULTADOS	62
3.1. Efectos de la depresión cortical propagante sobre la médula espinal.	62
3.2. Efectos de la depresión cortical propagante sobre el núcleo central lateral del tálamo.	68
DISCUSION	72
DISCUSION GENERAL	75
CONCLUSIONES	82
REFERENCIAS	84

## ABREVIATURAS

Anti	Actividad antidrómica.
Cl	Núcleo central lateral del tálamo.
CM	Núcleo centro mediano del tálamo.
CP	Corteza prefrontal.
CZ	Corteza cerebral.
DC	Corriente directa.
DCP	Depresión cortical propagante.
HRP-WGA	Peroxidasa de rábano unida a germen de trigo.
Hz	Hertz, ciclos por segundo.
H <sub>2</sub> O 50°C	Estimulación nociceptiva con agua a 50°C.
In	Respuestas a los estímulos inocuos.
KCl	Cloruro de potasio.
L	Núcleo lateral del tálamo.
LC	Núcleo locus coeruleus.
MD	Núcleo medial dorsal del tálamo.
ME	Médula espinal.
Mo	Respuestas a la presión profunda o al movimiento.
Orto	Actividad ortodrómica.
Pf	Núcleo parafascicular del tálamo.
PM	Respuestas a los estímulos polimodales.
RD	Núcleo rafe dorsal.
RM	Núcleo rafe mediano.
SGP	Sustancia gris periacueductal.
SM	Segmento lumbo-sacro de la médula espinal.
VL	Núcleo ventral lateral del tálamo.
VP	Núcleo ventral posterior del tálamo.
5-HT	Serotonina.

## RESUMEN

En esta tesis se analizó la participación de la corteza prefrontal medial (CP) y del núcleo central lateral del tálamo (Cl) en los mecanismos de transmisión y modulación del dolor en la rata albina macho anestesiada con uretano.

En el Capítulo I, se aportaron evidencias que apoyan la existencia de un control córtical tónico facilitador sobre la actividad del Cl provocada por estímulos nociceptivos, que se hizo evidente al bloquear la actividad cortical mediante la depresión cortical propagante (DCP) y el enfriamiento local de la CP. Los resultados mostraron que la DCP y el enfriamiento cortical bloquean en el tálamo la actividad espontánea y las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva periférica.

En el capítulo II, se estudiaron las interacciones de la CP y Cl con los núcleos del rafe dorsal (RD), rafe mediano (RMD) y locus coeruleus (LC). Para ello se realizaron dos estudios electrofisiológicos y uno anatómico. Los resultados electrofisiológicos mostraron que la estimulación eléctrica del RD y la nociceptiva provocaron respuestas convergentes tanto en el Cl como en la CP. Asimismo, se hizo evidente en el RD y el RM actividad antidrómica provocada por la estimulación del Cl y CP, lo que mostró la existencia de conexiones directas del RD con el Cl y la CP. El estudio anatómico consistió en inyectar peroxidasa de rábano unida a germen de trigo (HRP-WGA) en el Cl y en la CP y observar el transporte retrogrado de la enzima en diferentes núcleos del tallo cerebral. Los resultados mostraron que la inyección de los dos sitios marcó neuronas del RD, RM, LC y estructuras adyacentes.

En el capítulo III se analizó la posible influencia cortical sobre el procesamiento sensorial que se realiza en los segmentos lumbo-sacros de la médula espinal (ME), para ello se empleó el bloqueo transitorio de la corteza cerebral mediante la DCP y se registró en la médula espinal la actividad espontánea y la provocada por la estimulación sensorial natural. Los resultados indican que la DCP no afectó el procesamiento sensorial que se efectuó en el asta dorsal de los segmentos lumbosacros de la médula espinal.

Los resultados presentados y los reportados en la literatura, sugieren la existencia de mecanismos moduladores ascendentes en los que participan los núcleos del rafe, la sustancia gris central, diferentes núcleos talámicos y la corteza cerebral. Este sistema ascendente actúa de manera independiente de los mecanismos descendentes conocidos. Este mecanismo podría estar relacionado con la percepción del dolor, a diferencia de los mecanismos descendentes que bloquean o modulan la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal o en el núcleo principal del trigémino.

Los resultados que se reportan en esta tesis han sido objeto de varias publicaciones nacionales e internacionales.

## INTRODUCCION GENERAL

El término *nocicepción* lo empleó por primera vez Sherrington en 1906 y se aplica a la sensación producida por los estímulos que amenazan o dañan la integridad de los organismos. Más adelante la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASPD), distinguió el dolor de la *nocicepción* y definió a esta última como "la experiencia sensorial aversiva causada por un daño actual o potencial que produce reacciones motoras y vegetativas de protección, que son capaces de modificar ciertas conductas propias de la especie, incluyendo la conducta social" (74). Una de las diferencias básicas entre el dolor y la *nocicepción*, es la capacidad humana de expresar verbalmente la experiencia.

Muchos investigadores consideran que las expresiones de dolor de los hombres pueden tener equivalentes en las conductas de los animales asociadas a la *nocicepción* (posturas, movimientos y vocalizaciones). Esto es, se consideran equivalentes la *nocicepción* y el dolor.

El término *analgesia* significa sin dolor. Para los fines de esta tesis, se considera *analgesia* a la supresión de las respuestas a los estímulos *nociceptivos* provocada por la manipulación experimental. Se han estudiado algunos de los mecanismos de modulación del dolor que se asocian con *analgesia* conductual y que inhiben la transmisión *algésica* en los primeros relevos de las vías *espinotálamicas*, esta inhibición se ha relacionado con la liberación de diferentes *neurotransmisores* (1, 2, 18, 24, 26, 45, 46, 51, 77, 88, 89, 90, 97, 105, 127).

En esta dirección, se ha propuesto la participación de diversas estructuras cerebrales en la *analgesia*; diversos estudios mostraron que la estimulación eléctrica de diferentes regiones como la corteza



frontal (14), tálamo (111), habénula (41), etc., así como la lesión de la corteza frontoparietal producen analgesia (98).

En trabajos previos mostramos que la corteza prefrontal medial (CP) y el núcleo intralaminar talámico central lateral (Cl), participan en el procesamiento de la información nociceptiva (38). En esta tesis, se proporcionan evidencias que apoyan la posible participación de la CP y del Cl en los mecanismos de transmisión y modulación del dolor. Para documentar lo anterior, se presentan los antecedentes de las teorías de modulación sensorial, dentro de las que podemos encontrar la modulación del dolor. Más adelante se revisan las evidencias que sustentan la participación del tálamo, la corteza cerebral y núcleos del rafe en estos mecanismos moduladores.

#### 1. Modulación de la información sensorial.

Desde la década de los cincuenta se han propuesto diversos mecanismos en el control central de la transmisión de la información aferente en el sistema nervioso central. Hagbarth y Kerr (60) mostraron que la estimulación eléctrica de la formación reticular mesencefálica o bulbar, el vermis del cerebelo, la corteza motora precentral y el giro del cíngulo, disminuyen las respuestas aferentes registradas en los núcleos gracilis y cuneatus. Posteriormente, surgieron numerosas investigaciones dirigidas al estudio de las acciones de control centrífugo sobre diversas modalidades sensoriales: visuales (99), auditivas (55) y somestésicas (65), en estos trabajos se propuso que la influencia córticofuga es fundamentalmente inhibitoria.

A partir de estos resultados, Hernández-Peón (66) postuló la teoría del control central de la información aferente; esta teoría

propone que la formación reticular controla el flujo de la transmisión de la información sensorial aferente en diversos relevos de las vías sensoriales específicas.

Ahora bien, por esa época el tálamo intralaminar y sus proyecciones corticales se involucraron en los mecanismos de sueño, la reacción de despertar y la atención, ya que la lesión talámica bilateral disminuyó o hizo desaparecer la respuesta cortical de despertar. Aunque los animales lesionados respondieron a la estimulación sensorial, la lesión se correlacionó con la disminución de la atención (69). Asimismo, los diferentes estados de vigilancia pueden modificar los potenciales provocados sensoriales, la somnolencia disminuye la amplitud de las respuestas al dolor tolerable, esto es, se observó habituación de las respuestas al dolor (36). De acuerdo con Jouvét (73), durante el sueño se propuso que se libera serotonina (5-HT), Cespuglio y col. (34) han mostrado liberación dendrítica de serotonina durante el sueño de ondas lentas y el sueño paradójico. Más adelante documentaremos la participación de esta sustancia en los mecanismos de analgesia.

En 1965, se postuló un sistema análogo al del control central de la información aferente. Melzak y Wall (92, 125) propusieron la teoría del control del dolor mediante un sistema de compuerta. Estos trabajos son los que iniciaron diversas líneas de investigación en torno a los mecanismos involucrados en el procesamiento de la información sensorial.

## 2. Modulación del dolor.

Reynolds reportó en 1969 (109), que la estimulación del tallo

cerebral producía analgesia. Con ello abría un nuevo panorama sobre mecanismos de modulación del dolor o analgesia. En la década de los setentas, se documentó ampliamente que la estimulación eléctrica focal de diversos núcleos del tallo cerebral producían analgesia conductual y esto se debía a la activación de los sistemas descendentes. Las áreas estimuladas fueron la sustancia gris periacueductal y el rafe magnus, su estimulación deprime las respuestas de las neuronas convergentes situadas en el asta posterior de la médula espinal, precisamente en las células que originan las vías espinotalámicas (18, 31, 32, 51, 58, 63, 82, 88, 97, 105, 126). La inhibición se atribuye a la liberación de serotonina por medio de las proyecciones originadas en el rafe magnus y que terminan en la médula espinal (18, 19, 22, 23, 25, 127).

Otro mecanismo propuesto se ha denominado el control inhibitorio difuso (activado por la estimulación nociceptiva). Este control bloquea la actividad de las neuronas convergentes de la médula espinal, mediante la estimulación de nociceptores de campos sensoriales en otras partes del cuerpo (45, 46, 77). Es importante señalar que estas evidencias ponen de manifiesto el papel que desempeñan algunos núcleos subcorticales sobre la modulación sensorial que se lleva a cabo fundamentalmente en la médula espinal.

Ahora bien, en nuestro grupo estudiamos el papel de las interacciones tálamo-corticales, entre la CP y el Cl, en los mecanismos de transmisión y control de la nocicepción. Se ha observado que la estimulación del núcleo caudado y la sustancia negra inhiben en el tálamo las respuestas provocadas por estímulos somáticos (35, 50). Más recientemente, otras evidencias indicaron que la corteza cerebral ejerce una influencia facilitadora (5, 6, 15). Se utilizó en estos

trabajos el bloqueo transitorio y reversible de la actividad cortical mediante la depresión propagante de Ležo (30, 78, 79, 126) o depresión cortical propagante (DCP). Los resultados mostraron que cuando la DCP afectó la región de la corteza prefrontal medial (CP), se bloqueó la actividad espontánea y la provocada por estimulación inocua y nociceptiva registradas en el Cl.

En esta dirección, se ha propuesto que el complejo ventrobasal del tálamo y sus proyecciones a la corteza somatosensorial se encargan del reconocimiento espacial de la sensación nociceptiva. En cambio, el tálamo medial procesa la información desagradable asociada con el dolor y las reacciones reflejas provocadas por los estímulos nociceptivos (3, 24, 26, 33, 57, 59, 71, 87). Al núcleo Cl llegan aferencias provenientes de las vías espinotalámicas y trigeminotalámicas (27, 28, 42, 70, 83, 85, 91, 103, 128). Asimismo, en los núcleos del complejo ventro-basal, los del grupo posterior y los núcleos intralaminares del tálamo existen neuronas que tienen su máxima respuesta a la estimulación nociceptiva en la rata, gato, conejo y mono (3, 4, 8, 24, 33, 47, 68, 71, 87, 102, 128, 129). Se ha propuesto que este tipo de respuestas pueden ser moduladas por un sistema ascendente de modulación del dolor (12, 13, 20).

El tálamo medial y los núcleos intralaminares tienen conexiones recíprocas con la corteza prefrontal (CP) (9, 21, 29, 53, 75, 115). En la rata y en el gato se reportó que diferentes regiones corticales se asocian con la analgesia, la corteza prefrontal (CP) (14, 61, 62), la somatosensorial (117) y el cíngulo (124). Nosotros tenemos interés en estudiar la posible participación de las relaciones entre el Cl y la CP en los mecanismos de transmisión y control del dolor. Por lo anterior,

a continuación se citan algunas evidencias que relacionan a los núcleos talámicos y a la corteza cerebral con la analgesia.

### 3. El rafe dorsal en la modulación del dolor.

Una de las regiones involucradas en los mecanismos de analgesia espinal o supraespinal es la sustancia gris periacueductal (SGP) (95). Ahora bien, en la parte medial y rostral de la SGP se localiza el rafe dorsal (RD), se ha demostrado que la mayor parte de las neuronas del complejo del rafe sintetizan serotonina (122). Las proyecciones del rafe al tálamo tienen una organización diferencial dependiendo del núcleo del que se originan. Recientemente, Cropper y col. (39) ampliaron los reportes iniciales de histoquímica de monoaminas (11, 43, 54, 122), señalaron que hay una mayor cantidad de fibras serotoninérgicas en los núcleos dorsales, intralaminares y periventriculares del tálamo que las que se habían descrito. Otros autores refirieron que el rafe magnus también envía proyecciones a los núcleos intralaminares, al reuniens y al área pretectal (100, 104).

En los primeros trabajos, la existencia de serotonina en la corteza cerebral se mostró inicialmente mediante histofluorescencia (80, 81). Varios estudios ponen de manifiesto que las proyecciones serotoninérgicas al diencéfalo y telencéfalo, se originan en los núcleos del RD y rafe mediano (RM), éstas ascienden por el fascículo longitudinal medio del cerebro anterior, entran por las regiones posteriores y mediales de la corteza, para dirigirse a la corteza frontal (100, 119, 121, 122). Se ha observado que en la corteza somatosensorial hay una distribución laminar de la inervación serotoninérgica (76).

En 1977, Ishida y Kitano (67) reportaron en el gato, que la estimulación del rafe inhibe la actividad unitaria de las neuronas de los núcleos intralaminares talámicos y este efecto es bloqueado por la para-clorofenilalanina. Más adelante, Andersen y Dafny (12, 13), señalaron la participación de la 5-HT en la modulación de la transmisión nociceptiva en el tálamo de la rata. Estos autores inicialmente mostraron que la inyección microiontoforética de 5-HT en el tálamo redujo las respuestas algésicas, por lo que propusieron una vía ascendente del RD al núcleo parafascicular talámico (Pf). En un trabajo posterior, Quiao y Dafny (106) mostraron que la estimulación del RD inhibió las respuestas del Pf a la estimulación nociceptiva y estos efectos no se suprimieron por la transección medular.

En otro estudio realizado en conejos (129), se observó que la estimulación de la SGP inhibe las respuestas algésicas en el Pf. Un efecto semejante lo reportó Emmers (48) en el complejo centromediano-parafascicular al emplear un antagonista serotoninérgico (5-HTP-DP-hex), observó un incremento de las respuestas algésicas en esta región (49).

Otros autores han analizado el papel del Pf en el control del dolor crónico. Se considera dolor crónico al síndrome provocado por la persistencia del dolor por un tiempo mayor de tres semanas en la rata y de doce semanas en el hombre, se acompaña de ataque al estado general, hiperalgesia y alodinia (es la sensación alterada de estímulos inocuos como estímulos dolorosos). Se mostró que la lesión bilateral del Pf de la rata albina, disminuye la autotomía o automutilación que presentan las ratas deaferentadas, la cual es probablemente la expresión de dolor crónico en el síndrome de deaferentación (85).

Varios trabajos realizados en la rata (32, 111, 119), conejo (129) y el hombre (16, 110, 120, 130) mostraron que la estimulación eléctrica del tálamo medial, del complejo centromediano-parafascicular y de la sustancia gris periacueductal disminuyen el dolor crónico. Además, las respuestas al dolor registradas en el tálamo intralaminar también se suprimieron por la estimulación del fascículo dorsal (96) y del núcleo ventral posterior del tálamo (20). Sanders y col. (113) propusieron que los efectos analgésicos son producidos por la activación de un sistema descendente de supresión del dolor originado en el tallo cerebral.

El Pf y el Cl son núcleos intralaminares, el Pf se localiza en la porción caudal; mientras que el Cl está situado en la parte rostral de la lámina medular interna. En trabajos previos mostramos que la CP controla de manera facilitadora tónica la actividad espontánea y la provocada del núcleo Cl (5, 6, 7, 37). En la literatura se ha descrito que ambos núcleos reciben aferencias originadas en la SGP, RD, RM y RMg (39, 104, 122) probablemente de tipo serotoninérgico. Es posible que estas proyecciones estén involucradas en los mecanismos de modulación sensorial y del dolor.

#### 4. La corteza cerebral en la modulación del dolor.

La corteza cerebral también se ha involucrado en los mecanismos moduladores del dolor. En la rata se observó que la estimulación de la CP modifica las respuestas unitarias provocadas por la estimulación nociceptiva en la SGP y regiones adyacentes (61). En un estudio conductual, se observó que la estimulación eléctrica de la CP produjo analgesia (62). Asimismo, que otras regiones corticales también están involucradas en la analgesia, ya que la lesión bilateral de la corteza fronto-parietal de la rata disminuye la automutilación, que se piensa

puede ser una expresión del dolor crónico en el síndrome de deaferentación, los autores sugirieron que dicha región cortical participa en el dolor crónico (98).

En un estudio efectuado en el gato (14), se mostró que la estimulación de la corteza pericrucial y de la SGP provocan la hiperpolarización de las neuronas talámicas, la cual predomina sobre las respuestas provocadas por la estimulación dolorosa, por lo que propusieron que ambas regiones posiblemente modulen la nocicepción.

Recientemente Vaccarino y Melzack (124) observaron que la inyección de lidocaína en la corteza del cíngulo produjo analgesia. Los autores discriminaron los componentes fásico y tónico del dolor mediante dos pruebas conductuales, la aplicación de calor y la inyección de formalina en las patas posteriores. Los autores observaron los efectos analgésicos en la prueba de la formalina, por lo que sugirieron que el bloqueo de la actividad cortical con lidocaína afecta la percepción del componente tónico del dolor.

Para estudiar la influencia cortical sobre determinados núcleos talámicos se ha empleado la supresión transitoria y reversible de la actividad cortical mediante la DCP. En la DCP el bloqueo cortical es concomitante con la supresión en el tálamo de las respuestas provocadas por la estimulación periférica, incluyendo la nociceptiva (5, 6, 7, 38). Nuestro grupo ha mostrado que la CP ejerce un control tónico facilitador sobre el CI, tanto en la actividad espontánea como la provocada por la estimulación nociceptiva y además, en la CP se han registrado neuronas que responden a la estimulación nociceptiva (38), lo que sugiere que esta región participa en el procesamiento y probablemente en el control de este tipo de información sensorial.



Como se ha expuesto previamente, puede resumirse lo siguiente: la activación (provocada por la estimulación eléctrica), así como el bloqueo de la CP y de las áreas adyacentes (mediante la inyección de lidocaína o de la DCP), son capaces de suprimir las respuestas neurales y conductuales al dolor. Al parecer estas dos técnicas experimentales diferentes pueden producir el mismo efecto fisiológico, sin embargo, se desconocen los mecanismos involucrados.

En esta dirección, el propósito de esta tesis es documentar la participación del núcleo intralaminar talámico Cl y de la CP en los mecanismos de control del dolor. Hasta el momento existen muchas dudas por aclarar sobre el control cortical tónico facilitador y la participación de la CP y el Cl en el control del dolor. En esta tesis se aportan evidencias experimentales sobre los siguientes aspectos. En el Capítulo I se compararon dos manipulaciones experimentales de la corteza cerebral, que disminuyeron o bloquearon de manera transitoria y reversible la actividad de esta región, con la finalidad de discernir entre un efecto fásico inhibitor producido por la despolarización y otro tónico desfacilitador producido por el silencio neural cortical. En el Capítulo II, se estudiaron las interacciones CP y Cl con algunos núcleos asociados con la transmisión del dolor y la analgesia, para conocer el substrato anatómico y funcional mediante el cual las interacciones talamo-corticales pudieran ejercer su efecto en la supresión de los estímulos nociceptivos. Por último en el Capítulo III, se descartó la posibilidad de que la supresión de las respuestas observadas en el tálamo, fueran el resultado de los efectos de la DCP sobre la transmisión sensorial en los primeros relevos medulares.

## C A P I T U L O I

### EFECTOS DEL ENFRIAMIENTO DE LA CORTEZA PREFRONTAL SOBRE LA ACTIVIDAD DEL NUCLEO CENTRAL LATERAL DEL TALAMO.

#### INTRODUCCION

En la Introducción General se expuso que la estimulación eléctrica y el bloqueo cortical transitorio (mediante la DCP y con lidocaína) de la CP suprimen las respuestas neurales y conductuales al dolor. Con el propósito de aclarar este punto, en esta parte experimental se decidió estudiar la influencia de la corteza cerebral sobre las respuestas de los núcleos intralaminares provocadas por la estimulación nociceptiva. Para ello se compararon dos técnicas que permitieron discriminar si la influencia cortical sobre el tálamo es consecuencia de una activación cortical producida por la descarga rásica de la DCP, o bien, si la supresión de la actividad cortical es la responsable del bloqueo de las respuestas en estos núcleos talámicos.

La DCP bloquea de manera transitoria y reversible la actividad cortical (30, 78, 79) produciendo una activación inicial de corta duración que acompaña a la despolarización cortical y es seguida de un silencio de la actividad cortical. La otra técnica empleada fue el enfriamiento cortical que disminuyó la actividad neuronal. De esta forma, se evitó el componente de activación inicial que se produce por la despolarización de las neuronas corticales al emplear la DCP y se realizó una aproximación más al estudio del mecanismo involucrado en la supresión de las respuestas al dolor.

## MATERIAL Y METODOS

Se emplearon treinta y seis ratas albinas macho de la cepa Wistar con un peso de entre 250 y 310 g. Los animales se colocaron en un aparato estereotáxico, se expuso el cráneo y se hicieron tres trépanos en las siguientes coordenadas anteroposteriores: el primero, en A 1.0 y L 2.0 se empleó para producir la DCP. El segundo, entre A 4.8-5.6 y L 0.5-2.0, para el registro de los núcleos intralaminares talámicos; para las coordenadas estereotáxicas se utilizó el atlas de Albe-Fessard y col. (10). El último trépano, se hizo entre A 8.0-12.0 y entre L 0.5-4.0, esta cavidad se utilizó para colocar epiduralmente el sistema para enfriar la corteza (Fig.1.1) y para registrar la CP. Se hizo uso del atlas de Paxinos y Watson (101) para las coordenadas anteroposteriores de la corteza cerebral.

La actividad unitaria del tálamo intralaminar y de la corteza prefrontal se registró simultáneamente por medio de micropipetas de vidrio llenas con una solución de azul de pontamina al 4% en KCl 1M. Los microelectrodos tenían una resistencia de entre 8 y 10 MΩ. Se registró simultáneamente la corteza y el tálamo mediante dos canales de amplificación separados para AC (Grass P511) y para DC (WPI), lo que permitió observar los potenciales de acción y el registro de la DC, de esta forma se observaron el bloqueo de la actividad cortical y los cambios de la DC cortical provocados por la DCP.

Se relacionaron estos cambios con las modificaciones de la frecuencia de descarga de las células corticales y talámicas durante la actividad espontánea y las respuestas a los estímulos sensoriales. La actividad unitaria se digitalizó, contó y se elaboraron los histogramas de frecuencia (pulsos por segundo) por medio de un graficador térmico

CHP 7411). Las señales se guardaron en una computadora personal (Printaform) para analizar posteriormente la distribución de los intervalos de descarga de las neuronas registradas mediante el programa de histogramas de autocorrelación.

En los registros de ambas regiones se observaron las respuestas neuronales a los estímulos nociceptivos y los efectos de la DCP. También se registró la DC en algunas neuronas del tálamo para tener la seguridad de que la DCP no se propagó a las estructuras subcorticales. Otro procedimiento realizado fue el registro unitario yuxtacelular, con el propósito de verificar la despolarización neuronal del tálamo mediante la inyección de corriente despolarizante ( $\bar{X} = 3.333$  nA) durante el enfriamiento cortical y la DCP. Estos procedimientos también se emplearon en los experimentos descritos en los Capítulos II y III.

Se realizó el registro sistemático de las células corticales y talámicas mediante dispositivos de micromanipulación (resolución de 1  $\mu\text{m}$ ). Al término de cada trayectoria de registro se marcó iontoforéticamente un punto de azul de pontamina, al pasar corriente catódica de 10 a 30  $\mu\text{A}$  durante 30 min.

La DCP se realizó al aplicar epiduralmente un fragmento de papel filtro humedecido en una solución de KCl (1 MD durante 60 seg, lo que produjo una onda de despolarización que se propagó radialmente despolarizando todas las láminas de la corteza cerebral, con una velocidad constante de  $\bar{x} = 4.9 \pm 0.5$  mm/min (30, 77, 78). La DCP se realizó de la misma forma en los experimentos del Capítulo III. Estudiamos las neuronas localizadas en la CP, los núcleos central lateral (CL), ventral lateral (VL) y lateral (L) del tálamo.

La primera aplicación de KCl se hizo cuando se registraron dos

células de diferentes regiones corticales separadas entre sí por 4 mm; la distancia entre ambos electrodos y la diferencia temporal que tardaron en aparecer los efectos de la DCP permitió determinar la velocidad de propagación de la DCP (38). Esta maniobra se realizó sistemáticamente en cada experimento. Posteriormente, uno de los electrodos se dirigió al tálamo y con el otro se registró la actividad cortical, se verificó la presencia de la DCP y se estudiaron los efectos del enfriamiento cortical. En estas condiciones, las siguientes aplicaciones de KCl se hicieron cada 20 min, con 10 aplicaciones como máximo para evitar los posibles efectos acumulativos o la presencia de DCP múltiples. No consideramos los resultados de aquellos experimentos en los que se observaron anomalías en la actividad celular, tales como descargas epilópticas o DCP múltiples producidas por una sólo aplicación de KCl.

Para enfriar la corteza cerebral (ENF.) se desarrolló un dispositivo que se colocó epiduralmente sobre la región frontal de la corteza cerebral. Este dispositivo se construyó con una cánula de acero inoxidable (1mm de diámetro), consistió en una orquilla con un área circular en el centro de 2 mm<sup>2</sup> (a través de este espacio central se tuvo acceso al tejido neural y permitió el registro de la actividad cortical), los extremos de la cánula se doblaron en un ángulo de 90° y se conectaron a cánulas de plástico. En un extremo se acopló una jeringa de 5 ml para hacer fluir el alcohol enfriado. La colocación epidural del sistema evitó el contacto directo del alcohol con el encéfalo y su flujo permitió el enfriamiento de esta región. Por un lado se inyectó alcohol con una temperatura de entre -10 y -20° C, enfriando la superficie cortical al alcanzar una temperatura de entre 4

y 6°C durante 60 a 120 seg. El flujo de circulación del alcohol fue de entre 2 y 3 ml/min. Se registró la actividad antes, durante y después del enfriamiento cortical para estudiar sus efectos sobre la actividad de las neuronas corticales y talámicas, tanto la actividad espontánea como la provocada por los estímulos nociceptivos.

En la corteza y en el tálamo se estudiaron las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva térmica. La estimulación nociceptiva se provocó al sumergir la cola del animal en agua a 50°C (H<sub>2</sub>O 50°C) durante 20 a 40 seg, los estímulos se aplicaron cada 20 min para evitar los efectos de sensibilización y/o de adaptación de los receptores. También se verificó si estas neuronas respondieron a la estimulación inocua táctil producida con un pincel, a la presión suave y con agua a 23°C. Para estudiar los efectos de la DCP y del enfriamiento cortical, solo se tomaron en cuenta las neuronas talámicas que tuvieron un campo sensorial en la cola y respondieron a la estimulación nociceptiva.

Con la finalidad de comparar los efectos de la DCP y del enfriamiento cortical sobre la actividad del Cl, tanto espontánea como la provocada, fue necesario realizar los registros unitarios por períodos prolongados (al menos 60 min).

Al finalizar cada experimento los animales se sacrificaron con una sobredosis de anestésico, se perfundieron por vía i.c. con solución salina al 9% y los tejidos se fijaron en formaldehído al 10%. Los cerebros se extrajeron para su estudio histológico de acuerdo con el método del procedimiento rápido (112). Las trayectorias de registro se reconstruyeron con base en las lecturas de profundidad de los micromanipuladores y la localización del punto azul de pontamina. Estos

misimos procedimientos se emplearon en los Capítulos II y III.

#### RESULTADOS

La aplicación epidural de KCl en la región occipital suprimió la actividad cortical espontánea y se asocia con un potencial de  $-20 \pm 10$  mV de la DC. La DCP provocó un breve silencio inicial, una descarga neuronal de alta frecuencia, seguida de un silencio mayor de la actividad durante 60 a 80 seg. La velocidad media de propagación fue de  $4.9 \text{ mm/min} \pm 1 \text{ mm}$  (Fig.1.1B). Se compararon los efectos de la DCP y los del enfriamiento cortical, se observó que el enfriamiento disminuyó la frecuencia de descarga de las neuronas registradas en el área enfriada y no produjo ningún cambio en el registro de la DC. Las neuronas corticales que se registraron en un área cortical diferente a la región enfriada no presentaron ninguna modificación (Fig.1.1A y 1.2). Los efectos del enfriamiento cortical se reprodujeron repetidamente en intervalos cortos, como se ilustra en la Fig.1.2. Es importante señalar, que la reducción de la frecuencia de descarga por el enfriamiento se acompañó de algunos potenciales de acción corticales que presentaron una reducción de su amplitud y aumento de su duración (Fig.1.3).

Se estudiaron cincuenta y dos neuronas corticales de las cuales, treinta y siete respondieron a la estimulación nociceptiva con un incremento de su frecuencia de descarga, cinco disminuyeron su actividad y diez no mostraron ningún efecto. En el Cl se registraron sesenta y nueve neuronas que respondieron a la estimulación nociceptiva, mientras que cuarenta y nueve no mostraron ningún cambio. En la Fig.1.4, se ilustran dos neuronas, una de la CP y otra en el Cl que disminuyeron su frecuencia de descarga con el enfriamiento (ENF.) y

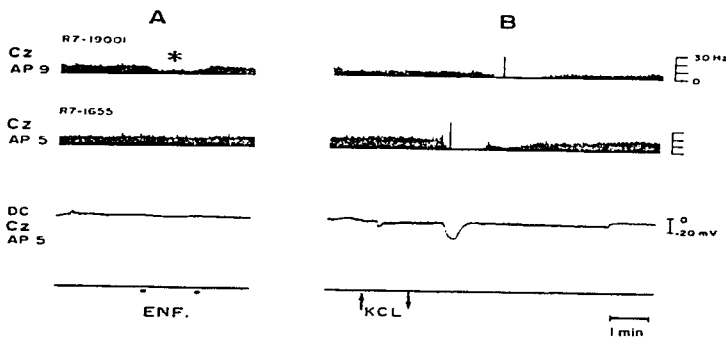
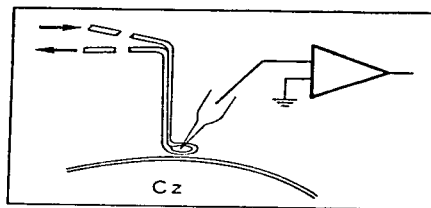


Fig.1.1. Sistema de enfriamiento cortical y registro simultáneo de dos neuronas corticales durante el enfriamiento de la CP (A) y la DCP producida por la aplicación de KCl (B). En la parte superior se esquematiza el sistema de enfriamiento formado por una orquilla de acero inoxidable que se colocaba epiduralmente, por el centro pasaba el microelectrodo y se registró la actividad de la corteza cerebral (Cz), las flechas indican la circulación del alcohol. En la parte inferior, los trazos primero y segundo de A y B corresponden a los histogramas de frecuencia (ciclos/segundo) de dos neuronas, una localizada en AP 9 y la otra en AP 5. El tercer trazo muestra en registro de la DC de la neurona localizada en AP 5. En el cuarto trazo se señalan la aplicación del frío (ENF.) y del KCl respectivamente ( $\uparrow\downarrow$ ). En A, el enfriamiento cortical produce la disminución de la frecuencia de descarga de la neurona cortical de AP 9 (\*) solamente. En B, la aplicación del KCl en la corteza posterior produce la DCP, despolarizando primeramente a la célula situada en AP 5 y posteriormente a la localizada en AP 9. La DCP produce una disminución inicial de la frecuencia de descarga, la descarga de alta frecuencia, seguida del silencio de la actividad neuronal durante 60 seg aproximadamente. Nótese que la DCP produce un potencial de DC de -20 mV.



presentaron respuestas a la estimulación nociceptiva térmica ( $\text{CH}_2\text{O}$   $50^\circ\text{C}$ ). Las respuestas de las neuronas de la CP y del CI se suprimieron al enfriar la CP como se muestra en la Fig.1.4 se puede ver que las neuronas del CI tienen una frecuencia de descarga baja (0-5 Hz) con períodos de silencio prolongados.

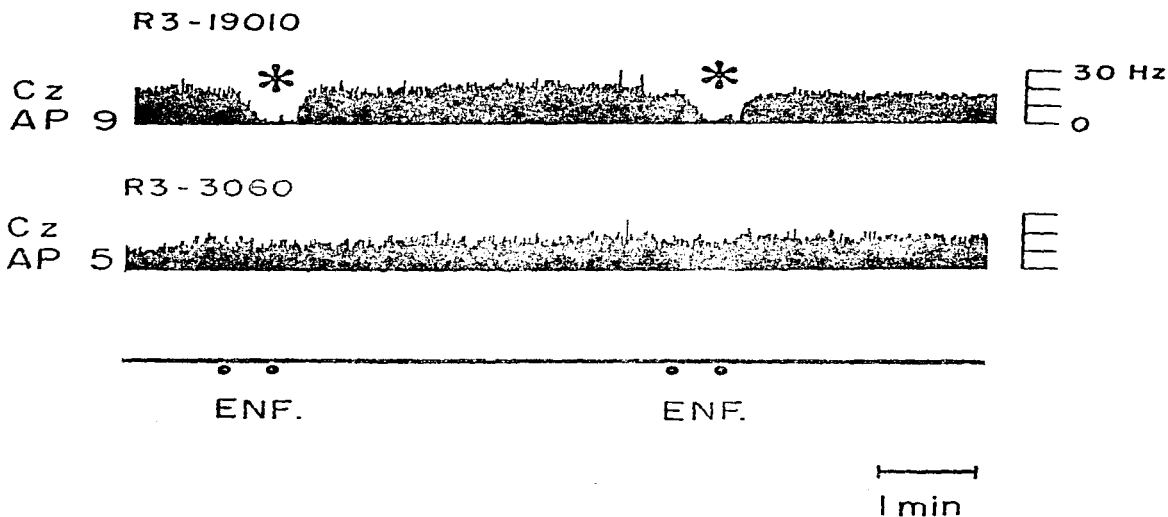


Fig.1.2. Ilustra los efectos del enfriamiento repetido de la corteza cerebral (Cz). Se muestran dos histogramas de frecuencia de una neurona localizada en AP 9 (primer trazo) y otra en AP 5 (segundo trazo). El tercer trazo indica la aplicación del frío (ENF.) El enfriamiento cortical disminuye la frecuencia de descarga (\*) sin afectar a las células registradas en AP 5.

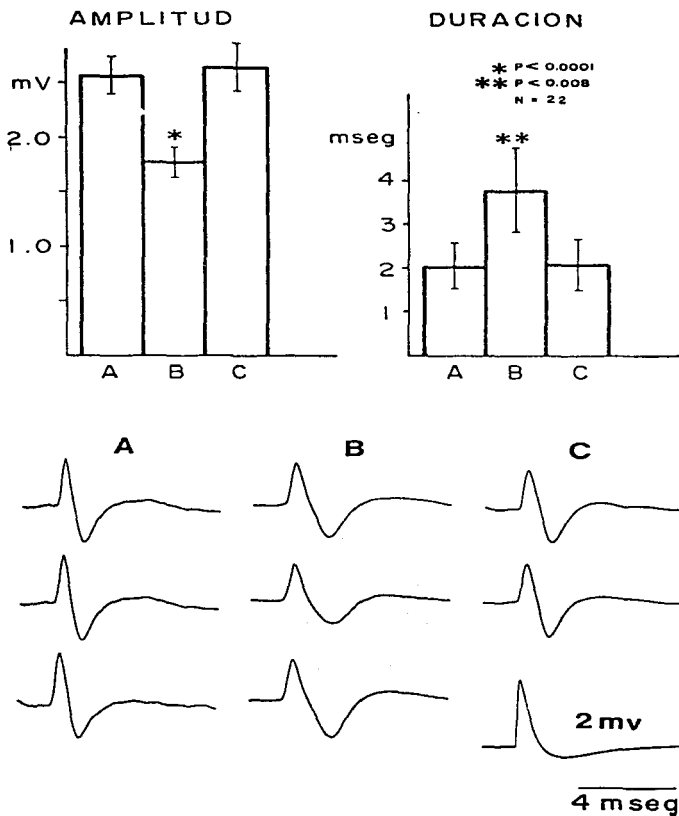


Fig.1.3. Análisis del enfriamiento de las neuronas de la CP. En la parte superior se comparan los cambios en la amplitud y duración de los potenciales acción de la corteza provocados por el enfriamiento cortical antes (A), durante (B) y después (C). En la parte inferior se muestran las modificaciones de la actividad la unitaria producidas por el frío. En C, el trazo inferior corresponde a la calibración de 2 mV. Nótese que el frío disminuye la amplitud y aumenta de la duración de los potenciales significativamente ("t" de Student).

En el registro simultáneo de la CP y del Cl durante períodos prolongados mostró que la DCP pudo ser provocada por el enfriamiento

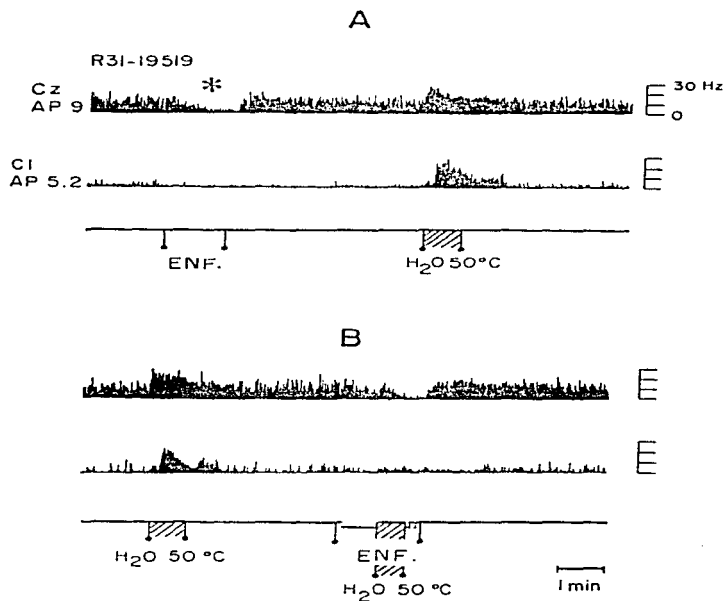


Fig.1.4. Efectos del enfriamiento cortical (ENF.) sobre las respuestas del núcleo central lateral del tálamo (Cl) provocadas por la estimulación nociceptiva. En A y B, el primer trazo corresponde al histograma de frecuencia de la corteza (Cz), el segundo al del Cl y en el tercero se indican la aplicación del frío (ENF.) y la estimulación nociceptiva (H<sub>2</sub>O 50°C). En A, se observan la disminución de la actividad provocado por el enfriamiento (\*) y de las respuestas al H<sub>2</sub>O 50°C. En B, se muestra que el enfriamiento cortical suprime en el Cl las respuestas provocadas por el H<sub>2</sub>O 50°C.

cortical y por la aplicación de KCl (Fig. 1.5). En la Fig. 1.6 se compararon los efectos del enfriamiento y de la DCP sobre las respuestas de las neuronas de la CP y del Cl provocadas por la presión y la estimulación nociceptiva térmica, el enfriamiento cortical y la DCP suprimieron las respuestas algésicas.

Se realizaron los registros yuxtacelulares de las neuronas talámicas, se observó la despolarización de estas neuronas al inyectar corriente positiva con una intensidad umbral. En estas condiciones se compararon los efectos del enfriamiento cortical y DCP sobre las respuestas de las células del Cl. En la Fig. 1.7 se puede observar que el enfriamiento y la DCP bloquearon la actividad espontánea de ambas regiones; en cambio, las respuestas provocadas por la despolarización del se presentaron aunque se pueden ver disminuidas.

A partir de las observaciones histológicas reconstruimos las trayectorias de registro y se localizaron las neuronas corticales y talámicas registradas. Las células que respondieron a la estimulación nociceptiva térmica se dividieron en tres grupos: a) aquellas en que su respuesta fue bloqueada por el enfriamiento cortical; b) las que fueron bloqueadas por la aplicación del KCl, y c) las que se suprimieron por ambas manipulaciones

La localización de las células corticales se muestra en la Fig. 1.8. Se puede observar que el enfriamiento afectó la actividad neuronal de las seis láminas corticales, además, se señalan las células que se modificaron por el enfriamiento o la DCP. La Fig 1.9 ilustra la localización de las neuronas talámicas que se bloquearon por la DCP o el enfriamiento cortical.

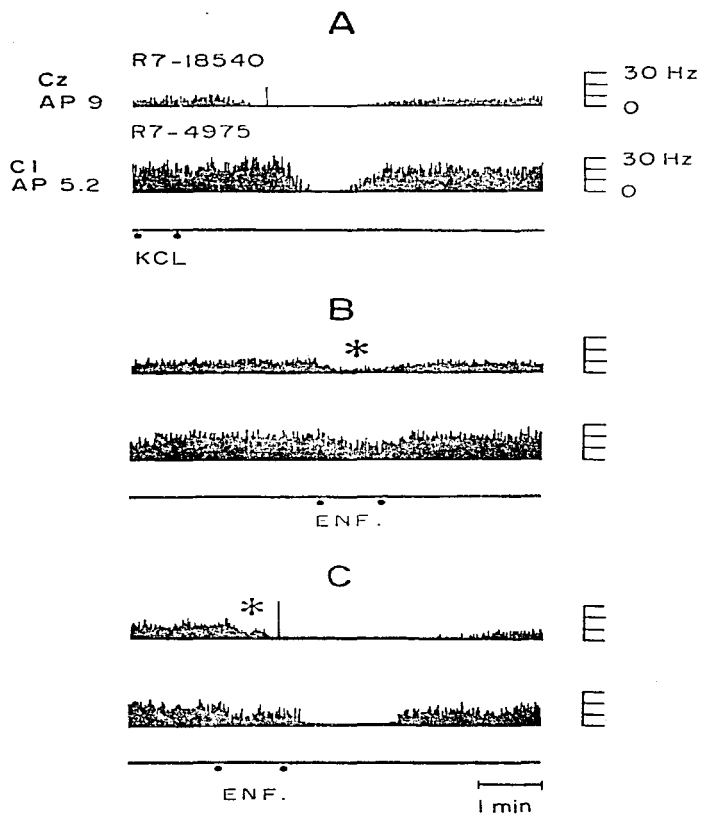


Fig.1.5. Ilustra la DCP producida tanto por la aplicación de KCl como por el enfriamiento cortical durante el registro simultáneo de dos neuronas, la cortical (Cz) localizada en AP 9 y la talámica en el C1 AP 5.2. En A, B y C el primer y segundo trazos corresponden a los histogramas de frecuencia la Cz y del C1, el tercer trazo señala la aplicación del KCl y del enfriamiento cortical (ENF.). En A, se observa en Cz la despolarización de la neurona y en el C1 la supresión de la actividad espontánea. B, muestra la disminución de la frecuencia de disparo de de ambas neuronas (\*) durante el ENF. Finalmente en C, se observa que el ENF. inicialmente disminuye la actividad cortical (\*), apareciendo el silencio inicial, la descarga fásica y el bloqueo de la actividad Cz que se presentan en la DCP y ésta suprime la actividad del C1.

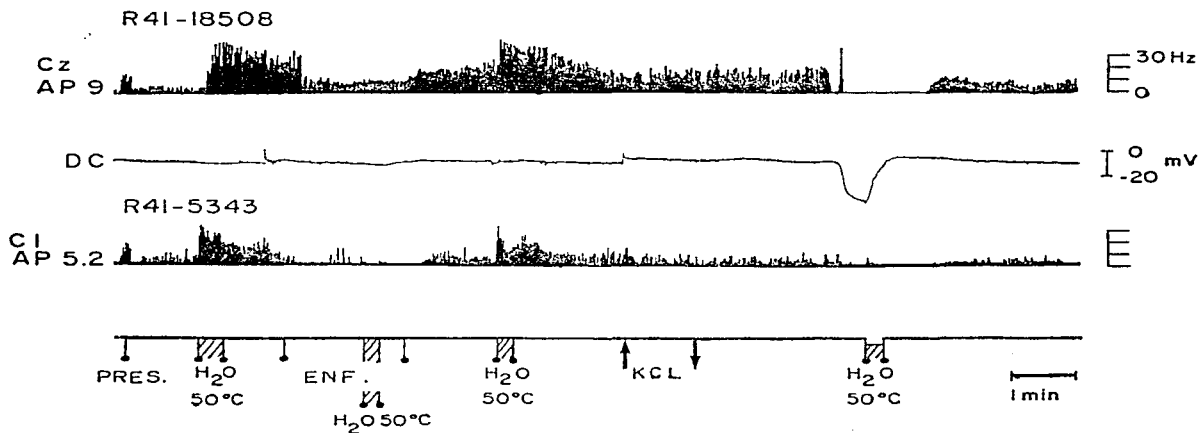


Fig.1.6. Se comparan el enfriamiento y la DCP en el bloqueo de las respuestas al dolor ( $H_2O$   $50^\circ C$ ). El primer trazo corresponde al histograma de frecuencia de una neurona de la Cz en AP 9. El segundo trazo muestra el registro de la DC de la neurona cortical. El tercero, ilustra la frecuencia de descarga de una neurona del CI en AP 5.2. El cuarto, indica los intervalos de aplicación de la presión (PRES.), la nociceptiva ( $H_2O$   $50^\circ C$ ), el enfriamiento (ENF.) y el KCl ( $\uparrow\downarrow$ ). Las neuronas de la Cz y CI responden a la presión y al  $H_2O$   $50^\circ C$  con un incremento de su frecuencia de descarga. El enfriamiento y la DCP suprimen las respuestas algéscas en el CI.

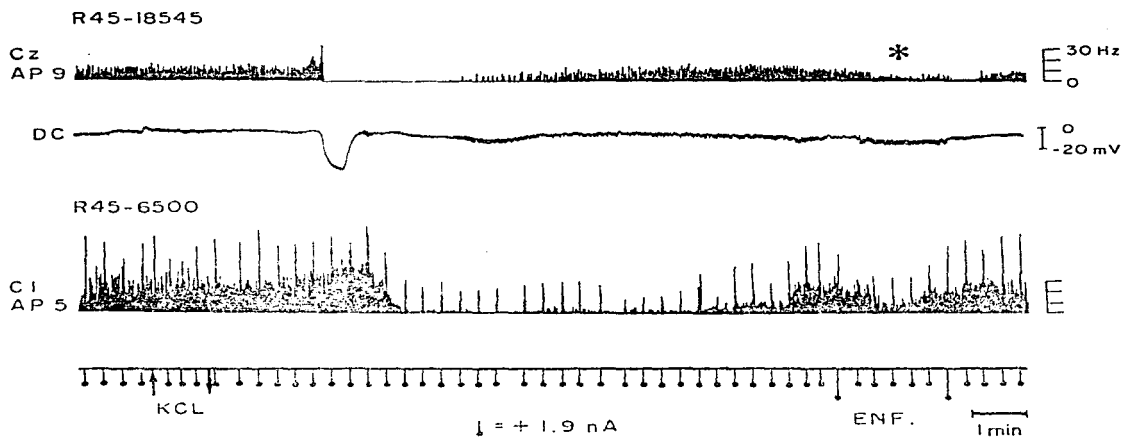


Fig.1.7. Se comparan el enfriamiento cortical y la DCP durante la despo- larización provocada por la inyección de corriente positiva (1.9 nA). El primer trazo corresponde al histograma de frecuencia de una neurona del la Cz localizada en AP 9; el segundo, al registro de la DC de la neurona cortical, el tercero muestra la frecuencia de descarga de una neurona del C1 situada en AP 5.2 y el cuarto, indica la inyección de corriente positiva (↑↓), la aplicación de KCl (↑↓) y el enfriamiento cortical (ENF.). En la corteza se puede ver el silencio de la actividad durante la DCP y la disminución durante el enfriamiento cortical (\*), mientras que en el C1 se observa la supresión de la actividad espontánea y disminución de las respuestas provocadas por la inyección de corriente.

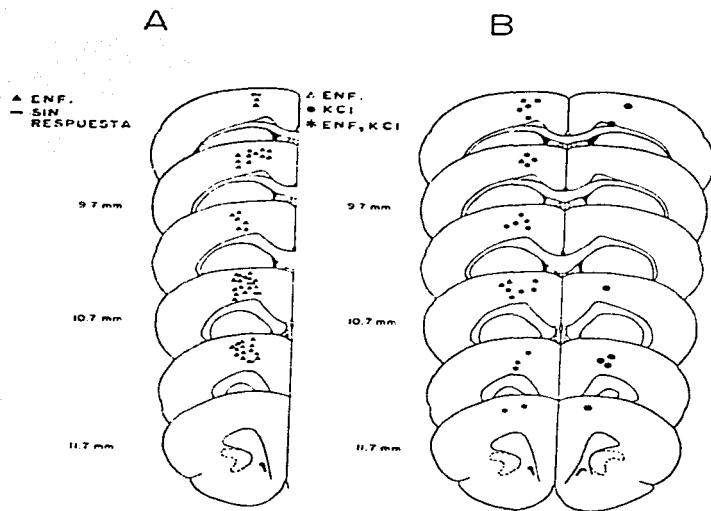


Fig.1.8. Localización de neuronas corticales que disminuyeron su respuestas durante el enfriamiento de la Cz y por la DCP. En A, se observan las células corticales que disminuyeron su frecuencia de descarga (▲) y las que no se modificaron (—). En B, se indican las que sólo disminuyeron su actividad por el enfriamiento (▲), las que se bloquearon por la aplicación del KCl (●) y las que bloquearon con las dos técnicas (\*). No se marcaron todas células que fueron registradas en la corteza del hemisferio izquierdo para mayor claridad del esquema. Los números a la izquierda indican el plano AP a partir de Lambda.



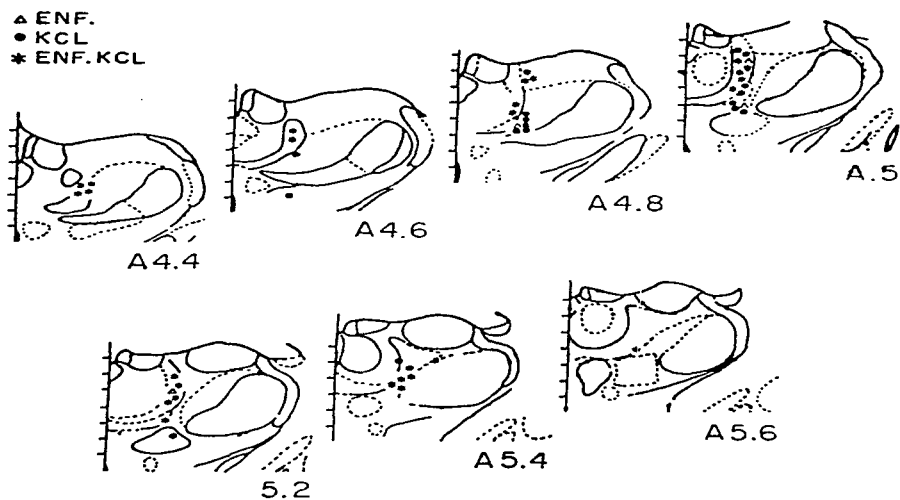


Fig.1.9. Localización de las neuronas talámicas cuyas respuestas a los estímulos nociceptivos se suprimieron por el enfriamiento cortical (▲), la DCP (●) y por las dos maniobras. Los registros talámicos y corticales fueron ipsilaterales. Los números indican los planos de acuerdo con la referencia 10.

## DISCUSION

Los principales hallazgos de este estudio fueron los siguientes: 1) se analizaron las relaciones córtico-talámicas mediante la DCP y el enfriamiento cortical en ratas anestesiadas con uretano; 2) las células de la CP y en el Cl respondieron a la estimulación nociceptiva; 3) la CP ejerció un control tónico facilitador sobre la actividad de las neuronas talámicas que puede removerse transitoriamente por medio de la DCP o por el enfriamiento cortical; 4) durante el bloqueo temporal de la actividad de la CP mediante la DCP o el enfriamiento, se suprimieron en el Cl, las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva y, 5) el bloqueo cortical mediante el enfriamiento o la DCP suprimió la actividad espontánea de las células talámicas, aunque se despolarizaron al inyectar corriente positiva.

En diversos reportes se ha utilizado el KCl para suprimir transitoriamente la actividad neuronal y se le considera un método confiable para el estudio de las relaciones talamo-corticales (5, 6, 37). Al enfriar CP pudimos observar una disminución de la actividad cortical y de las respuestas provocadas por la aplicación de estímulos nociceptivos térmicos, así como, una influencia cortical tónica facilitadora sobre la actividad del Cl que concuerda con los reporte previos (6, 38). La DCP y el enfriamiento tienen efectos análogos en las neuronas corticales al reducir su frecuencia de descarga, pero los mecanismos involucrados en cada maniobra son diferentes, la DCP produce inicialmente una despolarización de las células corticales y en consecuencia las inactiva (5); el enfriamiento disminuye localmente las funciones metabólicas, reduciendo la frecuencia de descarga. Los

potenciales de acción que se llegan a registrar (pues son escasos) durante el enfriamiento, presentan una disminución de la amplitud y un incremento en la duración.

Las diferencias entre los dos métodos permitieron distinguir entre un efecto cortical facilitador, del efecto cortical inhibitor sobre las células del Cl; ya que la descarga neuronal de alta frecuencia provocada por la DCP no se observó durante el enfriamiento. El bloqueo de la actividad cortical y la supresión de las respuestas algésicas en el Cl, provocados por las dos maniobras apoyan la hipótesis de que esta área cortical está involucrada en un control tónico facilitador, probablemente relacionado con la transmisión y control del dolor.

Andersen (14) al emplear la estimulación eléctrica de la corteza pericruciana en el gato, mostró que en el tálamo medial se bloquean o disminuyen las respuestas a los estímulos nociceptivos. La autora sugirió que dicha supresión se debe a una hiperpolarización de las neuronas talámicas. Es difícil comparar los resultados de Andersen con los nuestros, porque se emplearon diferentes especies y porque la duración del bloqueo de las respuestas no son comparables; ya que Andersen reportó que la hiperpolarización de las neuronas talámicas dura alrededor de 600 mseg, mientras que la supresión del control tónico facilitador de los registros yuxtacelulares es de 60  $\pm$  10 seg.

En este estudio, las características generales de la DCP provocada por la aplicación de KCL son semejantes a las que se describieron en trabajos previos (5, 30, 56, 78, 79, 126). Es importante señalar que enfriamiento súbito del área cortical también provocó la DCP, ésta se evitó al reducir el flujo del alcohol. Hasta el momento no es claro el mecanismo de propagación de la DCP aunque lo han revisado extensamente

Bures y col. (30). La despolarización que se presenta en la DCP, produce una descarga de alta frecuencia que afecta a todas células de las diferentes láminas corticales. Esta activación neural inicial se ha pensado que puede desencadenar un mecanismo inhibitorio cortical sobre la actividad del tálamo, por lo tanto, fue importante comparar los efectos producidos por la DCP con los del enfriamiento cortical para diferenciar la influencia cortical inhibitoria o facilitadora sobre el tálamo. Nuestros resultados muestran que las dos maniobras son capaces de suprimir las respuestas en el tálamo. Lo anterior sugiere que dicha supresión se debe al bloqueo transitorio de un mecanismo tónico facilitador cortical.

Las conexiones recíprocas entre la CP y los núcleos del tálamo medio están bien establecidas (7, 21, 53, 70, 115). Asimismo, las respuestas a los estímulos nociceptivos en el tálamo que se muestran en este trabajo concuerdan con los reportes de otros autores (3, 4, 33, 47, 87).

La presencia de neuronas de la CP que responden a la estimulación nociceptiva indica que esta región participa en la transmisión nociceptiva. Se ha propuesto (14, 61, 62) que la estimulación eléctrica de esta área cortical modula las respuestas neurales y conductuales a los estímulos nociceptivos. Diversos autores (3, 24, 41, 95) han propuesto que participan mecanismos espinales y supraespinales en el control del dolor. Con respecto a los supraespinales, se ha sugerido que hay un mecanismo cortical que probablemente tenga sus efectos en la percepción del dolor. Es más, al parecer la corteza somatosensorial también puede estar involucrada en la percepción del dolor; ya que la aplicación tópica de solución de morfina al 0.01 o 0.1 % en la corteza

somatosensorial primaria (S1) también produce analgesia (117). Se puede resumir que varias regiones corticales modulan la entrada sensorial al tálamo como muestran los resultados de diversos autores (37, 117, 124).

Nuestros resultados mostraron que la supresión transitoria de la CP mediante la DCP o por el enfriamiento, bloquearon las respuestas de células talámicas provocadas por estímulos dolorosos, lo que se puede explicar como una desfacilitación cortical, que puede afectar otros sistemas incluyendo los involucrados en la analgesia endógena. En el siguiente capítulo se analiza la relación de la CP y CI en los mecanismos ascendentes de modulación del dolor.

## C A P I T U L O    I I

### RESPUESTAS DEL NUCLEO CENTRAL LATERAL DEL TALAMO Y LA CORTEZA PREFRONTAL PROVOCADAS POR LA ESTIMULACION ELECTRICA DEL RAPE DORSAL Y LA ESTIMULACION NOCICEPTIVA.

#### INTRODUCCION

Las evidencias presentadas en la Introducción General sugieren la existencia de un sistema ascendente capaz de modular la nocicepción (12, 13, 14, 48, 49, 95, 106). En este capítulo, analizamos las relaciones de la CP y Cl con los núcleos involucrados en la modulación del dolor como el rafe dorsal (RD); con la finalidad de comprender los mecanismos relacionados con los sistemas ascendentes de modulación del dolor.

Con este propósito se realizaron dos estudios electrofisiológicos y uno anatómico. En el primer estudio electrofisiológico, se observaron los efectos de la estimulación eléctrica del mesencéfalo y de la estimulación nociceptiva sobre la actividad unitaria registrada en el Cl y en la CP. En el segundo estudio, se estimuló eléctricamente la CP y el Cl para provocar actividad ortodrómica y antidrómica en el mesencéfalo y documentar la existencia de vías directas RD-CP y RD-Cl. En el estudio anatómico se efectuó el correlato morfológico de las conexiones que se mostraron con métodos electrofisiológicos, con una técnica que permite trazar vías mediante el transporte retrógrado y anterógrado de la enzima peroxidasa de rábano unida a germen de trigo.

#### MATERIAL Y METODOS

##### 2.1 Estudios electrofisiológicos.

##### 2.1.1. Estimulación eléctrica del rafe dorsal y estimulación nociceptiva.

En estos experimentos los animales se anestesiaron con uretano (1500-2000 mg/Kg i.p.), se colocaron en un aparato estereotáxico y se controló la temperatura corporal y monitoreó la frecuencia cardíaca como en los experimentos del Capítulo anterior. Efectuamos tres trepanos, uno se utilizó para implantar un electrodo bipolar concéntrico de acero inoxidable, dirigido al mesencéfalo con un ángulo de 20° lateral a la línea medial (para esquivar el seno venoso sagital). Para colocar el electrodo y localizar el sitio de estimulación empleamos las siguientes coordenadas con referencia a los puntos interaurales AP= 2.2 a -0.8, L= 0.0 del atlas de Paxinos y Watson (101). El segundo y tercer trepano se hicieron en las mismas coordenadas anteroposteriores señaladas en los experimentos previos para efectuar el registro de la actividad unitaria de la CP y del Cl (Ver Material y Métodos, Capítulo I).

Se estimuló el rafe con trenes de pulsos cuadrados bifásicos de 0.5 mseg (0.1 mseg entre cada uno), 20 Hz y de entre 0.1 y 1.5 mA, con una duración de entre 0.2 y 5 seg. La estimulación nociceptiva se provocó empleando los mismos parámetros descritos anteriormente. Al término de los experimentos, los sitios de registro se marcaron por medio de la inyección iontoforética de azul de pontamina y el sitio de estimulación se lesionó al pasar corriente directa (5 mA) durante 5 seg.

Los animales se sacrificaron de la manera descrita en el Capítulo I, se perfundieron con formaldehído al que se le agregó ferricianuro de potasio al 3%, que produjo una marca de azul de Prusia en los sitios de estimulación eléctrica al reaccionar con el tejido lesionado. Los cerebros se sometieron al análisis histológico descrito previamente en el Capítulo I. Las trayectorias de los electrodos se reconstruyeron usando

las referencias de los micromanipuladores.

### 2.1.2. Registro de la actividad antidrómica y ortodrómica en el rafe dorsal.

En esta serie experimental, empleamos electrodos bipolares concéntricos para estimular la CP y Cl con pulsos cuadrados simples de 0.1 mseg y con una intensidad umbral de entre 0.3 y 1.5 mA. Efectuamos el registro de la actividad unitaria del mesencéfalo y observamos la actividad ortodrómica y antidrómica producidas por la estimulación de la CP y Cl.

La actividad ortodrómica y la antidrómica se clasificaron de acuerdo con los siguientes criterios. La actividad ortodrómica se presentaba con latencias variables (10 a 30 mseg). La actividad antidrómica se presentó con una latencia de fija, siguió los trenes de estímulos de alta frecuencia (mayores de 200 Hz) y los potenciales de acción espontáneos hicieron colisión con las espigas antidrómicas. Al igual que en las otras series experimentales, los sitios de registro se marcaron mediante la inyección iontoforética de azul de pontamina y los lugares de estimulación al pasar DC.

Los animales se sacrificaron de la manera descrita anteriormente y el control histológico de las trayectorias de registro y del sitio de estimulación se llevó a cabo como en los experimentos anteriores. Las trayectorias de los electrodos se reconstruyeron usando las referencias de los micromanipuladores.

### 2.2. Estudio anatómico.

Inyectamos peroxidasa de rábano unida a germen de trigo (HRP-WGA) en la corteza en cinco ratas (AP 9.0, L 1.0 H 1-1.5) y en el núcleo central lateral del tálamo de cuatro animales (AP 5.0, L 1.25, H 5.5).



Las ratas se anestesiaron con pentobarbital (40 mg/Kg i.p.). Se inyectaron pequeños volúmenes de de HRP-WGA (0.01 a 0.03  $\mu$ l) al 20 % diluida en agua destilada, se empleó una micropipeta de vidrio con una punta de 30 a 40  $\mu$ m de diámetro acoplada a una jeringa Hamilton de 1  $\mu$ l llenas de glicerina.

Después de 48 hr los animales se anestesiaron, se sacrificaron y se perfundieron por vía intracardiaca con una solución Ringer para lavar el tejido, se hizo pasar también otra solución de fijación (paraformaldehído 4%, glutaraldehído 2% en amortiguador de fosfatos salinos 0.1M) y se conservaron en solución de sacarosa al 20%. Los cerebros se extrajeron, se dejaron en el líquido de fijación durante 6 horas y se transfirieron a una solución amortiguadora de fosfatos con sacarosa al 20% durante 8 hr. Los cerebros se cortaron por la técnica histológica de congelación en secciones de 40  $\mu$ m, se hicieron cortes seriados de las regiones de interés y se trataron con la reacción de tetrametilbencidina para revelar los sitios de inyección y el transporte de la HRP-WGA de acuerdo a la técnica de Mesulam (94). Se hicieron cortes mesencefálicos y pontinos, se montaron y contratiñeron con safranina, posteriormente se examinaron en un microscopio de luz. Lo que nos permitió identificar el transporte retrógrado de la enzima en los somas neuronales y el transporte anterógrado en las trayectorias que siguen los axones. Se tomaron microfotografías de las regiones en donde se encontraron neuronas marcadas por la enzima.

## RESULTADOS

### 2.1. Estudios electrofisiológicos.

#### 2.1.1. Respuestas corticales y talámicas a la estimulación del RD y la estimulación nociceptiva.

En esta serie experimental estudiamos sesenta y dos neuronas localizadas en la CP y noventa y tres en el Cl. Cuarenta y cuatro neuronas corticales sólo respondieron a la estimulación del RD, diez y ocho a la estimulación del RD y la nociceptiva (50 °C). En el Cl, cuarenta y seis presentaron respuestas a la estimulación de RD, cuarenta respondieron a ambos tipos de estimulación y siete sólo a la nociceptiva (Cuadro I).

CUADRO I. Respuestas de las neuronas corticales y talámicas

Region	Tipos de respuestas			Total
	RD	H <sub>2</sub> O 50°C	Convergentes	
CP	44	-	18	62
Cl	46	7	40	93

La estimulación de RD produjo el aumento o la disminución de la frecuencia de descarga de las células de ambas regiones. Sólo las células que incrementaron su frecuencia de descarga por la estimulación del RD, también respondieron a la estimulación nociceptiva, este tipo de células se denominaron células con respuestas convergentes.

La actividad espontánea del Cl fue de baja frecuencia (1-5 Hz), la aplicación de cualquiera de los dos tipos de estímulos incrementó su actividad, la duración de la respuesta fue directamente proporcional a la duración del estímulo. Lo anterior se puede observar en la Fig. 2.1, que muestra una neurona del Cl que responde a la estimulación nociceptiva (Fig. 2.1A) y a la estimulación de RD (Fig. 2.1B, C), cuando el estímulo fue constante, la duración de las respuestas fue

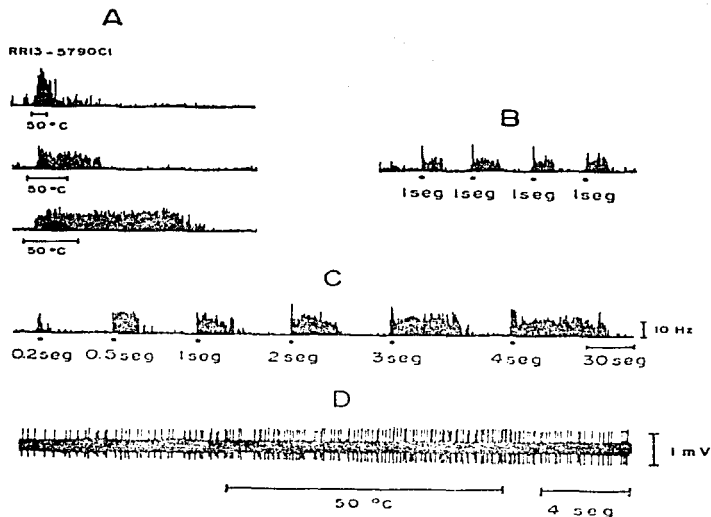


Fig.2.1 Respuestas convergentes provocadas por la estimulación eléctrica del rafo dorsal (RD) y por la nociceptiva (50°C). A: muestra las diferencias en la duración de las respuestas a la estimulación 50°C. B: respuestas con la misma duración a la estimulación del RD (1seg). C: Variaciones de la duración de las respuestas de la neurona del CI durante la estimulación del RD, se puede ver el incremento de la respuesta a los dos tipos de estímulos. D: registro de los potenciales de acción de otra neurona del CI durante la aplicación de estímulos de 50°C. Las barras horizontales y los puntos indican la duración del estímulo de 50°C, del RD y la calibración del tiempo.

similar (Fig. 2.1C), asimismo, la duración de las respuestas dependió de la duración del estímulo (Fig. 2A y C).

Las neuronas de la CP también presentaron respuestas convergentes (Fig. 2.2) provocadas por la estimulación de RD y la nociceptiva. En

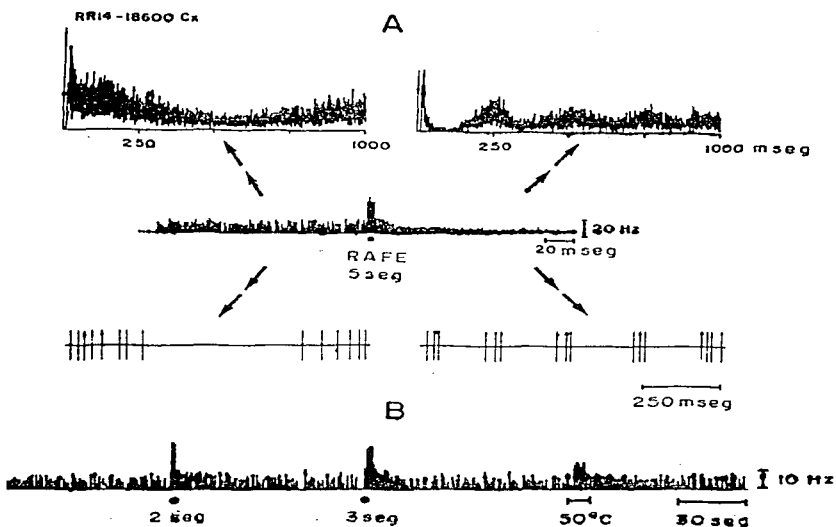


Fig. 2.2. Respuestas de una neurona de la CP a la estimulación del RD y la 50°C. En A, la parte superior muestra el histograma de autocorrelación antes (a la izquierda) y después (a la derecha) de la estimulación del RD. En la parte del medio se encuentra el histograma de frecuencia antes y después de la estimulación del RD, en este histograma se emplea un bin por 1seg. En la parte inferior, se observa el patrón de descarga espontánea a la izquierda y después de la estimulación de RD a la derecha. En B, la misma célula responde a la estimulación del RD y a la de 50°C. Nótese la frecuencia rítmica de 5 ciclos por seg producida por la estimulación de RD (en la parte superior derecha de la figura). Los números, barras y puntos por debajo de los registros indican la duración del estímulo y la calibración.

algunas células corticales, la estimulación del RD modificó su patrón de descarga al generar actividad rítmica (Fig. 2.2A); al igual que las

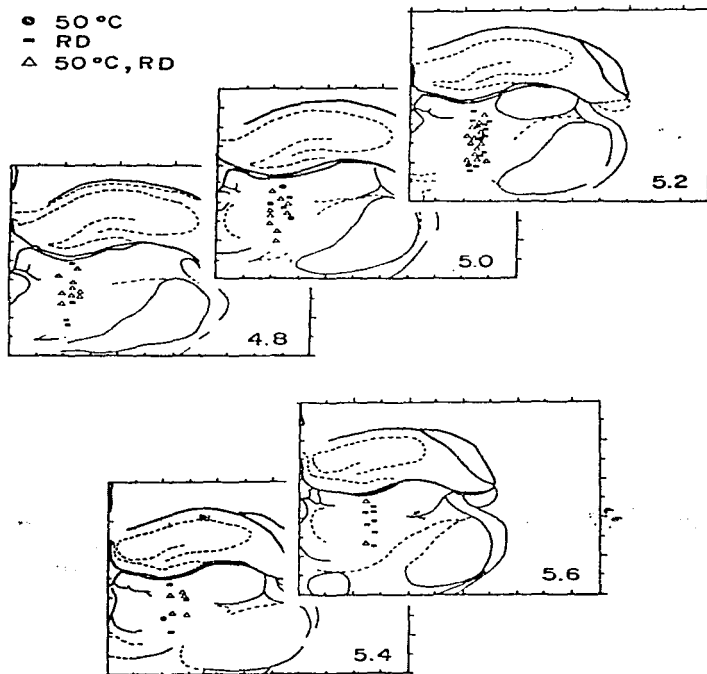


Fig.2.3. Localización de las neuronas del C1. Las células del C1 se clasificaron por el tipo respuestas que presentaron a la estimulación del RD, 50°C y a los dos estímulos. Los esquemas se tomaron de la referencia 10.

talámicas, la duración de las respuestas corticales tuvo una relación directa con la duración de los estímulos (Fig. 2.2B).

La localización de las células talámicas convergentes registradas se ilustra en la Fig. 2.3, la mayoría se situaron entre AP 4.8 y AP 5.2. Las neuronas que sólo respondieron al RD carecen de una distribución particular. La Fig. 2.4A, ilustra la localización de las neuronas corticales convergentes, éstas se concentraron en mayor cantidad en las

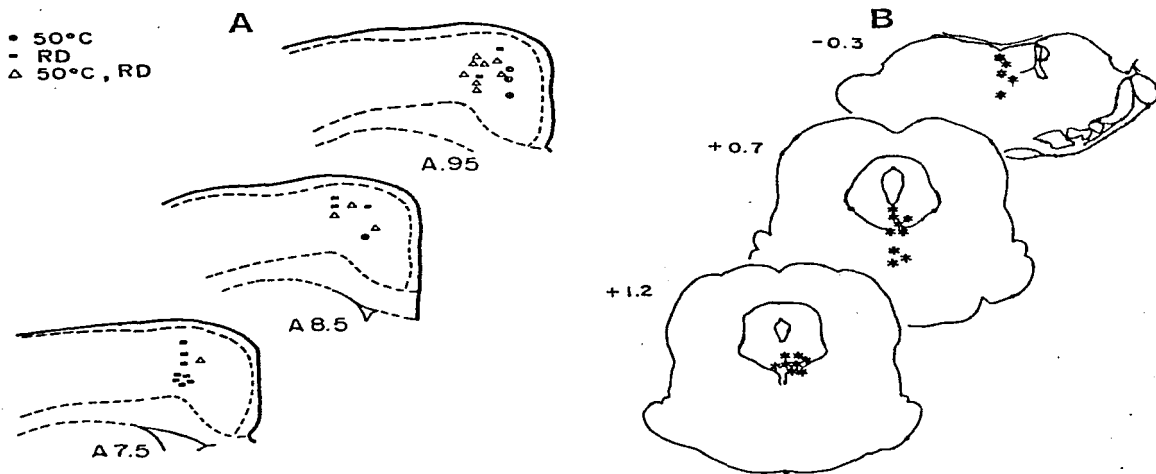


Fig.2.4. A, Ilustra la localización de las neuronas corticales que respondieron a la estimulación del RD y la de 50°C. La mayor cantidad de neuronas se localizaron en el plano A9.5. En B, los puntos indican los sitios de estimulación en el mesencéfalo. Los esquemas de A se tomaron de la ref.10 y los de B de la ref. 101.

regiones más rostrales. La Fig. 2.4B muestra la ubicación de los sitios de estimulación en el mesencéfalo.

En resumen la estimulación eléctrica del RD y la estimulación nociceptiva producen respuestas convergentes en las neuronas del CI y de la CP.

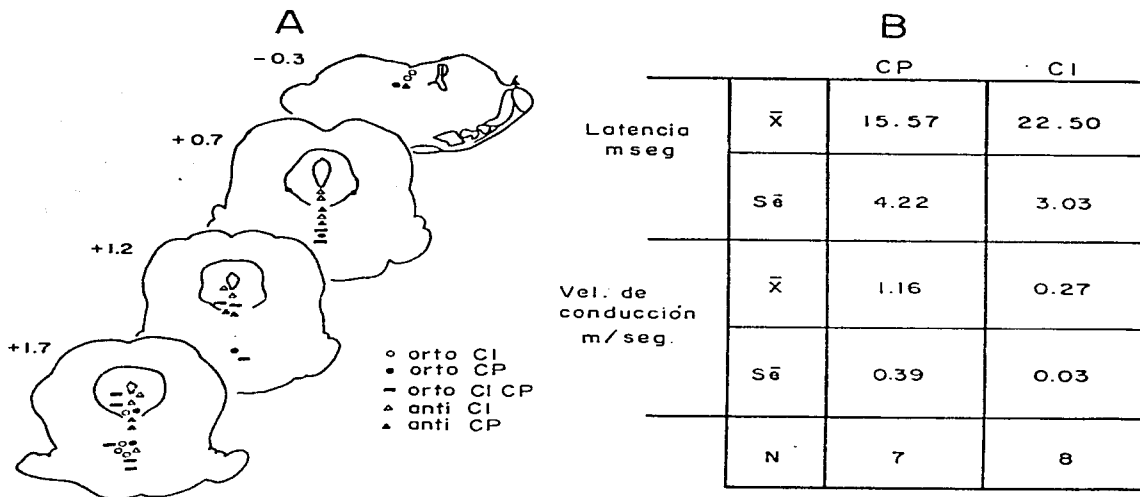


Fig.2.5. En A, la localización de las células mesencefálicas que respondieron a la estimulación de la CP y CI. Las respuestas se clasificaron en ortodrómicas (orto) y antidrómicas (anti). No se encontraron respuestas anti por la estimulación de las dos regiones. Los esquemas se tomaron de la ref. 101. En B, se muestran las latencias y las velocidades de conducción de las células mesencefálicas que presentaron actividad anti por la estimulación de la CP y del CI. No se hallaron diferencias significativas en las latencias, en cambio, sí se encontraron diferencias significativas de  $p < 0.03$  ("t" de Student) en las velocidades de conducción.  $\bar{x}$ , media, S $\bar{e}$ , error estándar.

2. 1. 2. Respuestas mesencefálicas a la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal y del núcleo central lateral.

Es esta serie experimental se estudió la actividad ortodrómica y antidrómica registradas en el mesencéfalo, que se provocaron al estimular la CP y el Cl. Se registraron ciento veintiocho neuronas mesencefálicas, se observó la actividad ortodrómica y antidrómica en treinta y seis, su localización se muestra en la Fig. 2.5A.

La estimulación de la corteza provocó actividad ortodrómica en cinco neuronas mesencefálicas con una velocidad de conducción de  $0.77 \pm 0.09$  m/seg. La estimulación del Cl también produjo actividad ortodrómica en seis células mesencefálicas, cuya velocidad de conducción fue de  $0.66 \pm 0.11$  m/seg. Se registraron diez neuronas que presentaron actividad antidrómica al estimular las dos regiones.

La actividad antidrómica se registró sólo cuando se estimuló la corteza (n=7) o el Cl (n=8), su velocidad de conducción fue de 1.16 m/seg para la CP y para la estimulación del Cl fue de 0.27 m/seg. Estos datos se resumen en la Fig. 2.5B. Se observaron diferencias significativas ("t" de Student) en la velocidad de conducción ( $p < 0.03$ ). Para determinar la velocidad de conducción se calcularon las distancias entre el sitio de estimulación y la CP y entre dicho sitio y el Cl, éstas fueron de 10 mm y de 5.5 mm respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en las latencias de aparición de las espigas antidrómicas al compararlas con las provocadas por la estimulación de la CP y del Cl.

Las células que presentaron actividad ortodrómica y antidrómica provocadas por la estimulación de la CP y Cl se localizaron en los



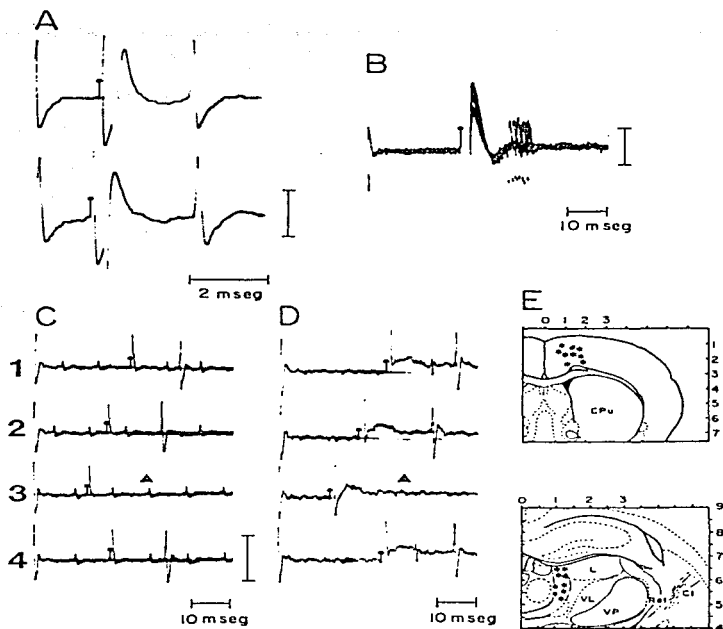


Fig.2.6. Ilustra la actividad ortodrómica y antidrómica en el RD. En A. se observa que no hay colisión de las espigas antidrómicas con los potenciales espontáneos. En B. pueden verse los trazos superpuestos y se hace evidente la variación de la latencia. C y D ejemplifican la activación antidrómica del RD por la estimulación cortical (C) y del Cl (D). El primero, segundo y cuarto trazos muestran la actividad antidrómica, en el tercero, se observa la colisión de la espiga antidrómica con los potenciales espontáneos (que disparan el barrido). El triángulo indica el sitio de colisión de los respuestas antidrómicas con la espiga espontánea. En E: lo esquemas ilustran los sitios de estimulación cortical y talámico. (†) artefacto del estímulo. (x) sitios de estimulación. Barras verticales = 1 mV.

núcleos del RD y el RM (Fig. 2.5A).

En la Fig. 2.6A y B se ilustra dos ejemplo de actividad ortodrómica, se observa la variación de la latencia. En la Fig. 2.6C y D se pueden ver dos ejemplos de la colisión la actividad antidrómica con los potenciales de acción espontáneos de las células. En la Fig. 2.6E se señalan los sitios de estimulación.

Estos experimentos mostraron la existencia de vías directas del RD-RM al Cl y a la CP con diferentes velocidades de conducción. En estos experimentos no se pudo mostrar que una misma neurona del RD o RM enviara proyecciones a la CP y al Cl, mediante la prueba de colisión recíproca.

## 2.2. Estudio anatómico.

En este estudio se utilizó la enzima peroxidasa de rábano unida a una lectina de germen de trigo (HRP-WGA), que permite marcar las conexiones entre dos estructuras. Esta enzima es captada por las terminaciones axónicas y se transporta retrógrada y anterógradamente. Se efectuaron inyecciones de HRP-WGA en la corteza y en el Cl, precisamente, en las mismas áreas donde se localizan las neuronas que respondieron a la estimulación del RD y a la nociceptiva. El transporte retrógrado de la HRP-WGA se observó como granulaciones intracitoplasmáticas, a diferencia del transporte anterógrado que se distinguió por el aspecto puntiforme de la reacción.

Las inyecciones de HRP-WGA efectuadas en la corteza marcaron retrógradamente el citoplasma de las neuronas de los núcleos del RD, RM, rafe caudal linear, formación reticular adyacente, locus ceruleus (LC) y la corteza contralateral, con predominio ipsilateral al sitio de la inyección. En la corteza contralateral se observaron ambos tipos de

tipos transporte. La Fig. 2.7 ilustra el transporte retrógrado de la HRP-WGA al RD y LC.

Las inyecciones de HRP-WGA que realizamos en el Cl (Fig. 2.8), mostraron el transporte retrógrado de la enzima a las neuronas de varios núcleos del tallo cerebral ipsilaterales a la inyección, entre

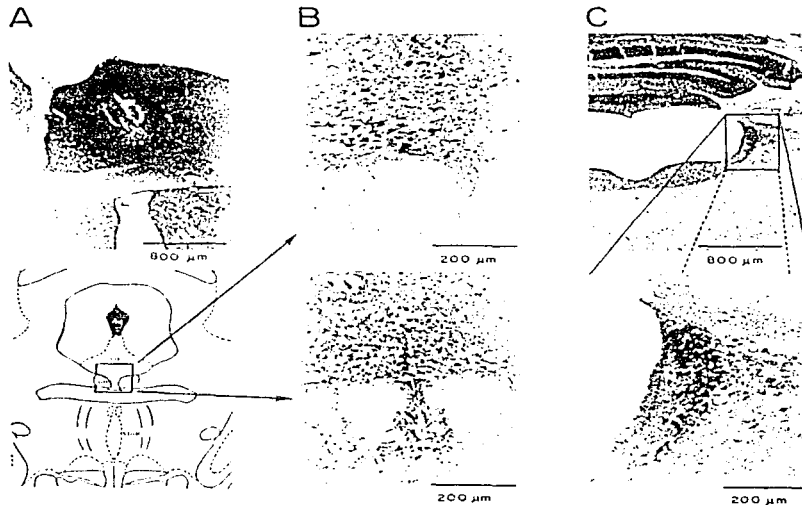


Fig.2.7. Muestra el sitio de inyección de HRP-WGA en la CP y las regiones con transporte retrógrado. A, en la parte superior muestra el sitio de inyección cortical y el esquema de la parte inferior señala los núcleos RD y rafe mediano (RM) con células marcadas y se ilustran en B. En C, se pueden ver las células del locus coeruleus (LC) marcadas con transporte retrógrado.

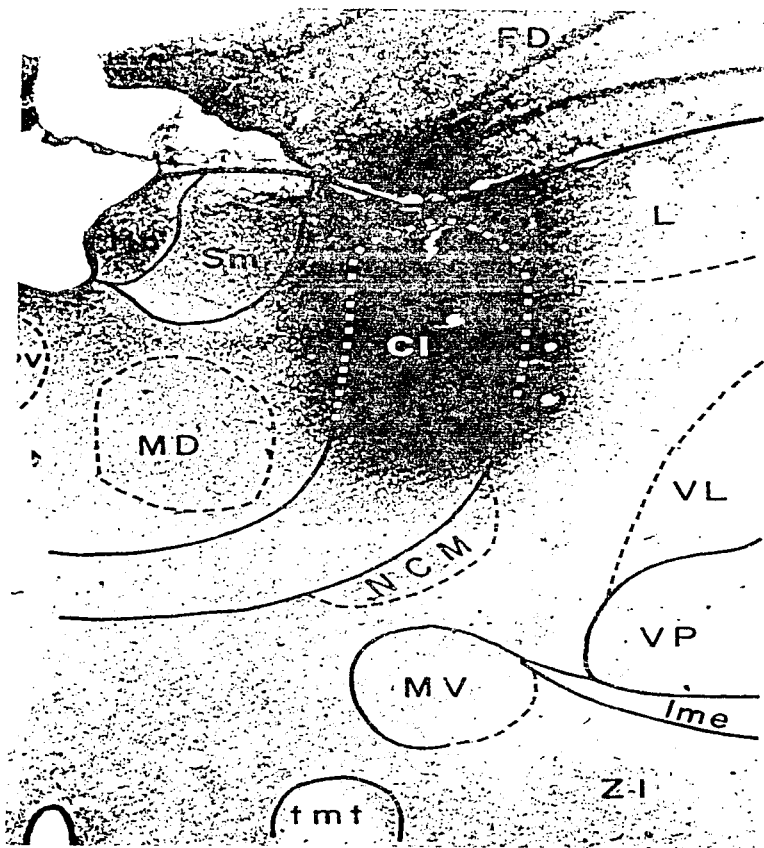


Fig.2.8. Indica la inyección de HRP-WGA en el Cl.

los que encuentran el RD, SGP, núcleo laterodorsal del tegmento, RM y LC. También se observó el depósito puntiforme de la enzima característico del transporte anterógrado en el RD, RM y en los núcleos de la sustancia gris central pontina (Fig. 2.9).

Estos experimentos permitieron mostrar que el RD, RM, y el LC tienen conexiones con la CP y el núcleo Cl.

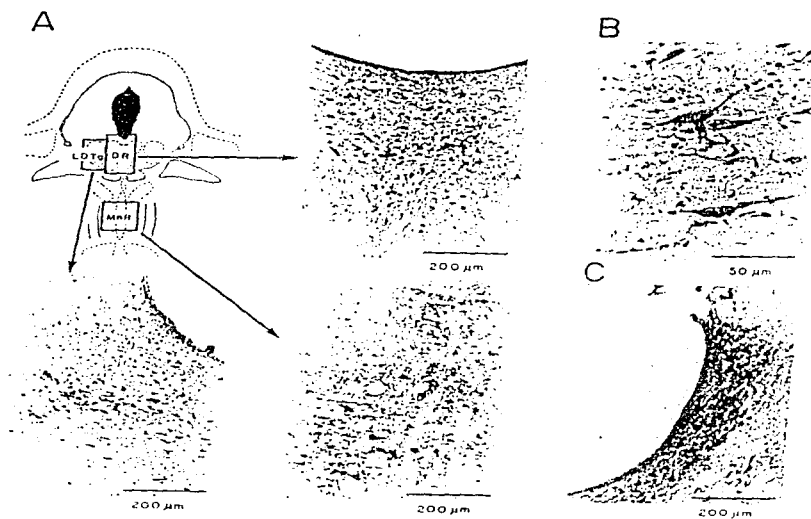


Fig.2.9. Las fotomicrografías muestran las regiones marcadas por la inyección de HRP-WGA en el Cl. En A, la parte superior del lado izquierdo es un esquema de los núcleos del tallo cerebral (RD, RM y LDTg) con células marcadas con el transporte retrógrado de HRP-WGA. En B, se observa un acercamiento de una neurona con los depósitos de la reacción de HRP-WGA en el citoplasma. En C, se pueden ver las neuronas del LC con transporte retrógrado de la enzima.

## DISCUSION

Los principales hallazgos de este estudio fueron los siguientes:

1) las células de la CP y Cl respondieron a la estimulación del RD y a la nociceptiva; 2) la duración de sus respuestas tuvo una relación directa con la duración del estímulo; 3) la estimulación de la CP y del Cl provocaron respuestas antidrómicas en el RD y 4) las inyecciones de HRP-WGA en la CP y Cl marcaron con transporte retrógrado neuronas del RD, RM y LC.

Diversos autores han descrito que el tálamo medial responde a la estimulación nociceptiva (4, 57). Recientemente, Peschansky y col. (102) mostraron que la parte posterior de los intralaminares, en el complejo centromediano-parafascicular y Cl se activaron por la aplicación de estímulos inocuos y nociceptivos. Estos autores observaron un aumento o una disminución de la actividad en las neuronas que respondieron al dolor, en cambio la estimulación táctil sólo provocó el incremento de la frecuencia de descarga. En un trabajo nuestro (38), observamos en el Cl respuestas a los estímulos inocuos y nociceptivos, nos llama la atención que la estimulación táctil sólo incrementó la actividad y no la disminuyó, este hallazgo lo confirmamos, pero no observamos la disminución de la actividad del Cl provocada por la estimulación nociceptiva. Esta discrepancia entre los resultados de Peschanski y col. (102) y los nuestros, se puede explicar por las diferencias en la profundidad y en el tipo de anestésico empleado.

Está bien documentada la participación de la corteza cerebral en la nocicepción (ver referencias de la Introducción), solamente en un trabajo se han registrado las respuestas unitarias provocadas por

estímulos dolorosos (38), nuestros resultados confirmaron este hallazgo. Por su parte otros autores han mostrado que la estimulación eléctrica de la CP reduce significativamente las respuestas algésicas registradas en el mesencéfalo y tálamo medio (14, 61). Estos autores propusieron una vía ascendente de modulación del dolor y nuestros resultados sugieren la participación de un control cortical sobre la percepción de esta modalidad sensorial.

La estimulación del RD provocó la actividad rítmica en las neuronas de la CP, semejante a la actividad rítmica descrita por Emmers y col. (48, 49) en el núcleo ventral posterior del tálamo y en la corteza SI-SII. Estos autores concluyeron que la ritmicidad requiere de la sumación de eventos postsinápticos a través de circuitos de realimentación. Uno de estos circuitos lo forman las proyecciones del Cl y otro las de la SGP (48). Ambas estructuras también pueden proporcionar información a la CP, es decir, en ellas se pueden originar ritmos y propagarse a la corteza. La actividad rítmica es frecuente en el Cl y CP (44, 118), también puede desencadenarse por la estimulación del núcleo caudado y la sustancia negra (36, 50).

Llama la atención las respuestas convergentes registradas en las células del Cl y la CP, este tipo de respuestas llevan a pensar en la participación de estas neuronas en la transmisión del dolor y posiblemente en la supresión del mismo. En esta dirección, se describió una vía ascendente serotoninérgica originada en el RD, que modula las respuestas algésicas en el núcleo parafascicular del tálamo de la rata (12, 13, 100). Además, se ha visto que la estimulación eléctrica del Pf y del tálamo medial provocan analgesia (39, 111, 116, 120).

Es conocido que las neuronas del Cl carecen de organización

somatotópica y tienen respuestas heterosensoriales. Es probable que la información somestésica periférica llegue a los núcleos intralaminares con alguna especificidad (3,4). Nuestros resultados los explicamos de esta forma, la información eferente del RD puede configurar la probabilidad de respuesta ante una situación potencialmente dañina. Sanders y col. (113) observaron en el mesencéfalo respuestas complejas provocadas por los estímulos nociceptivos, unas neuronas incrementaron (E) y otras mostraron una disminución (I) de la frecuencia de descarga. Los autores propusieron que los estímulos nociceptivos inhiben a las células que mantienen una inhibición tónica (I) sobre las neuronas que responden (E) al dolor, activándolas de esta manera.

En esta dirección, nuestros resultados mostraron que la estimulación del RD-RM y la estimulación nociceptiva activaron a la CP y al Cl, probablemente esta activación sea necesaria para disparar los mecanismos ascendentes de analgesia. En concordancia con lo anterior, Hardy y Haigler (61), recientemente reportaron que la estimulación eléctrica de la CP disminuyó las respuestas neurales y conductuales al dolor, los autores propusieron que las dos regiones participan en la analgesia.

El registro de la actividad antidrómica en el RD producida por la estimulación de la CP y Cl, nos mostró la existencia de vías ascendentes DR-CP y RD-Cl diferentes; ya que las latencias de las respuestas antidrómicas no presentaron diferencias significativas. En, en cambio, sí se encontraron en las velocidades de conducción de dichas vías. Esto sugiere, que la información potencialmente peligrosa que sale del RD y estructuras adyacentes puede llegar simultáneamente a las células blanco de la CP y del Cl, independientemente de la distancia que



recorra la información. Se ha involucrado a la CP en los mecanismos de la atención selectiva de los estímulos novedosos; ya que la lesión de la región medial de la CP produce un déficit de la atención (53). Asimismo, se ha propuesto que la atención selectiva produce analgesia (17). Por lo anterior, resulta muy probable que las vías ascendentes estén asociadas con la analgesia.

El fascículo paleoespinalámico descrito por Mehler (91) transmite la información nociceptiva a los núcleos intralaminares del tálamo y a diversas áreas corticales. Recientemente, se reportó que las lesiones bilaterales de núcleo parafascicular del tálamo y de la corteza fronto-parietal disminuyen la autotomía o automutilación que se observa en las ratas, este signo probablemente sea una expresión del dolor crónico en el síndrome de desaferentación (85, 98), lo anterior sugiere que estas estructuras participan en el dolor crónico y por lo tanto, su lesión provoca analgesia.

Las conexiones directas entre la CP y los núcleos mediales del tálamo están bien establecidas (4, 21, 68, 75, 115), las respuestas talámicas provocadas por la estimulación nociceptiva concuerdan con los reportes de otros autores (3, 7, 33, 47, 48).

Las inyecciones de HRP-WGA en la CP y el C1 demostraron las eferencias de los núcleos RD, RM y LC a la CP y al C1. Las proyecciones ascendentes del rafe y LC al tálamo y a la corteza se describieron inicialmente mediante técnicas inmunohistoquímicas (11, 43, 54, 84, 122, 123). Es clara la existencia de fibras serotoninérgicas en los núcleos talámicos, predominantemente en el tálamo dorsal y núcleos intralaminares y periventriculares (39, 104); así como, la distribución laminar de las terminaciones serotoninérgicas en la corteza (76). Las

proyecciones serotoninérgicas y noradrenérgicas ascienden por el fascículo medial del cerebro anterior para innervar las estructuras cerebrales (84, 122).

Los dos sistemas, serotoninérgico y noradrenérgico originados en el RD y LC respectivamente, se han involucrado en la analgesia (1, 2, 84, 114). La atención se ha centrado en la participación de las proyecciones descendentes serotoninérgicas y noradrenérgicas en los mecanismo de control del dolor en la médula espinal y en el núcleo principal del trigemino (77, 88, 89, 90, 127). Aunque las vías ascendentes han recibido menos atención, recientemente se ha propuesto la existencia de un sistema ascendente de control del dolor que involucra al RD y núcleos talámicos (13, 14).

Es importante resaltar que el RD y el LC también se han relacionado con diversas funciones además de la analgesia. El RD y LC participan en los mecanismos del sueño de ondas lentas y en el sueño paradójico (72), se ha medido la liberación de serotonina durante ambos tipos de sueño y ésta es mayor que durante la vigilia, se ha propuesto que se trata de liberación dendrítica (34). Es posible que el circuito formado por el CI, la CP, el RD y el LC participen en la disminución de las respuestas al dolor y es más, pudieran estar relacionados con un sistema modulador del dolor.

### C A P I T U L O    I I I

#### EFFECTOS DE LA DEPRESION CORTICAL PROPAGANTE SOBRE LAS RESPUESTAS SENSORIALES REGISTRADAS EN LA MEDULA ESPINAL Y TALAMO DE LA RATA.

##### INTRODUCCION

En los Capítulos I y II, se mostró que la supresión transitoria y reversible de la corteza prefrontal (CP), mediante la depresión propagante de Leão (DCP) (78, 79), pone de manifiesto un control cortical tónico facilitador sobre el nucleo central lateral del tálamo (Cl), tanto en la actividad espontánea como en la provocada por los estímulos nociceptivos (37, 38).

Otros trabajos han hecho evidente que la corteza somatosensorial tiene una influencia sobre la transmisión sensorial en los primeros relevos de la vía. Es así como Giuffrida y col. (56), observaron una influencia fásica de corta duración y otra tónica de larga duración sobre la actividad registrada en los núcleos de las columnas dorsales. Por su parte, Rampin y Morain (107) publicaron que el bloqueo de la misma región cortical, por medio de la DCP, no modificó la actividad registrada en las astas dorsales de la médula cervical de ratas íntegras. En cambio, se manifiesto un control cortical facilitador tónico en las células del asta posterior en la médula cervical, en las ratas que se les seccionó el plexo braquial, este método se ha empleado para producir un modelo experimental de dolor crónico por deafferentación en la rata.

Con estos antecedentes se decidió estudiar la posibilidad de que DCP afecte el procesamiento sensorial que se realiza en los primeros relevos de las vías somatosensoriales, lo que pudiera provocar la

supresión de la actividad espontánea y el bloque de las respuestas algésicas registradas en el Cl. Para tal fin, se analizaron los efectos del bloqueo cortical sobre la actividad de las células de la médula espinal.

#### MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron treinta y tres ratas Wistar machos con un peso de 250 a 310 g, anestesiadas con uretano (1500-2000 mg/kg i.p.). Durante todo el experimento se registró la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal se mantuvo estable como en los experimentos del Capítulo I. Los animales se colocaron en un aparato estereotáxico de acuerdo con las coordenadas anteroposteriores de Albe-Fessard y col. (10) y se realizaron tres trepanos, uno para el registro de la DC en la CP, el segundo para registrar la actividad unitaria del tálamo y el tercero para producir la DCP.

Los animales se montaron en un sistema de contención vertebral con el fin de registrar la actividad unitaria de manera estable y duradera en la médula espinal. Se practicó una laminectomía entre los segmentos L4 y L6 y se realizó un trépano sobre la superficie dorsal vertebral (L4) sin remover las meninges. Los tejidos blandos se cubrieron con aceite mineral para evitar la deshidratación.

Se registró simultáneamente la DC de la corteza; así como la actividad unitaria del tálamo y la ME mediante tres canales de amplificación separados siguiendo el mismo procedimiento descrito en el Capítulo I. En el tálamo y la ME se registraron las respuestas neuronales a los estímulos somáticos naturales provocados mediante un pincel, la presión superficial y profunda y la nociceptiva, al sumergir

la cola del animal en agua caliente a 50°C (H<sub>2</sub>O 50°C) durante 20 a 50 seg. Los estímulos se aplicaron por lo menos cada 15 min con el fin de evitar la sensibilización de los receptores.

Uno de los microelectrodos se colocó en la CP, el segundo en los núcleos central lateral (CL) o lateral (LD) del tálamo y con el tercero se registró la actividad en las distintas láminas de Rexed (108). Se estudiaron los efectos de la DCP sobre la actividad espontánea y la provocada por la estimulación somática. Los intervalos de aplicación del KCl fueron de por lo menos de 20 min, para evitar efectos acumulativos del KCl o la presentación DCP repetidas de manera espontánea. Al término del experimento se marcaron los sitios de registro, se perfundieron los animales y se procesaron los tejidos siguiendo los procedimientos descritos en el Capítulo I.

## RESULTADOS

Se analizaron las respuestas de 70 neuronas en la ME y 58 en el tálamo, provocadas por la estimulación somática durante el registro simultáneo de ambas regiones. En la CP se registraron los potenciales de la DC provocados por la aplicación del KCl en la corteza occipital.

### 1. Efectos de la deprivación cortical propagante sobre la médula espinal

Las neuronas registradas en la ME se clasificaron en los siguientes grupos: a) las células registradas en las astas dorsales, unas permanecieron silenciosas y sólo presentaron respuestas al aplicar estímulos inocuos como con: tacto, presión suave y posición de la cola (In); b) otras presentaban o no actividad espontánea, respondieron a los estímulos inocuos (tacto y presión), e incrementaron su frecuencia de descarga al aplicar algún tipo de estimulación nociceptiva: térmica,

presión intensa y punción. Este tipo de respuestas se clasificaron como respuestas polimodales (PM). Por último, c) las neuronas registradas en las astas ventrales que presentaron actividad espontánea constante con una frecuencia de entre 15 a 30 Hz y que respondían o no al movimiento y presión profunda (Mo), estos datos se pueden ver en el Cuadro II.

CUADRO II: TIPOS DE RESPUESTAS DE LAS NEURONAS MEDULARES

RESPUESTAS	No.	%	FRECUENCIA (Hz)	LOCALIZACION
INOCUA	22	38	--	ASTA DORSAL
POLIMODALES	15	26	8 a 10	ASTA DORSAL
MOVIMIENTO	21	36	15 a 40	ASTA VENTRAL
TOTAL	58	100		

La aplicación del KCl en la corteza occipital provocó una onda de despolarización que se propagó con una velocidad constante de  $4.9 \pm 0.5$  mm/min. Los efectos de la despolarización se registraron en 59 neuronas de la médula espinal, en 46 (78%) no se observó ningún efecto; 10 (17%) disminuyeron su frecuencia de disparo y 3 (5%) la incrementaron.

El análisis de los efectos de la DCP sobre las neuronas medulares mostró lo siguiente: se registraron 22 células clasificadas con respuestas a la estimulación inocua, la depresión cortical propagante no provocó ningún efecto en 21 y en una bloqueó su actividad. Las neuronas de este grupo se localizaron en la láminas V, VI y en porción dorsal de la VII. La Fig. 3.1A muestra una neurona registrada en la lámina VI que se activó por la presión y no respondió a la estimulación térmica

dolorosa, obsérvese en la Fig. 3.1 B. que la DCP no suprime las respuestas a la presión.

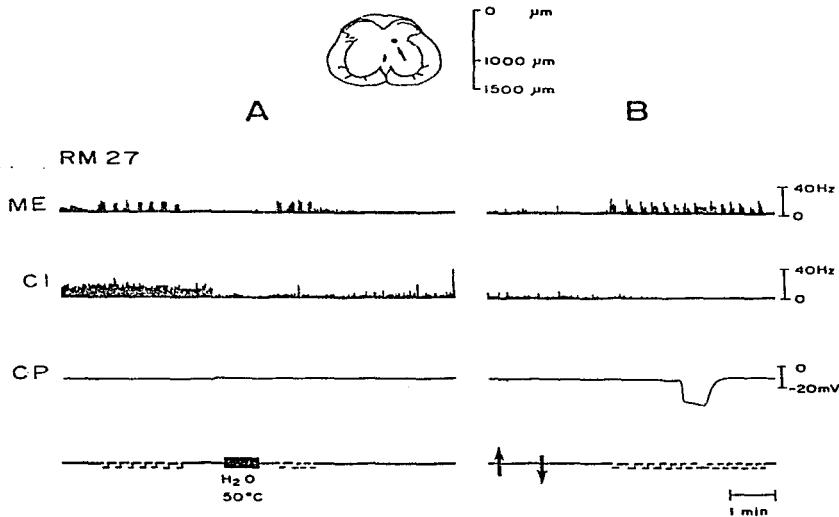


Fig.3.1. Ilustra una neurona medular que presenta actividad provocada inocua (In). El primer trazo (ME) corresponde al histograma de frecuencia de una célula de la médula espinal, el segundo al histograma de frecuencia de una neurona del Cl, el tercero al registro de la DC en CP y el cuarto indica los periodos de estimulación por presión (↑) y agua caliente ( $\text{H}_2\text{O } 50^\circ\text{C}$ ), las flechas señalan la aplicación del KCl en la corteza occipital, las mismas notaciones son válidas para las figuras 3.2 y 3.3. En 3.1A. se observa una neurona (ME) que responde a la presión y no se activa por el  $\text{H}_2\text{O } 50^\circ\text{C}$ , la talámica no responde. En B. se observa que la DCP no modifica las respuestas a la presión de la médula y bloquea la actividad del Cl. En la parte superior el esquema señala la localización de la neurona registrada.

Veintidos neuronas se clasificaron con respuestas al movimiento, en quince la DCP no produjo cambios significativos en la actividad de estas células, seis disminuyeron su actividad y en dos se incrementó. Las que presentaron alguna modificación se localizaron fundamentalmente en las láminas VII (porción ventral), VIII y IX del asta ventral. En la Fig. 3.2 A, se observa la reducción de la actividad espontánea de la médula provocado por la DCP. En la Fig. 3.2 B se no se observa ninguna

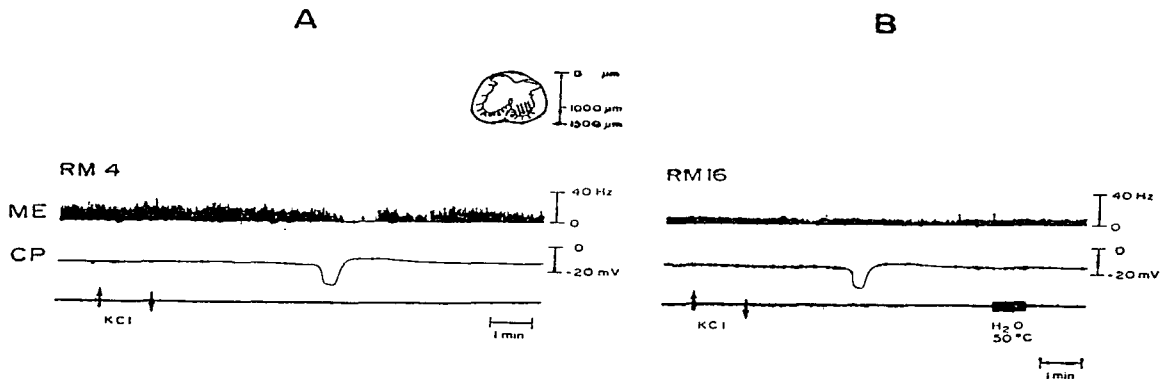


Fig. 3.2. Muestra los histogramas de frecuencia de dos neuronas que presentan actividad espontánea y responde a la presión profunda o al movimiento (MO). En A, se muestra el histograma de frecuencia de una neurona medular, cuya actividad espontánea se bloquea durante la DCP. Cabe señalar que el área de control está en una región más anterior de donde se encuentra el electrodo de registro de la CP. En B, la otra neurona medular no se modifica por la DCP y tampoco responde al H<sub>2</sub>O 30°C. En el esquema se indica la zona en donde se registraron estas neuronas de acuerdo con las lecturas de profundidad de los micromanipuladores.



modificación de la actividad neural registrada.

Se registraron quince neuronas con respuestas polimodales y se observaron los efectos de la DCP sobre éstas. En once neuronas registradas no se observó ningún efecto, una aumentó y tres disminuyeron su frecuencia de disparo. Estas células se localizaron en las láminas V, VI y VII de la médula espinal. La Fig.3.3 muestra el trazo de una neurona con respuestas a la presión y al agua caliente, la aplicación de

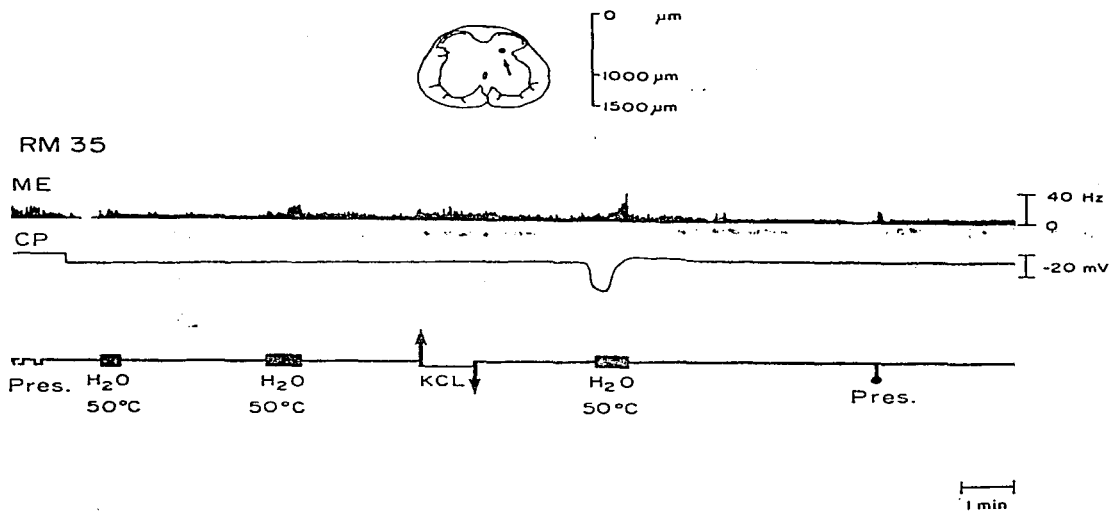


Fig. 3.3 Muestra las respuestas polimodales CPMD de una neurona medular a la presión y al H<sub>2</sub>O 50°C. La DCP no bloquea las respuestas al H<sub>2</sub>O 50°C. En el esquema se observa que la neurona se localiza en la lámina V.

KCl no suprime la respuesta al dolor. La Fig.3.4 ejemplifica el registro simultáneo de las tres regiones, los dos histogramas de frecuencia corresponden a una neurona medular localizada en la lámina V y a una talámica que respondieron al calor. La DCP no modificó la actividad de la ME, en cambio bloqueó tanto la actividad espontánea como las respuestas de la talámica.

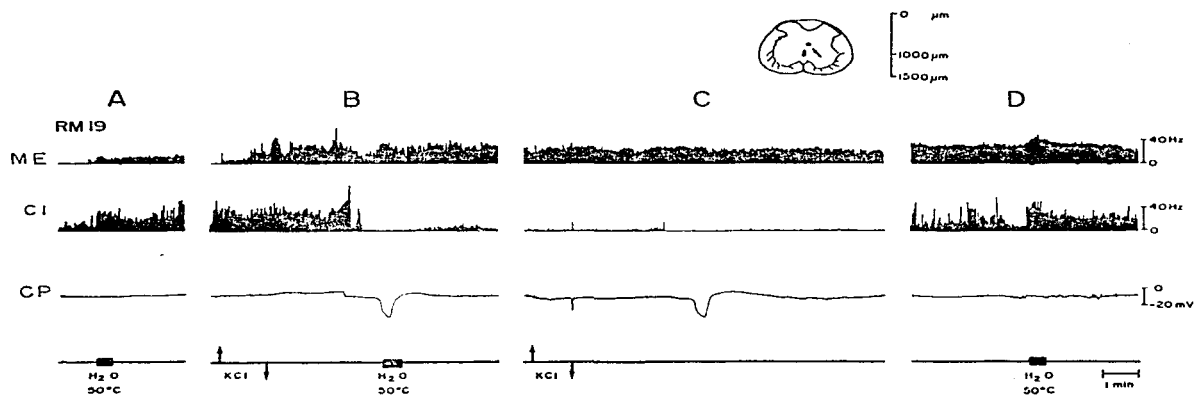


Fig.3.4. Respuestas de la ME y Cl provocadas por la estimulación con  $H_2O$   $50^{\circ}C$  y los efectos de la DCP. El esquema ilustra la localización en la lámina VI de la ME. En A; se muestran las respuestas de las dos células a la estimulación con  $H_2O$   $50^{\circ}C$ . En B, la DCP no modifica la respuesta en la ME y bloquea la del Cl. En C, se observa que la DCP tampoco modifica la actividad espontánea de la ME y se bloquea nuevamente la del Cl. En D, se recuperan las respuesta de ambas neuronas al  $H_2O$   $50^{\circ}C$ . Entre cada ensayo existe un intervalo de 15 min.

Se observó que la DCP no modificó las respuestas de la mayor parte de las células medulares registradas; aunque, las que presentaron algún cambio se localizaron en las lámina VI, VII (porción ventral), VIII y IX del asta ventral (ver Cuadro III).

CUADRO III. EFECTOS DE LA DCP SOBRE LAS NEURONAS MEDULARES

	Disminución	Aumento	Localización
In	1	--	V, VI y VII
PM	3	1	V, VI y VII
Mo	6	2	VII, VIII y IX

El análisis realizado con los histogramas de autocorrelación hizo evidente la existencia de actividad rítmica espontánea en 17 neuronas medulares; seis presentaron una frecuencia menor de 10 Hz, seis de entre 11 y 20 Hz y cinco mayor de 21 Hz. Se observaron dos hechos, el primero, la estimulación nociceptiva térmica desorganizó la actividad rítmica espontánea de algunas células y en el segundo, la DCP acentuó los ritmos existentes e impidió que la estimulación nociceptiva los desorganizara, los histogramas se ilustran en la Fig. 3.5.

## 2. Efectos de la depresión cortical propagante en el núcleo central lateral del tálamo.

En las neuronas talámicas se registró la actividad espontánea y algunas presentaron respuestas polimodales. Se identificaron dos grupos, en uno la frecuencia de descarga fue de entre 0.5 y 5 Hz con períodos prolongados de silencio, el otro grupo presentó frecuencias de

descarga de entre 6 y 25 Hz, los datos se resumen en el Cuadro IV.

Se observaron los efectos de la DCP en 47 neuronas talámicas; en 42 (89%) la DCP bloqueó la actividad y en 5 (11%) no observaron ningún efecto. Las células registradas se localizaron predominantemente en el Cl, así como en los núcleos medial dorsal, ventral lateral, lateral y en la habénula lateral.

CUADRO IV. TIPOS DE RESPUESTAS DE LAS NEURONAS TALAMICAS

RESPUESTAS	No.	%	FRECUENCIAS (Hz)
SIN CAMPO SENSORIAL	17	28	6 A 25
POLIMODALES	41	72	0.5 a 5
TOTAL	58	100	

Por último, el análisis histológico permitió elaborar los esquemas de la localización de los sitios de registro en la médula, tálamo y corteza cerebral. Las células registradas en la ME presentaron una agrupación específica: las que respondieron a la estimulación inocua (In) se encontraron en las láminas V y VI. Las neuronas con respuestas polimodales (PM) se encontraron en las láminas IV, V, VI y VIII. Las que tuvieron respuestas al movimiento (Mo) se localizaron en la láminas motoras VII, VIII y IX. Los núcleos talámicos registrados abarcan parte del tálamo medio e intralaminar. La región cortical registrada se localiza en el área de la corteza prefrontal medial (Ver Fig. 3.6).

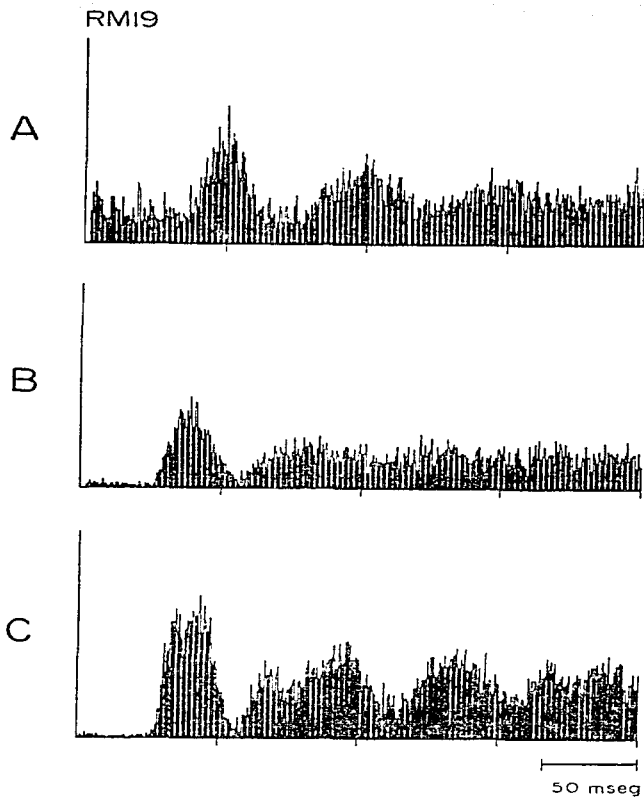


Fig. 3.5. Histogramas de autocorrelación de una neurona medular localizada en la lámina VII. A, corresponde a la actividad espontánea rítmica. B, a la respuesta provocada por el  $H_2O$   $50^{\circ}C$ . C, a los efectos de la DCP en la respuesta al  $H_2O$   $50^{\circ}C$ . Se puede ver que el  $H_2O$   $50^{\circ}C$  desorganiza los ritmos espontáneos (B), reduce la actividad inicial de los primeros 40 ms (B, C). La DCP (C) reorganiza los ritmos e incrementa la frecuencia de descarga de esta célula, independientemente del  $H_2O$   $50^{\circ}C$ .

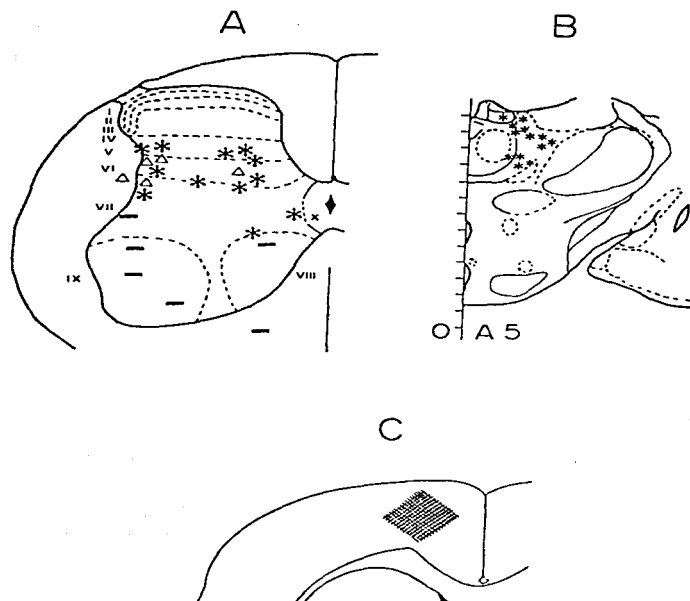


Fig.3.6. Localización de los sitios de registro. En A, se muestra la distribución de las neuronas medulares con respuestas a la estimulación inocua ( $\Delta$ ), polimodal (\*) y al movimiento ( $\blacksquare$ ). En B; se ilustran los sitios de registro en el tálamo, la mayor parte de las neuronas se encontraron en el Cl y el ventral postero-lateral. En C, se señala el Area cortical de registro de la DC.

## DISCUSION

Por medio de la supresión transitoria y reversible de la actividad cortical (30, 78, 79), se analizó el papel de la CP sobre la transmisión de la información aferente procesada en el segmento lumbo-sacro de la ME y en el núcleo Cl del tálamo.

Nuestros resultados sugieren que no hay una influencia de la CP sobre el procesamiento sensorial que se realiza en el asta dorsal, o sea en los primeros relevos medulares; ya que no encontramos modificaciones significativas en la frecuencia de disparo de la mayoría de las neuronas registradas en la ME, sin importar el tipo de información sensorial que procesen. En cambio las células del tálamo se bloquearon con el mismo procedimiento, como se mostró en este trabajo y lo han reportado otros autores (5, 6). La influencia corticofuga evaluada mediante la DCP, se hace evidente en los núcleos subcorticales y supramedulares. En la médula cervical, la DCP pone de manifiesto una influencia cortical discreta en los animales integros (107). Por otra parte, la estimulación eléctrica de los núcleos subcorticales tiene un efecto inhibitor sobre las respuestas primarias de la médula espinal (60).

De acuerdo con el postulado del control central de la información sensorial aferente (64, 65), existe evidencia de una inhibición tónica sobre la entrada de la información aferente (60); más aún, la estimulación de la formación reticular mesencefálica o bulbar, el vermis del cerebelo, la corteza motora precentral y el giro del cíngulo deprimen las respuestas observadas en las columnas dorsales, ventrales y mesencefalo. Recientemente Guiffrida y col. (56) al emplear la DCP

mostraron que la corteza somatosensorial tiene una influencia fásica de corta y otra tónica de larga duración sobre la actividad de núcleos de las columnas dorsales, en la transmisión de la información somática asociada con el movimiento. Rampin y Morain con la misma técnica (107) observaron una influencia tónica de la corteza somatosensorial sobre neuronas del asta dorsal de la médula cervical de los animales deaferentados. Nuestros resultados mostraron tres neuronas registradas en láminas motoras, que la DCP bloqueó su actividad espontánea. Estos hechos puede explicarse por la participación de la área cortical prefrontal en la organización temporal del movimiento voluntario en mamíferos, incluyendo al hombre, como documentaron Fuster (53) en diferentes especies y Kolb (75) en la rata.

Las evidencias presentadas sugieren, por un lado que este control probablemente afecte a los núcleos subcorticales, ya que la DCP bloqueó en los núcleos Cl y ventral posterior del tálamo, la actividad espontánea y provocada como lo muestran nuestros experimentos y como se ha reportado (5, 6). En este sentido, diversos autores (14, 61, 62, 124) han señalado la participación de la CP en los mecanismos de analgesia modulados por el mesencéfalo y tálamo medio. Los resultados que presentamos mostraron que el procesamiento de la información aferente en las astas dorsales de la médula lumbo-sacra, es poco susceptible a la modulación cortical.

Lo anterior y algunas evidencias publicadas (14, 61, 62) sugieren que la CP tiene influencia sobre los núcleos del tallo cerebral involucrados en la analgesia. Se ha propuesto que la sustancia gris periacueductal y el núcleo del rafe magnus (31, 32, 58, 82) participan en estos mecanismos, al inhibir las respuestas convergentes de las



neuronas localizadas en las astas dorsales de la médula espinal (51, 77, 125). En la Introducción General de esta tesis se señaló la participación de la serotonina (18, 22, 23) y los péptidos opioides (18, 25, 63) en la inhibición de las respuestas de las neuronas convergentes en la médula espinal.

Con respecto a los resultados sobre la actividad rítmica espontánea medular, se observó que dicha actividad se desorganiza cuando se aplican estímulos dolorosos y que la ritmicidad reaparece nuevamente durante la DCP, no obstante de aplicarse estímulos nociceptivos. Emmers (48) mostró que la estimulación eléctrica del nervio ciático produce actividad rítmica en el tálamo y corteza. Steriade y Deschênes (118) propusieron al núcleo reticular del tálamo como un oscilador que genera actividad rítmica en diferentes condiciones fisiológicas. Nuestros resultados llevan a pensar en un oscilador intrínseco de la médula espinal, diferente al localizado en el tálamo (44, 118), su importancia en el procesamiento sensorial de la médula no se conoce, por lo tanto este hecho abre un panorama que puede explorarse en estudios a futuro.

Se concluye que la DCP no modificó la transmisión de la información sensorial aferente en las astas dorsales de los segmentos lumbo-sacros de la médula espinal. Asimismo, la DCP afectó la actividad espontánea de un pequeño número de neuronas localizadas en las astas anteriores de la médula espinal.

## DISCUSION GENERAL

Los experimentos realizados en esta tesis ponen de manifiesto los siguientes hechos:

a) El enfriamiento local de la corteza frontal disminuyó la actividad espontánea de la corteza cerebral sin producir la despolarización neural generada por la aplicación de cloruro de potasio. La DCP produce un silencio inicial de la actividad cortical, una descarga de alta frecuencia seguida de un silencio de mayor duración. Ambos procedimientos suprimieron en el tálamo, la actividad espontánea y las respuestas provocadas por la estimulación nociceptiva periférica.

b) La estimulación del rafe dorsal y la nociceptiva provocaron respuestas convergentes tanto en el Cl como en la CP, dichas respuestas tuvieron una relación temporal directa con la duración de los estímulos.

c) Se hicieron evidentes las conexiones directas del RD con el Cl y CP, al registrar en el RD la actividad antidrómica provocada por la estimulación eléctrica de la CP y del Cl. Estos experimentos mostraron que no hay diferencias significativas en las latencias de colisión de las espigas antidrómicas con los potenciales espontáneos de la CP y del Cl. En cambio, sí las hay en las velocidades de conducción de la vía RD-Cl con respecto a la vía RD-CP. Es decir, la CP y el Cl reciben la información del RD al mismo tiempo.

d) Con el uso de la HRP-WGA se mostraron las conexiones entre el RD, RM y LC con el Cl y la CP.

e) La DCP no modificó la transmisión de la información sensorial

en el asta posterior de los segmentos lumbo-sacros de la médula espinal de la rata. En cambio, la DCP bloqueó la actividad espontánea de tres neuronas localizadas en las astas ventrales.

Recientemente se publicaron varias revisiones sobre el tema del control del dolor (24, 77, 127, 138) y se analizaron de manera extensa los mecanismos involucrados en la supresión de la transmisión nociceptiva en la médula espinal. Es más, se ha propuesto que en la médula espinal y en el núcleo sensorial del trigémino coexisten mecanismos inhibidores segmentarios con otros mecanismos inhibidores más complejos, como el control inhibitor difuso y la analgesia producida por la estimulación de varios núcleos localizados en el tallo cerebral (45, 46, 77). Aunque la atención se ha centrado en estos mecanismos, también se encontraron numerosas evidencias que relacionan otras estructuras supramedulares con la analgesia, algunas de ellas se citaron en la Introducción General de esta tesis.

En el primer estudio de esta tesis, se compararon dos técnicas que bloquearon de manera transitoria y reversible la actividad cortical: el enfriamiento local de la CP y la DCP provocada por la aplicación de cloruro de potasio epidural (Capítulo I). Los resultados obtenidos apoyan la existencia de un mecanismo corticotalámico tónico facilitador. Por una parte, el enfriamiento cortical al disminuir el metabolismo celular, redujo la actividad de esta región, eliminando la descarga fásica que se observa en la DCP (5, 6, 7, 38). Por otra parte, tanto la DCP como el enfriamiento cortical suprimieron las respuestas algésicas en el tálamo. Esto se explica porque el bloqueo de las respuestas en el tálamo, se debió a la supresión transitoria de una influencia cortical facilitadora tónica.

Además, en los registros yuxtacelulares obtenidos se compararon los efectos de la DCP y los del enfriamiento cortical sobre el tálamo, se observó que ambas maniobras suprimieron la actividad espontánea en el Cl y persistieron las respuestas provocadas por la inyección de corriente despolarizante, aunque éstas fueron menores. Lo anterior sugiere que las neuronas del tálamo probablemente se hiperpolarizaron al suprimir transitoriamente la influencia cortical facilitadora tónica (4, 5, 6, 7, 15, 37, 38). La influencia cortical facilitadora se ha descrito en la rata (4, 5, 6, 58, 107) y en el gato (15), ahora bien, no conocemos evidencia que documente este tipo de influencia cortical en otros mamíferos.

En Capítulo II, se puso de manifiesto que la estimulación eléctrica y la nociceptiva provocaron en la CP y el Cl respuestas convergentes, cuya duración fue proporcional a la duración del estímulo. Estos resultados sugieren que las propiedades convergentes y temporales de las respuestas neurales de las dos regiones pueden estar relacionadas con mecanismos de modulación sensorial.

La estimulación eléctrica de la CP y del Cl provocaron actividad antidrómica y ortodrómica en el RD, haciendo evidentes las conexiones directas. Los resultados mostraron que no hubo una diferencia significativa en las latencias de colisión de las espigas antidrómicas con los potenciales espontáneos registrados en el RD, aunque en las velocidades de conducción sí se observaron diferencias estadísticamente significativas. Esto sugiere que las vías RD-Cl fueron más lentas que las vías RD-CP, porque probablemente se originen de grupos neurales diferentes. Además, en las neuronas registradas no pudimos mostrar proyecciones bifurcadas a las dos regiones utilizando la técnica de

colisión recíproca.

Ahora bien, llama la atención las diferencias en las velocidades de conducción (ver Fig. 2.5), porque sugieren que la información originada en el rafe llega simultáneamente a la CP y al Cl, no es claro su papel fisiológico, aunque probablemente estas diferencias estén relacionadas con los mecanismos de modulación sensorial. Los hechos presentados en este Capítulo nos mostraron una clara interacción funcional y anatómica de núcleos del rafe (que están involucrados en la analgesia) con la CP y Cl. Varios autores han involucrado al RD en los mecanismos de modulación del dolor (12, 13, 67, 106); inclusive se ha sugerido la existencia de un sistema ascendente responsable de la analgesia (14) en el que participan la SSP, RD, núcleos talámicos, la habénula, la corteza SI, prefrontal y cíngulo (41, 61, 62, 95, 117, 124). En la Fig. C1 se ilustran los elementos que probablemente forman parte del sistema ascendente de modulación del dolor, entre las que se encuentran conexiones entre la CP, Cl, RD, RM y LC.

En el Capítulo II también se presentaron evidencias anatómicas de las conexiones del RD, RM y LC con la CP y el Cl. Es conocido que los núcleos intralaminares del talamo y sus proyecciones corticales, así como el rafe y LC están involucrados en los estados de sueño y vigilia (44, 69, 73, 118). Está documentado que el RD y el RM son núcleos fundamentalmente serotoninérgicos (122) y el LC noradrenérgico (84). Ambas estructuras desempeñan un papel relevante durante el sueño de ondas lentas (desactivación del sistema talamo-cortical) y en el sueño paradójico (activación del sistema talamo-cortical) (73). En esta dirección, se ha observado que la somnolencia disminuye las respuestas provocadas por la estimulación dolorosa tolerable, en el EEG se

aparecen actividad lenta y otros signos de somnolencia o de desactivación de la formación reticular (36). Recientemente, Cespuglio

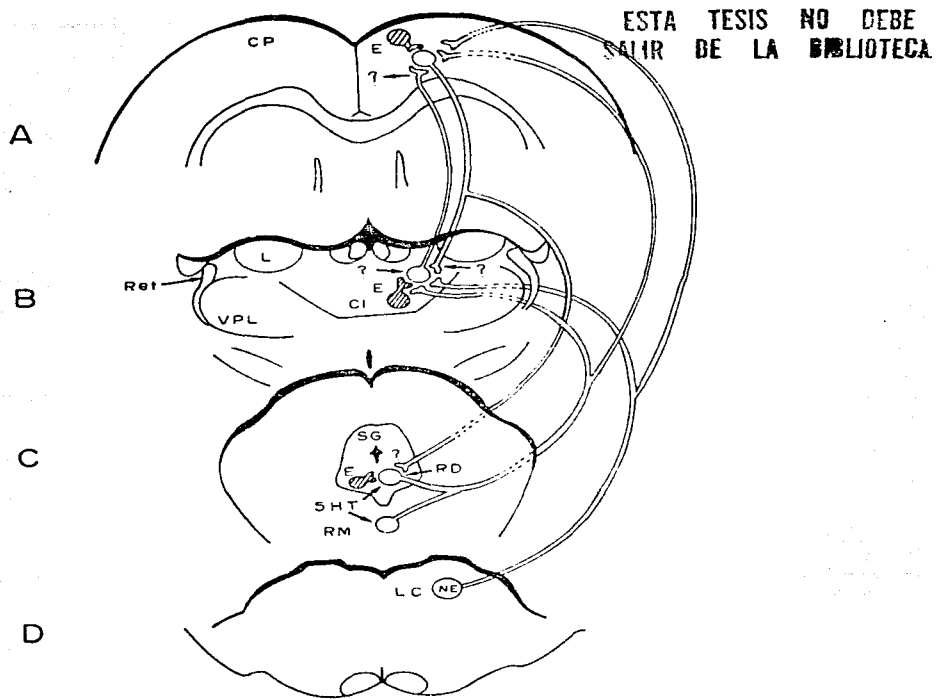


Fig. C1. Elementos que forman un sistema ascendente probablemente involucrado en la transmisión y modulación del dolor. Esquemas de la CP (A), del diencefalo (B), mesencefalo (C) y puente (D). Rafe dorsal (RD), rafe mediano (RM), sustancia gris central (SG), núcleos talámicos ventral-posterolateral (VPL), central lateral (Cl) y reticular (Ret), corteza prefrontal (CP) y locus coeruleus (LC). Se indican los posibles neurotransmisores participantes: serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y péptidos opioides (E).

y col. (34) mostraron que durante el sueño de ondas lentas y el paradójico hay liberación dendrítica de serotonina inducida por la inyección i.c.v. de CLIP un péptido hipnógeno. Llama la atención que el sueño y la analgesia tengan en común cambios en el metabolismo de la serotonina.

Nuestros resultados sugieren que el Cl y la CP pueden estar involucrados en estos mecanismos de analgesia. Ahora bien, se ha propuesto que el cíngulo y la habénula procesan el componente afectivo del dolor (41, 124), por lo que suponemos que los mecanismos ascendentes de analgesia pueden actuar sobre la percepción del dolor.

En esta tesis se aporta evidencia de un mecanismo tónico facilitador cortico-tálmico involucrado en la transmisión del dolor, que actúa independiente de la transmisión sensorial que ocurre en la médula espinal. Nuestros resultados mostraron que el bloqueo cortical transitorio y reversible, suprimió en el tálamo, las respuestas algésicas sin modificar las que se registraron en el asta dorsal de la médula lumbo-sacra (Ver resultados Capítulo III). Esto apoya la hipótesis de que la corteza cerebral no modifica la transmisión sensorial (incluyendo la nociceptiva), en los primeros relevos sensoriales de la vía espinotalámica en el dolor agudo. En cambio, en el dolor crónico se mostró un control cortical sobre la información que se procesa en el asta dorsal de las ratas desaferentadas (107).

Ahora bien. Albe-Fessard y col (3) en una revisión de los mecanismos diencefálicos del dolor, propusieron que tres grupos neuronales del tálamo se pueden relacionar con los tres componentes de la percepción del dolor: a) el *tálamo lateral* (VP) y sus proyecciones a la corteza somato-sensorial primaria intervienen en la localización

del estímulo doloroso; b) el grupo del *tálamo posterior* se encarga de los aspectos cognitivos del dolor, tomando en cuenta sus características espacio-temporales y, c) el grupo del *tálamo medio* y *núcleos intralaminares* y sus conexiones con la CP y cíngulo, integran los aspectos emocionales del dolor. Estos tres componentes se encargarían de la localización, la identificación y la reacción emocional de la percepción del dolor. Por lo anterior, la participación de los núcleos intralaminares del talamo en la analgesia posiblemente se pueda relacionar con la disminución del componente afectivo del dolor.

Dentro del control del dolor hay mucho todavía por aclarar, desconocemos cuales son las interacciones entre los diversos neurotransmisores, las monoaminas, los péptidos opioides y otras sustancias de origen neuroendocrino que pueden modificar el umbral y las respuestas neurales al dolor en diferentes condiciones fisiológicas. En más, trabajos muy recientes con oncogenes mostraron que la proteína *C fos* se incrementa en la médula y el tálamo (52, 93) después de aplicar estímulos sensoriales, incluyendo los dolorosos; en cambio, la estimulación del rafe magnus inhibe dicho incremento en la médula espinal provocado por la estimulación nociceptiva (72). La secuencia del *C fos* se expresa como resultado del aumento del metabolismo celular, se le considera una molécula intracelular del tipo de *tercer mensajero*. Esta metodología es de vanguardia y puede proporcionar otras posibilidades para el desarrollo de futuros trabajos. Para finalizar, es importante señalar que el estudio y tratamiento del dolor es un problema complejo que requiere abordarse de manera multidisciplinaria para poder comprender los mecanismos involucrados en su generación y supresión.



## CONCLUSIONES

1. El bloqueo transitorio y reversible de la CP mediante la DCP y el enfriamiento local, pusieron de manifiesto un mecanismo córtico-talámico tónico facilitador.
2. La DCP y el enfriamiento cortical suprimieron en el tálamo las respuestas provocadas por la inyección de corriente despolarizante. Lo que sugiere que las neuronas talámicas se hiperpolarizan durante el bloqueo transitorio del control cortical tónico facilitador.
3. La estimulación eléctrica del RD y la estimulación nociceptiva provocaron en la CP y el Cl respuestas convergentes, cuya duración tiene una relación temporal directa con la duración del estímulo.
4. La estimulación eléctrica de la CP y del Cl provocaron la actividad antidrómica y ortodrómica que se registró en el RD, haciendo evidentes las conexiones RD-Cl y RD-CP. Además, se mostraron las diferencias en la velocidad de conducción entre las vías RD-CP y RD-Cl.
5. Se mostraron las conexiones del RD, RM y LC con la CP y Cl, mediante el transporte retrógrado de HRP-WGA.
6. La DCP no modificó la transmisión sensorial inocua y dolorosa en las astas dorsales de la médula espinal. En cambio, bloqueó la actividad registrada en tres neuronas de las astas ventrales de los segmentos lumbo-sacros de la médula espinal.
7. Los hechos presentados sugieren la existencia de mecanismos ascendentes involucrados en la modulación sensorial y en la modulación del dolor.

Los resultados que se reportan en esta tesis ha sido objeto de las siguientes publicaciones:

1. Condés-Lara, M., Omaña Zapata, I., León Olea, M. y Sánchez Alvarez, M., Dorsal raphe and nociceptive stimulations evoke convergent responses on the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex neurons, Brain Research, 499 (1989) 145-152.
2. Condés-Lara, M., Omaña Zapata, I., León Olea, M. y Sánchez Alvarez, M., Dorsal raphe neuronal responses to thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex electrical stimulation, Brain Research, 499 (1989) 141-144.
3. Condés-Lara, M., León-Olea, M., Sánchez-Alvarez, M. y Omaña-Zapata, I. Mesencephalic projections to the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex A WG-HRP study. Brain Research, 509 (1990) 321-324.
4. Omaña-Zapata, I. y Condés-Lara, M. Mecanismos de control del dolor. Aceptado por la revista Salud Mental, (1991).
5. Omaña-Zapata, I., Condés-Lara, M., León-Olea, M. y Sánchez-Alvarez, M. (1990). Respuestas del núcleo central lateral del tálamo y de la corteza prefrontal provocadas por la estimulación eléctrica de rafe y la nocieptiva: una posible vía ascendente de modulación del dolor. Anales del Instituto Mexicano de Psiquiatría, 171-185. V Reunión sobre Investigación.
6. Pellicer-Graham, F., Omaña-Zapata, I. y Condés-Lara, M. (1991) Efectos de la depresión cortical propagante sobre la actividad sensorial registrada en la médula espinal y tálamo de la rata. Anales II del Instituto Mexicano de Psiquiatría, 125-132.
7. Omaña-Zapata, I. y Condés-Lara, M. (1991). Acción facilitadora de la corteza prefrontal medial sobre las respuestas del núcleo central lateral del tálamo provocadas por la estimulación nociceptiva. Anales II del Instituto Mexicano de Psiquiatría, 80-91.

## REFERENCIAS

- 1 Akil, H. y Mayer, D.J., Antagonism of stimulation-produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor, Brain Res., 44 (1972) 692-697.
2. Akil, H. y Liebeskind, J.C., Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia, Brain Res., 94 (1975) 279-296.
- 3 Albe-Fessard, D., Berkley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J. III y Willis, W.D. Jr, Diencephalic mechanisms of pain sensation, Brain Res. Rev., 9 (1985) 217-296.
- 4 Albe-Fessard, D. y Besson, J.M., Convergent thalamic y cortical projections: The non-specific system. En A. Iggo (Ed.), Handbook of Sensory Physiology, Somato Sensory System, Springer-Verlag, New York, 1973, pp. 489-560.
- 5 Albe-Fessard, D., Condés-Lara, M., Kesar, K. y Sanderson, P., Tonic cortical controls acting on spontaneous evoked thalamic activity. En: Somatosensory Integration En: The Thalamus (Eds) G. Macchi, A. Rustioni y R. Spreafico. pp 273-285. Elsevier Science Publisher, Amsterdam, 1983.
- 6 Albe-Fessard, D., Condés-Lara, M. y Sanderson, P., The focal tonic cortical control of the intralaminar thalamic neurons may involve a cortico-thalamic loop. Acta Morphol. Hung., 31(1-3) (1933) 9-26.
- 7 Albe-Fessard, D., Condés-Lara, M., Sanderson, P. y Levante, A. Tentative explanation of special role played by areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. In: Advances in Pain Research and Therapy Vol 6. (Eds). Kruger, L y Liebeskind, J.C. pp 167-182. Raven Press, New York, 1984.
- 8 Albe-Fessard, D. y Kruger, L., Duality of unit discharges from cat centrum medianum in response to natural and electrical stimulation, J. Neurophysiol., 25 (1962) 3-20.
- 9 Albe-Fessard, D., Levante, A. y Rokyta, R., Cortical projections of cat medial thalamic cells, Intern. J. Neurosci., 1 (1971) 327-338.
- 10 Albe-Fessard, D., Stutinsky, F. y Libouban, S., Atlas Stéréotaxique du Diencephale de Rat Blanc, Editions du Centre National de la Recherche Scientifique, Paris, 1966.
- 11 Andén, N.E., Dahlström, A., Fuxe, K., Larsson, K., Olson, L. y Ungerstedt, U., Ascending monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon, Acta Physiol. Scand., 67 (1966) 313-326.
- 12 Andersen, E. y Dafny, N., An ascending serotonergic pain modulation the pathway from the dorsal raphe nucleus to the parafascicularis nucleus of the thalamus, Brain Res., 269 (1983) 57-67.

- 13 Andersen, E. y Dafny, N., Dorsal raphe stimulation reduces responses of parafascicular neurons to noxious stimulation, *Pain*, 15 (1983) 323-331.
- 14 Andersen, E., Periaqueductal gray and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation, *Brain Res.*, 375 (1986) 30-36.
- 15 Anderson, P., Junge, K. y Sveen, O., Cortico-fugal facilitation of thalamic transmission, *Brain Behav. Evol.*, 6 (1972) 170-184.
- 16 Andy, O.J., Parafascicular-centremedian nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia), *Appl. Neurophysiol.*, 43 (1980) 133-144.
- 17 Arntz, A. y Jong, P., Attention, not anxiety, influences pain, *Behav. Res. Ther.*, 29 (1991) 41-50.
- 18 Basbaum, A.I., Clanton, C.H. y Fields, H.I., Opiate and stimulus produced analgesia: Functional anatomy of medullospinal pathway, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)*, 73 (1976) 4485-4488.
- 19 Belcher, G., Ryall, R.W. y Schaffner, R., The differential effects of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and raphe stimulation on nociceptive and non nociceptive dorsal horn interneurons in the cat, *Brain Res.*, 151 (1978) 307-321.
- 20 Benabid, A.L., Henriksen, S.J., McGinty, J.F. y Bloom, F.E., Thalamic nucleus ventralposterolateralis inhibits nucleus parafascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway, *Brain Res.*, 280 (1983) 217-231.
- 21 Bentivoglio, M., Macchi, G. y Albanese, A., The cortical projections of the thalamic intralaminar nuclei as studied in the cat with the multiple fluorescent retrograde tracing technique, *Neurosci. Lett.*, 26 (1981) 5-10.
- 22 Berge, O.-G., Fasmer, O.B., Flatmark, T. y Hole, K., Time course of changes in nociception after 5,6-dihydroxytryptamine lesion on descending 5-HT pathways, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 18 (1983) 637-643.
- 23 Berge, O.-G., Hole, K. y Ogren, S.-O., Attenuation of morphine-induced analgesia by p-chlorophenylalanine and p-chloroamphetamine: test-dependent effects and evidence for brainstem 5-hydroxytryptamine involvement, *Brain Res.*, 271 (1983) 51-64.
- 24 Besson, J.M. y Chaouch, A., Peripheral and spinal mechanisms of nociception, *Physiol. Rev.*, 67 (1987) 67-186.
- 25 Besson, J.M., Dickenson, A.H., Le Bars, D. y Oliveras, J.L., Opiate analgesia: the physiology and pharmacology of spinal pain systems. En: *Advances in Pharmacology and Therapeutics*, vol. 5. *Neuropsychopharmacology*. Editor Dumont. pp 61-81. Pergamon Press.

Oxford, 1979.

- 26 Besson, J.M., Gilbaud, G., Abdelmoumene, M. y Chaouch, A., *Physiologie de la nociception*, J. Physiol. (Paris), 78 (1982) 7-107.
- 27 Boivie, J., The termination of the spinothalamic tract in the cat. An experimental study with silver impregnation methods, *Exp. Brain Res.*, 12 (1971) 331-353.
- 28 Boivie, J., An anatomical reinvestigation of the termination of the spinothalamic tract in the monkey, *J. Comp. Neurol.*, 186 (1979) 343-370.
- 29 Bowsher, D., The termination of secondary somatosensory neurons within the thalamus of *Macaca mulatta*: an experimental degeneration study, *J. Comp. Neurol.*, 117 (1961) 213-227.
- 20 Bures, J., Buresova, O. y Krivanek, J., The mechanism and applications of Leão's spreading depression of electroencephalographic activity, *Academia Praha, Praga*, 1974, 410 p.
- 31 Carstens, E., Inhibition of the rat spinothalamic tract neuronal responses to noxious skin heating by stimulation in midbrain periaqueductal gray or lateral reticular formation, *Pain*, 33 (1988) 215-224.
- 32 Carstens, E., Bihl, H., Irvine, D.R.F. y Zimmermann, M., Descending inhibition from medial and lateral midbrain on spinal dorsal horn neuronal responses to noxious and non-noxious cutaneous stimuli in the cat, *J. Neurophysiol.*, 45 (1981) 1029-1042.
- 33 Casey, K.L., Unit analysis of nociceptive mechanisms in the thalamus of the awake squirrel monkey, *J. Neurophysiol.*, 29 (1966) 727-750.
- 34 Cospuglio, F., Sarda, N., Charib, A., Houdouin, F., Rampin, C. y Jouvet, M., Voltammetric detection of the release of 5-hydroxyindole compounds throughout the sleep-waking cycle of the rat, *Exp. Brain Res.*, 80 (1990) 121-128.
- 35 Condés-Lara, M., Kesar, S. y Albe-Fessard, D., Comparison of caudate nucleus and substantia nigra control of medial thalamic cell activities in the rat, *Neurosci. Lett.*, 31 (1982) 129-134.
- 36 Condés-Lara, M., Calvo, J.M. y Fernández-Guardiola, A., Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation, *Pain*, 11 (1981) 185-200.
- 37 Condés-Lara, M., León-Olea, M., Sánchez-Alvarez, M. y Omaña Zapata, I., Double cortical control acting upon activities of intralaminar thalamic cells, *Boletín de Estudios Médicos y Biológicos (Mex.)*, 37 (1989) 63-68.

- 38 Condés-Lara, M. y Omaña-Zapata, I., Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression, *Pain*, 35 (1988) 199-204.
- 39 Cropper, E.C., Eisenman, J.S. y Azmitia, E.C., An immunocytochemical study of the serotonergic innervation of the thalamus of the rat, *J. Comp. Neurol.*, 224 (1984) 38-50.
- 40 Chang, H.T., Integrative action of the thalamus in process of acupuncture for analgesia, *Sci. Sin.*, 16 (1973) 25-60.
- 41 Choen, S.R. y Melzack, R., Habenular stimulation produces analgesia in the formalin test, *Neurosci. Lett.*, 70 (1986) 165-169.
- 42 Chen-Tung, Y., Tsu-Ching, F. y Rong-Chi Ch., Distribution of thalamic nociceptive neurons activated from the tail of the rat, *Brain Res.*, 498 (1989) 118-122.
- 43 Dahlström, A. y Fuxe, K., Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamine in cell bodies of brain stem neurons, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 232 (1964) 1-55.
- 44 Dempsey, E.W. y Morison, R.S., The electrical activity of a thalamo cortical relay system, *Am. J. Physiol.*, 138 (1943) 283-296.
- 45 Dickenson, A.H. y Le Bars, D., Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC) involve trigemino and spinothalamic convergent neurones, *Exp. Brain Res.* 49 (1983) 174-180.
- 46 Dickenson, A.H., Le Bars, D. y Besson, J.M., An involvement of nucleus raphe magnus in Diffuse Nociceptive Inhibitory Controls (DNIC), *Neurosci. Lett. (Suppl)*, 5 (1980) S375.
- 47 Dong, W.K., Ryu, H. y Wagnan, I.H., Nociceptive responses of neurons in medial thalamus and their relationship to spinothalamic pathways, *J. Neurophysiol.*, 41 (1978) 1592-1613.
- 48 Emmers, R., *Pain: A spike-interval coded message in the brain*. Raven Press, New York, 1981. 134 pp.
- 49 Emmers, R., Tamir, H. y Wilchek, M., Influence of a serotonin receptor antagonist, 5-HTP-DP-hex on spinal and thalamic nociceptive neurons in rats, *Exp. Neurol.*, 96 (1987) 501-515.
- 50 Feltz, P., Krauthamer, G. y Albe-Fessard, D., Neurons of the medial diencephalon. I. Somatosensory responses and caudate inhibition, *J. Neurophysiol.*, 30 (1967) 55-80.
- 51 Fields, H.L., Basbaum, A.I., Clanton, Ch.H. y Anderson, S.D., Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons, *Brain Res.*, 126 (1977) 441-453.

- 52 Fitzgerald, M., C-fos in the changing face of pain. *TINS* 13 (1990): 439-440.
- 53 Fuster, J.M., *The Prefrontal Cortex. Anatomy, Physiology and Neurophysiology of the Frontal Lobe.* Raven Press, New York, 1980.
- 54 Fuxe, K., Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system-VI. Distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 347 (1965) 37-65.
- 55 Galambos, R., Suppression of auditory nerve activity by stimulation of efferent fibers to cochlea, *J. Neurophysiol.* 19 (1956) 424-437.
- 56 Giuffrida, R., Sanderson, P., Condés-Lara, M. y Albe-Fessard, D., Corticofugal influences on dorsal column nuclei: an electrophysiological study in rat using the cortical spreading depression technique, *Exp. Neurol.*, 61 (1987) 649-653.
- 57 Guilbaud, G., Thalamic nociceptive systems, *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 308 (1983) 339-349.
- 58 Guilbaud, G., Oliveras, J.L., Giesler, G. Jr. y Besson, J.M., Effects induced by stimulation of the centralis inferior nucleus of the raphe on dorsal horn interneurons in cat's spinal cord, *Brain Res.*, 126 (1977) 355-350.
- 59 Guilbaud, G., Peschanski, M., Gautron, M. y Binder, D., Neurones responding to noxious stimulations in VB complex and caudal adjacent regions in the thalamus of the rat, *Pain* 8 (1980) 303-318.
- 60 Hagbarth, K.E. y Keer, D.I.B., Central influences on spinal afferent conduction, *J. Neurophysiol.* 17 (1954) 295-307.
- 61 Hardy, S.G.P. y Haigler, H.J., Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route of pain modulation, *Brain Res.*, 339 (1985) 285-293.
- 62 Hardy, S.G.P., Analgesia elicited by prefrontal stimulation, *Brain Res.*, 339 (1985) 231-234.
- 63 Hayes, R.L., Price, D.D., Ruda, M. y Dubner, R., Suppression of nociceptive responses in the primate by electrical stimulation of the brain or morphine administration: behavioral and electrophysiological comparisons, *Brain Res.*, 167 (1979) 417-421.
- 64 Hernández-Peón, R., Discussion on Conditioning, *Acta Med. Belgica (Bruxelles)*, First International Congress of Neurological Sciences, (1957) 450-455.
- 65 Hernández-Peón, R. y Hagbarth, K.E., Interaction between afferent and cortically induced reticular responses, *J. Neurophysiol.* 18 (1955) 44-55.

- 66 Hernandez-Peón, R., Scherrer, H. y Jouvet, M., Modification of electric activity on cochlear nucleus during attention in unanesthetized cats., *Science*, 123 (1956) 331-332.
- 67 Ishida, Y. y Kitano, K., Raphe induced inhibition of intralaminar thalamic unitary activities and its blockade by para-chlorophenylalanine in cats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 301 (1977) 1-4.
- 68 Itoh, K. y Mizuno, N., Topographical arrangement of the thalamo cortical neurons in the centrolateral nucleus (CL) of the cat, with special reference to a spino-thalamo-motor cortical path through the Cl, *Exp. Brain Res.*, 30 (1977) 471-480.
- 69 Jansen, J. Jr., Anderson, P. y Kaada, B.R. Subcortical mechanisms involved in the "searching" or "attention" response elicited by prefrontal stimulation in unanesthetized cats. *Yale J. Biol. Med.*, 28 (1955-1956) 331-341.
- 70 Jones, E.G., *The thalamus*, Plenum Press, New York, 1986, 935 pp.
- 71 Jones, E.G. y Burton, H., Cytoarchitecture and somatic sensory connectivity of thalamic nuclei other than the ventrobasal complex in the cat, *J. Comp. Neurol.*, 154 (1974) 395-432.
- 72 Jones, S.L., Light, A. R., Electrical stimulation in the medullary raphe magnus inhibits noxious heat-evoked fos protein-like immunoreactivity in the rat lumbar spinal cord. *Brain Res.*, 530 (1990): 535-538.
- 73 Jouvet, M., The states of the sleep. *Scientific Am.*, 216 (1967) 62-72.
- 74 Kavalier, M., Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Res. Bull.*, 21 (1988): 687-722.
- 75 Kolb, B., Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review, *Brain Res. Rev.*, 8 (1984) 65-98.
- 76 Lamour, Y., Rivot, J.P., Pointis, D. y Ory-Lavollee, L., Laminar distribution of serotonergic innervation in rat somatosensory cortex, as determined by in vivo electrochemical detection, *Brain Res.*, 259 (1983) 163-166.
- 77 Le Bars, D., Les mécanismes physiologiques de controle de la douleur, *Rec. Med. Vet.*, 163 (1986) 1297-1309.
- 78 Leão, A.A.P., Spreading depression of activity in the cerebral cortex, *J. Neurophysiol.*, 7 (1944) 359-390.
- 79 Leão, A.A.P. y Morrison, R.S., Propagation of spreading cortical depression, *J. Neurophysiol.*, 8 (1945) 33-45.



- 80 Lidov, H.G.W., Grzanna, R. y Molliver, M.E. The serotonin innervation of the cerebral cortex in the rat. An immunohistochemical analysis. *Neurosci.*, 5 (1980) 207-227.
- 81 Lidov, H.G.W. y Molliver, M.E., Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res. Bull.*, 9 (1982) 559-604.
- 82 Liebeskind, J.C., Guilbaud, G., Besson, J.M. y Oliveras, J. L.. Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal grey matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res.*, 80 (1973) 441-446.
- 83 Lund, R. y Webster, K.E., Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei. An experimental anatomical study in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 130 (1967) 313-328.
- 84 Loughlin, S.E. y Fallon, J.H. Locus coeruleus. En: *The Rat Nervous System*, V 2. Paxinos, G. (Ed). Academic Press, Sidney, 1985. pp 79-93.
- 85 Lyerly, M.A., Ovelmen-Levitt, J. y Nashold, B.S., The deafferentation syndrome in the rat: effects of bilateral parafascicularis lesioning. 18 Annual Meeting Soc. Neurosci. Toronto, Ontario, Canada, Abstr. 233.10 (1988).
- 86 Ma, W., Peschanski, M. y Ralston, H.J. III., Fine structure of the spinothalamic projections to the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Brain Res.*, 414 (1987) 187-191.
- 87 Mancini, M., Mariotti, M., Caraceni, A., Formenti, A., Imeri, L. y Palestini, M., Center median- parafascicular thalamic complex and mediadorsal nucleus unitary responses to noxious stimuli and their conditioning by limbic and mesencephalic stimulations. En M. Tiengo (ed.), *Advances in Pain Research and Therapy*. Raven Press, New York, 1987. pp. 17-29.
- 88 Mayer, D.J., Analgesia produced by electrical stimulation of the brain. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 3 (1984) 557-564.
- 89 Mayer, D.J. y Price, D.D., Central nervous system mechanisms of analgesia. *Pain*, 2 (1976) 379-404.
- 90 Mayer, D.J., Wolfe, T.L., Weil, H., Gardner, E. y Liebeskind, J.C., Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. *Science*, 174 (1971) 135-1354.
- 91 Mehler, W.R., Some observations on secondary ascending afferent system in the central nervous system. *Henry Ford Hosp. Int. Sym.*, 15 (1968) 11-32.
- 92 Melzack, R. y Wall, P.D., Pain Mechanisms: A new theory. *Science*, 150 (1965) 971-974.

- 93 Menétrey, D., Gannon, A., Levine, J.D. y Basbaum, A.I., Expression of *C-fos* protein in interneurons and the projection neurons of the rat spinal cord in response to noxious somatic, articular and visceral stimulation. *J. Comp. Neurol.*, 285 (1989): 177-195.
- 94 Mesulam, M.M., Tracing Neuronal Connections with Horseradish Peroxidase, John Wiley & Sons, New York, 1982, 251 pp.
- 95 Morgan, M.M., Sohn, J.H. y Liebeskind, J.C., Stimulation of the periaqueductal gray matter inhibits nociception at the supraspinal as well as spinal level. *Brain Res.*, 502 (1989) 61-66.
- 96 Nyquist, J.K. y Greenhoot, J.H., Responses evoked from the thalamic centrum medianum by painful input: suppression by dorsal funiculus conditioning. *Exp. Neurol.*, 39 (1973) 215-222.
- 97 Oliveras, J.L., Besson, J.M., Guilbaud, G. y Liebeskind, J.C., Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from midbrain stimulation in the cat. *Exp. Brain Res.*, 20 (1984) 32-44.
- 98 Ovelmen-Levit, J., Rossitch, E., Young, J. y Nashold, B.S., The deafferentation syndrome in the rat: effects of fronto-parietal cortical lesions. 18 Annual Meeting Soc. Neurosci., Toronto, Ontario, Canada, Abstr., 223.11 (1988).
- 99 Palestini, M., Davidovich, A. y Hernández-Peón, R., Functional significance of centrifugal influences upon the retina. *Acta Neurol. Lat. Amer.*, 5 (1959) 113-131.
- 100 Parent, A., Descarries, L. y Baudet, A., Organization of ascending serotonin system in the adult rat brain. A radioautographic study after intraventricular administration of <sup>3</sup>H-5-hydroxytryptamine. *Neuroscience*, 6 (1981) 115-138.
- 101 Paxinos, G. y Watson, C., *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, Academic Press, Sidney, 1982.
- 102 Peschanski, M., Gilbaud, G. y Gautron, M., Posterior intralaminar nuclei in the rat-neurons responses to noxious and non-noxious cutaneous stimuli. *Exp. Neurol.*, 72 (1981) 226-238.
- 103 Peschanski, M. y Ralston, H.J. III, Light and electronmicroscopic evidence of transneuronal labeling with WGA-HRP to trace somatosensory pathways to the thalamus. *J. Comp. Neurol.*, 236 (1985) 29-41.
- 104 Peschanski, M. y Besson, J.M., Diencephalic connections of the raphe nuclei of the rat brainstem: An anatomical study with reference to the somatosensory system. *J. Comp. Neurol.*, 224 (1984) 509-534.
- 105 Pretel, S., Guinan, M.J. y Carstens, E., Inhibition of the responses of cat dorsal horn neurons to noxious skin heating by stimulation in medial or lateral medullary reticular formation. *Exp. Brain Res.*, 72 (1988) 51-62.

- 106 Quiáo, J.T. y Dafny, N., Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in thalamic parafascicular neurons via an ascending pathway: further studies on ascending pain modulation pathways. *Pain*, 34 (1988) 65-74.
- 107 Rampin, O. y Morain, P., Cortical involvement in dorsal horn cell hyperactivity and abnormal behavior in rats with dorsal root section. *Somatosensory Res.*, 4 (1987) 237-251.
- 108 Reynolds, D. V., Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*, 164 (1969) 444-445.
- 109 Rexed, B., The cytoarchitectonic organization of the spinal cord of the cat, *J. of Coll. Comp. Neurol.*, 96 (1952) 415-495.
- 110 Richardson, D.E. y Akil, H., Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1: acute administration in periaqueductal and periventricular sites, *J. Neurosurg.*, 47 (1977) 178-183.
- 111 Sakata, S., Shima, F., Kato, M. y Fukui, M., Effects of thalamic parafascicular stimulation on the periaqueductal gray and adjacent reticular formation neurons. A possible contribution to pain control mechanisms. *Brain Res.*, 451 (1988) 95-96.
- 112 Sánchez-Alvarez, M., León-Olea, M., Condes-Lara, M., Briones, M. y Fernández-Guardiola, A., Localization of the microelectrode tip combining a rapid procedure method and marking with pentamine sky blue. *Bol. Est. Med. Biol.*, 55 (1988) 55-59.
- 113 Sanders, K.H., Klein, C.E., Mayer, T.E., Heym, Ch.H. y Handwerker, H.O., Differential effects of noxious and non-noxious input on neurons according to location in ventral periaqueductal gray or dorsal raphe nucleus. *Brain Res.*, 186 (1980) 83-97.
- 114 Sawynok, J. y Reid, A., Lesions to ascending noradrenergic and serotonergic pathways modify antinociception produced by intracerebro-ventricular administration of morphine. *Neurophysiology* 28 (1989) 141-147.
- 115 Scheibel, M.G. y Scheibel, A.E., Structural organization of non specific thalamic nuclei and their projections toward cortex., *Brain Res.*, 6 (1967) 60-94.
- 116 Shima, F., Aiko, Y., Hosokawa, S. y Kato, M., The analgesic mechanisms of the electrostimulation of the parafascicular nucleus. *Neurosci. Res.*, Suppl. 1 (1985) p. 124S.
- 117 Soto-Moyano, R., Galvez, J., Vallejos, C y Hernández, A., Topical application of morphine to the rat somatosensory cortex produces analgesia to tonic pain. *J. Neuroscience Res.*, 19 (1988) 511-514.
- 118 Steriade, M. y Deschênes, M., The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res. Rev.*, 8 (1984) 1-63.

- 119 Takagi, H., Senba, E., Shiosaka, S., Sakanaka, M., Inagaki, S., Takatsuki, K. y Tohyama, M., Ascending and cerebellar non-serotonergic from projections the nucleus raphe magnus of the rat, *Brain Res.*, 206 (1981) 161-165.
- 120 Thoden, U., Doerr, M., Dieckman, G. y Krainick, J.U., Medial thalamic permanent electrodes for pain control in man: an electrophysiological and clinical study, *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 47 (1979) 582-591.
- 121 Tohyama, M., Shiosaka, S., Sakanaka, M., Takagi, H., Senba, E., Saich, Y., Takahashi, Y., Sakumoto, T. y Shimizu, N., Detailed pathways of the raphe dorsalis neuron to the cerebral cortex with use of horseradish peroxidase-3,3',5,5', tetramethyl benzidine reaction as a tool for the fiber tracing technique, *Brain Res.*, 181 (1980) 433-439.
- 122 Törk, I., Raphe nuclei and serotonin containing system. En: *The Rat Nervous System V* 2. Paxinos, G. (Ed). Academic Press, Sidney, 1985. pp. 42-78.
- 123 Ungerstedt, U., Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain, *Acta Physiol. Scand. Suppl.*, 357 (1971) 1-48.
- 124 Vaccarino, A. L. y Melzack, R., Analgesia produced by injection of lidocaine into the anterior cingulum bundle of the rat, *Pain*, 39 (1989) 213-220.
- 125 Wall, P.D., The role of substantia gelatinosa as a gate control J.J. Bonica (Ed). Raven Press, New York, 1980. 205-231 pp.
- 126 Waller, H.J. y Feldman, S.M., Somatosensory thalamic neurons: Effects of cortical depression, *Science*, 157 (1967) 1074-1077.
- 127 Willis Jr., W., The raphe-spinal system. En: *Brain Stem Control of Spinal Cord Functions*. pp. 142-214. Academic Press, Sidney, 1984.
- 128 Willis, W. D., The pain system, Karger, Paris, 1985, 346 pp.
- 129 Xie, Y.F. y Qiao, J.T., Effects of stimulation in midbrain periaqueductal gray on the discharge of single units in nucleus parafasciculis in rabbits, *Acta Physiol. Sin.*, 33 (1981) 170-176.
- 130 Young, R.F., Kroening, R., Fullton, W., Fedman, R.A. y Chambi, I., Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain, *J. Neurosurg.*, 62 (1985) 389-396.