



03068
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

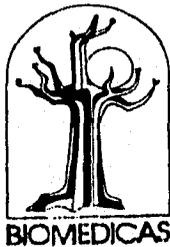
COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES
UNIDAD ACADÉMICA DE LOS CICLOS PROFESIONAL
Y DE POSGRADO
CENTRO DE NEUROBIOLOGIA

EFFECTOS DE LA ESTIMULACION DEL
NUCLEO LOCUS COERULEUS EN LAS
RESPUESTAS AL DOLOR REGISTRADAS EN
LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL Y EN EL
NUCLEO CENTRAL LATERAL TALAMICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRA EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS
P R E S E N T A
ROSA MARIA SANCHEZ MORENO

DIRECTOR DE TESIS: DR. MIGUEL CONDES LARA



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 tesis fue realizada en el Instituto Mexicano de Psiquiatría, en la División de Investigaciones en Neurociencias, en el Departamento de Neurofisiología y en el Centro de Neurobiología de la UNAM, bajo la Dirección del Dr. Miguel Condés-Lara.

La parte experimental de esta tesis fue subvencionada parcialmente por el Instituto Mexicano de Psiquiatría mediante los proyectos 3410. Asimismo, esta tesis contó con una beca de Maestría del CONACyT No. 89920.

***A mi familia, por su ejemplo, confianza y
apoyo incondicional, siempre reiterados.***

AGRADECIMIENTOS

**A los miembros del comité examinador:
Dr. Miguel Condés Lara
Dr. Cruz Reyes Vázquez
Dr. Francisco Pellicer Graham
Dra. Margarita Martínez Gómez
Dra. Carolina Escobar Briones
por sus acertados comentarios y sugerencias.**

**A mis queridos compañeros y amigos de la maestría:
Humberto Martínez Pascacio
Hilda Martínez Coria
Héctor López Valdés
Eduardo Sánchez Islas
Por su invaluable amistad, mil gracias.**

**A Licia E. Camacho Corona y a Carlos H. Matamoros García, con quienes estoy
en deuda por el generoso apoyo que me brindaron en los momentos más
difíciles, mil gracias.**

ÍNDICE GENERAL

	PÁG.
ÍNDICE GENERAL	vi
COMUNICACIONES FORMALES	viii
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
RESUMEN	1
CONTENIDO DE LA TESIS	2
CAPÍTULO 1	
EL DOLOR	3
CAPÍTULO 2	
EL TÁLAMO EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR	
<i>El Tálamo</i>	5
<i>El Procesamiento Talámico de los Componentes Sensoriales del Dolor</i>	5
<i>Los Núcleos Intralaminares Talámicos (ITal)</i>	6
<i>El Núcleo Central Lateral (CL) Talámico</i>	
<i>Características de la actividad espontánea y provocada por estimulación inocua y nociva</i>	8
<i>Aferencias del CL</i>	10
<i>Eferencias del CL</i>	10
<i>Modulación de la Información Nociceptiva Procesada en los ITal</i>	10
CAPÍTULO 3	
LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL (PFCx) EN EL PROCESAMIENTO Y LA MODULACIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA	
<i>La PFCx en la Transmisión y Modulación de la Información Nociceptiva</i>	12
<i>Relaciones Morfológicas y Funcionales de la PFCx y el CL</i>	13
CAPÍTULO 4	
EL GRUPO LOCUS COERULEUS	
<i>Localización, Anatomía y Población Celular</i>	17
<i>Citoarquitectura del Núcleo Locus Coeruleus (LC)</i>	17
<i>Naturaleza Neuroquímica del LC</i>	18
<i>Eferencias del LC</i>	18
<i>Receptores adrenérgicos en la PFCx y en el CL</i>	20
<i>Aferencias del LC</i>	22
<i>Actividad Espontánea del LC</i>	23
<i>Actividad Provocada en el LC</i>	23
CAPÍTULO 5	
EL SISTEMA NORADRENÉRGICO EN LA MODULACIÓN SUPRAESPINAL DE LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA Y PROVOCADA POR ESTIMULACIÓN NOCIVA	
<i>Efectos de la Estimulación Eléctrica del LC en la Actividad Espontánea de Estructuras Talámicas y Corticales</i>	25
<i>Agonistas Adrenérgicos en la Modulación del Dolor</i>	26

CAPÍTULO 6		
	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	
	<i>Planteamiento del Problema</i>	29
	<i>Hipótesis</i>	31
	<i>Objetivos</i>	32
CAPÍTULO 7		
	MÉTODOS	
	<i>Preparación Experimental</i>	33
	<i>Experimentos Tipo I</i>	34
	<i>Registro electrofisiológico</i>	34
	<i>Caracterización de las células talámicas y corticales</i>	36
	<i>Estimulación eléctrica del LC</i>	36
	<i>Procedimiento histológico</i>	37
	<i>Análisis de Resultados</i>	37
	<i>Experimentos Tipo II</i>	38
	<i>Registro electrofisiológico</i>	39
	<i>Estimulación eléctrica del CL y de la PFCx</i>	40
	<i>Análisis de Resultados</i>	40
CAPÍTULO 8		
	RESULTADOS	
	<i>Experimentos Tipo I</i>	
	<i>Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea talámica</i>	42
	<i>Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea cortical</i>	44
	<i>Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad talámica provocada por estimulación nociva</i>	61
	<i>Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad cortical provocada por estimulación nociva</i>	61
	<i>Experimentos Tipo II</i>	
	<i>Fibras LC-CL</i>	70
	<i>Fibras LC-PFCx</i>	71
CAPÍTULO 9		
	DISCUSIÓN DE RESULTADOS	
	<i>Experimentos Tipo I</i>	83
	<i>Experimentos Tipo II</i>	88
	<i>Discusión General</i>	91
CAPÍTULO 10		
	CONCLUSIONES	96
CAPÍTULO 11		
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	98

Los resultados obtenidos en la presente tesis han sido objeto de las siguientes comunicaciones formales:

"EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NÚCLEO LOCUS COERULEUS (LC) SOBRE LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA Y PROVOCADA POR ESTIMULACIÓN NOCICEPTIVA EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL (CPFM) Y EN LOS NÚCLEOS INTRALAMINARES TALÁMICOS (ITAL)" SÁNCHEZ-MORENO R. M. y CONDÉS-LARA M. XIII Reunión Anual de Maestrías y Doctorados en Ciencias de la Salud, 2 y 3 de Marzo de 1995, Palacio de la Antigua Escuela de Medicina UNAM. México, D.F.

"EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NÚCLEO LOCUS COERULEUS EN LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA Y PROVOCADA POR ESTIMULACIÓN NOCICEPTIVA SOBRE LAS CÉLULAS DEL NÚCLEO CENTRAL LATERAL DEL TÁLAMO Y LA CORTEZA MEDIAL PREFRONTAL." SÁNCHEZ-MORENO R. M. y CONDÉS-LARA M., Reseña de la X Reunión de Investigación del Instituto Mexicano de Psiquiatría, Mayo de 1995. Tlalpan, México D. F., 43-50 pp.

"EFECTOS DE LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA DEL NÚCLEO LOCUS COERULEUS (LC) SOBRE LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA Y PROVOCADA POR ESTIMULACIÓN NOCICEPTIVA EN LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL(CPM) Y EN EL NÚCLEO CENTRAL LATERAL (CL) TALÁMICO". SÁNCHEZ-MORENO R. M. Y CONDÉS-LARA M. XXXVIII Congreso Nacional de Ciencias Fisiológicas. Celebrado del 27 al 31 de Agosto de 1995. Universidad Autónoma de Querétaro. Querétaro, Qro.

"EL DOLOR Y LOS MECANISMOS DE ANALGESIA. CONDÉS-LARA M., SÁNCHEZ-MORENO R. M., MARTÍNEZ-LORENZANA M. G. y TALAVERA E. En: Salud Mental, Instituto Mexicano de Psiquiatría, México, D.F. Septiembre de 1995, 46-55 pp.

"ELECTRICAL STIMULATIONS EFFECTS OF THE LOCUS COERULEUS UPON SPONTANEOUS AND NOCICEPTIVE EVOKED ACTIVITY IN THE MEDIAL PREFRONTAL CORTEX AND CENTRAL LATERAL THALAMIC CELLS. SÁNCHEZ-MORENO R. M., CONDÉS-LARA M. y ALVAREZ-LEEFMANS F. J. 25th Annual Meeting of the Society of Neurosciences. Noviembre 11-16 de 1995. San Diego Cal. E.U.

"MECANISMOS CENTRALES DEL DOLOR" CONDÉS-LARA M. OMAÑA-ZAPATA I., SÁNCHEZ-MORENO R. M. y TALAVERA E. En: Temas Selectos de Neurociencias. UAM Iztapalapa, México, D. F. 1995, 173-188 pp.

"INFLUENCES ON CENTRALIS LATERALIS THALAMIIC ACTIVITY EVOKED BY CARRAGEENIN-PRODUCED INFLAMMATION" CONDÉS-LARA M. OMAÑA-ZAPATA I. Y SÁNCHEZ-MORENO R.M. Arch. Med. Res. (1996) 27: 265-273

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	PÁG
Figura 1. Grupos talámicos involucrados en la codificación de la información nociceptiva.....	7
Figura 2. Influencia cortical facilitadora sobre la actividad del CL provocada por estimulación nociva.....	16
Figura 3. Subpoblaciones celulares del LC.....	19
Figura 4. Receptores adrenérgicos en la PFCx y en el CL.....	21
Figura 5. Diseño de Experimentos Tipo I.....	35
Figura 6. Diseño de Experimentos Tipo II.....	41
Figura 7. Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula talámica (27-5372) que presentó respuestas a la estimulación nociva.	48
Figura 8. Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula talámica (29-5079) que presentó respuestas a la estimulación nociva..	50
Figura 9. Umbral de respuesta cortical (47-1353007) producida por la estimulación eléctrica, en tren único, del LC.....	52
Figura 10. Efecto inhibitorio de larga duración provocado por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula cortical (110-1853838) con respuestas a la estimulación nociva.....	54
Figura 11. Efecto inhibitorio de larga duración provocado por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula cortical (44-1454321)..	56
Figura 12. Localización anatómica de las células cuya actividad espontánea fue probada con las diferentes manipulaciones de los experimentos tipo I.....	58
Figura 13. Bloqueo de la respuesta talámica a la estimulación nociva provocado por la estimulación eléctrica del LC (111-4963).....	63
Figura 14. Efectos diferenciales de la estimulación eléctrica del LC a diferentes profundidades, sobre la respuesta talámica (117-4695) a la estimulación nociva.....	65
Figura 15. Bloqueo de la respuesta cortical (110-1853836) a la estimulación nociva provocado por la estimulación eléctrica del LC.....	67
Figura 16. Localización anatómica de las células cuya respuesta a la estimulación nociva fue bloqueada por la estimulación eléctrica del LC.....	69
Figura 17. Activación antidrómica de una célula identificada en el LC (6538) por la estimulación del CL.....	73
Figura 18. Activación antidrómica de una célula identificada en el LC (6406) por la estimulación eléctrica de la PFCx	77
Figura 19. Histogramas de ocurrencia de las latencias de respuesta antidrómica y de las velocidades de conducción de las fibras LC-CL y LC-PFCx	79
Figura 20. Distribución topográfica de las células del LC activadas antidrómicamente.....	81
Figura 21. Mecanismo LC-CL-PFCx de modulación de la información nociceptiva.....	93
TABLA I. Concentrado de resultados obtenidos de los experimentos tipo I sobre la actividad espontánea talámica.....	43
TABLA II. Concentrado de resultados obtenidos de los experimentos tipo I sobre la actividad espontánea cortical.....	45
TABLA III. Concentrado de resultados de los experimentos tipo I células con activación antidrómica.....	75
TABLA IV. Concentrado de resultados de los experimentos tipo II. células con activación ortodrómica.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados.
1M	1 molar.
4V	4° ventrículo.
A	Núcleo anterior talámico.
AP	Plano anteroposterior.
c/s	Ciclos por segundo.
CB	Cerebelo.
CE	Cordón espinal.
CEREB	Aferencias cerebelares.
cg	Cíngulo.
CL	Núcleo central lateral intralaminar talámico.
CM	Núcleo centromedial intralaminar talámico.
CO ₂	Anhídrido carbónico.
cols.	Colaboradores.
CX	Neocorteza.
D3V	3 ^{er} ventrículo dorsal.
DC	Corriente directa.
DCP	Depresión cortical propagante.
DM	Núcleo dorsomedial talámico.
DR	Núcleo del rafe dorsal.
E.E.	Electrodo de estimulación.
Enfriam.	Enfriamiento.
Est.	Estimulación.
Est. LC	Estimulación eléctrica del LC.
Est. SubLC	Estimulación eléctrica del locus subcoeruleus.
Fig.(s).	Figura (s).
g	Gramo (s).
h	Hora (s).
HIP	Hipotálamo.
HPC	Hipocampo.
HRP	Peroxidasa de rábano.
HRP-WGA	Peroxidasa de rábano conjugada con aglutinina de germen de trigo.
Hz	Hertz.
i.p.s.	Impulsos por segundo.
ITal	Núcleos intralaminares talámicos.
KCl	Cloruro de potasio.
kg	Kilogramo (s).
L	Lateralidad.
Lam. Med. Ext.	Lámina medular externa talámica.
Lam. Med. Int.	Lámina medular interna talámica.
Lat.	Lateral.
LC	Núcleo locus coeruleus.
LD	Núcleo lateral dorsal talámico.
LEM. M.	Lemnisco medial.
LP	Núcleo lateral posterior.
LV	Ventrículo lateral.
m/s	Metros por segundo.
µA	Microamperio (s).
mA	Miliamperio (s).
MD	Núcleo mediodorsal talámico.
MDC	Núcleo mediodorsal central talámico.
MDL	Núcleo mediodorsal lateral talámico.

Me5	Núcleo del trigémino.
min	Minuto (s).
µm	Micrómetro (s).
mm	Milímetro (s).
ms	Milisegundo (s).
mV	Milivolt (s).
MΩ	Megaohm (s).
NA	Noradrenalina.
N ₂ O	Óxido nitroso.
P	Profundidad.
P.A.	Potencial de acción antidrómico.
P.E.	Potencial de acción espontáneo.
PAL	Aferencias pálidas.
PC	Estimulación mecánica nociva aplicada en la cola del animal.
PaC	Núcleo paracentral intralaminar talámico.
Pf	Núcleo parafascicular intralaminar talámico.
PfCx	Corteza prefrontal medial.
PO	Grupo posterior talámico.
Post.	Posterior.
PPPC	Estimulación mecánica nociva aplicada en la pata posterior contralateral del animal.
PPPI	Estimulación mecánica nociva aplicada en la pata posterior ipsilateral del animal.
Pu	Núcleo pulvinar talámico.
Pv	Núcleo paraventricular talámico.
r.p.m.	Respiraciones por minuto
RE	Micropipeta de registro.
RET	Núcleo reticular talámico.
s	Segundo (s).
SNC	Sistema nervioso central.
SubLC	Núcleo subcoeruleus.
Sup.	Superior.
TPPC	Estimulación táctil inocua aplicada en la pata posterior contralateral del animal.
TPPI	Estimulación táctil inocua aplicada en la pata posterior ipsilateral del animal.
V	Volt (s).
VA	Núcleo ventral anterior talámico.
Vim	Núcleo ventral intermedio talámico.
VL	Núcleo ventral lateral talámico.
VPL	Núcleo ventral posterior lateral talámico.
VPM	Núcleo ventral posterior medial talámico.

RESUMEN

En los datos aportados en la literatura se reconoce que el dolor posee tres componentes para su percepción, estos son la identificación, localización y el componente emocional que en general es desagradable o aversivo. Esta tesis trata sobre la integración del componente aversivo y la relación de estructuras que están involucradas en la analgesia. Se describen los efectos provocados por la estimulación eléctrica del locus coeruleus (LC) sobre la actividad espontánea y las respuestas a la estimulación nociva registradas en el núcleo central lateral (CL) del grupo intralaminar talámico (ITal) y en la corteza prefrontal medial (Pfcx). Las respuestas fueron inducidas por la aplicación de presión mecánica intensa en la cola y en las patas posteriores así como por la inmersión de la cola en agua a 50°C. Se describen las vías involucradas en los efectos de la estimulación eléctrica del LC. Para poder estudiar los efectos de la estimulación eléctrica del LC, los experimentos se dividieron en dos tipos: el primer tipo de experimentos tuvo el propósito de determinar los efectos de la estimulación del LC sobre la actividad espontánea y sobre las respuestas provocadas por la estimulación nociva de las áreas registradas: CL y Pfcx. En los experimentos tipo II, se estudiaron las vías involucradas en los efectos observados en el primer tipo de experimentos. Se utilizaron ratas albinas macho de la cepa Wistar anestesiadas con halotano y paralizadas con bromuro de pancuronio. En los experimentos tipo I se realizaron registros electrofisiológicos de la actividad extracelular de células de la Pfcx (AP: 10.0, L: 1.25 y P: 0-2.0 mm) y del CL talámico (AP: 6.0, L: 1.25 y P: 4.5-6.0 mm), y se estimuló eléctricamente el LC (AP: -0.8- -1.3, L: 1.35 y P: 5.0-6.0 mm) para observar los efectos sobre la actividad espontánea y sobre las respuestas a la estimulación nociva periféricas. Estos experimentos mostraron que la estimulación eléctrica del LC es capaz de decrementar e incluso abatir la actividad espontánea de células del CL con y sin respuestas a la estimulación nociva y de células no probadas ante estimulación sensorial (67%, 90% y 87% respectivamente) y de la Pfcx (55%, 42% y 77% respectivamente). También la estimulación del LC fue capaz de bloquear la respuesta provocada por estimulación nociva en células talámicas y corticales. Para documentar las conexiones involucradas en estos efectos, se realizaron los experimentos del tipo II en donde se efectuaron registros extracelulares unitarios de células del LC y se estimuló eléctricamente el CL o la Pfcx, para producir actividad antidrómica, que evidenciara conexiones monosinápticas. Los resultados mostraron que los efectos inhibitorios producidos por la estimulación eléctrica del LC, son ejercidos a través de dos vías monosinápticas independientes y que tienen una acción temporal diferente. Asimismo, los resultados mostraron una diferencia en la latencia de los efectos dependientes de cada una de estas vías. Se encontró que la vía que conecta al CL con el LC ejerce efectos más rápidamente que los de la vía LC-Pfcx. Los resultados obtenidos en esta tesis se discuten con base en la existencia de un doble control que actúa para bloquear la actividad del CL talámico. El primer control, es la inhibición directa de la actividad del CL por el LC; el segundo, es el bloqueo de la actividad cortical que produce una disfacilitación sobre el CL talámico. Este segundo control probablemente tendría como resultado el potenciar e incrementar la duración del bloqueo de las respuestas nociceptivas a nivel del CL talámico. Se sugiere que el efecto supresor producido por la estimulación eléctrica del LC, sobre las respuestas a la estimulación nociva periférica registradas en el CL y la Pfcx, elimina la actividad que lleva el mensaje del componente afectivo aversivo del dolor. De esta forma, la estimulación eléctrica del LC se perfila como un posible medio terapéutico para lograr la eliminación selectiva del componente afectivo aversivo del dolor.

CONTENIDO DE LA TESIS

En el capítulo 1, se define al dolor como una señal de alarma ante un daño potencial o real en los tejidos, o como consecuencia de una patología (dolor persistente). Además, se describen los componentes sensoriales de esta sensación, y con especial énfasis en el componente emocional, sobre el cual se centró la atención en esta tesis.

Los capítulos 2 y 3, tratan sobre el CL y la Pfcx, en estos se refiere que la Pfcx es el área cortical de proyección preferencial de los ITal, de los que se ha documentado que el CL establece comunicación con esta área a través de conexiones recíprocas. Se describe además, la actividad neuronal espontánea y provocada por estimulación nociva periférica de ambas áreas, así como su participación en la transmisión de la información nociceptiva y su interacción funcional descrita como un control cortical facilitador que actúa sobre la actividad espontánea y nociceptiva del CL.

En el Capítulo 4 se refieren evidencias inmunohistoquímicas que muestran que tanto el CL como la Pfcx están comunicados con el LC. Lo que nos permitió sugerir la posible existencia de una modulación del LC ejercida sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva registrada en el CL y en la Pfcx. En este capítulo se estudia el LC poniendo particular énfasis en el actual conocimiento de esta estructura, con una organización celular interna y con proyecciones eferentes preferenciales.

En el capítulo 5 se describen los efectos provocados por la estimulación eléctrica del LC sobre estructuras talámicas y corticales, además se describen evidencias sobre la analgesia conductual mediada a nivel supraespinal observadas al administrar agonistas adrenérgicos a través de diversas vías. Estas evidencias aunadas a las descritas en los capítulos precedentes apoyan la participación del sistema noradrenérgico en la modulación de información nociceptiva a nivel supraespinal.

En el capítulo 6, se describe el planteamiento del problema, la hipótesis de trabajo y los objetivos experimentales que se plantearon para la realización de la presente tesis. Como se menciona en este capítulo, esta tesis tuvo el objetivo de documentar la participación de la estimulación eléctrica del LC en la modulación de la actividad espontánea de células nociceptivas así como en la modulación de la actividad provocada por estimulación nociva registrada en la Pfcx y en el CL. Además, tuvo el objetivo de documentar la naturaleza de las proyecciones ascendentes del LC implicadas en los efectos observados al estimular el LC.

En el capítulo 7 se describen los procedimientos experimentales realizados para cumplir con los dos objetivos planteados (experimentos tipo I y II, respectivamente), así como las condiciones en las que se realizaron éstos.

En el capítulo 8 se describen e ilustran los resultados obtenidos de ambos tipos de experimentos, los que son discutidos en el capítulo 9.

En el capítulo 10 se enlistan las conclusiones obtenidas de este trabajo experimental.

Finalmente, en el capítulo 11 se encuentran las referencias bibliográficas citadas en esta tesis.

CAPÍTULO 1

EL DOLOR

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como una sensación desagradable y una experiencia emocional asociada con el daño potencial o existente a los tejidos (Henry, 1989). El dolor, como experiencia emocional, posee un componente subjetivo importante. Esta subjetividad limita la exploración del aspecto emotivo de la percepción dolorosa al hombre, quien es capaz de verbalizar su experiencia emocional.

Por lo anterior cuando se trata del dolor en animales se utiliza el término nocicepción que se refiere a la presencia de conductas, reacciones motoras de evitación y vocalizaciones, producidas por la estimulación nociva que son similares a las presentes en el humano (Besson y Chaouch, 1987 y Henry, 1989). Las reacciones de evitación del estímulo nocivo son evidentes a lo largo de la escala filogenética animal, desde organismos unicelulares como las amebas hasta los mamíferos, lo que señala la importancia filogenética de la nocicepción. De esta forma la irritabilidad de organismos unicelulares, la nocicepción y el dolor, forman parte de los mecanismos que permiten la preservación de la integridad física y por ende de la especie (Rodgers y Randall, 1988).

El dolor, como una sensación normal o dolor agudo actúa como una señal de alarma que informa de un daño potencial o existente en el organismo, esta sensación que es de breve duración, desaparece cuando se suprime la causa que lo produce (Coderre y cols., 1993). Sin embargo, el dolor puede presentarse en condiciones patológicas, en estos casos la sensación se conoce como dolor crónico. Éste se asocia generalmente con traumatismos en el SNC y se caracteriza por no tener ya el significado de alarma, pues se ha transformado en una sensación desagradable y continua, que persiste aún después de haber suprimido la causa inicial que lo produjo (Coderre y cols., 1993).

El estudio de los mecanismos neurales del dolor se ha enfocado a la transmisión de la información nociceptiva a diferentes niveles del sistema nervioso, desde los receptores sensoriales periféricos, los relevos de las aferentes primarias en el cordón espinal y los sistemas sensoriales ascendentes, hasta el nivel talámico y cortical. En esta tesis se centra la

atención en la modulación de la información dolorosa que se procesa en los niveles talámico y cortical.

La mayoría de los autores en la literatura internacional reconocen que la experiencia sensorial del dolor tiene cuatro características importantes: el dolor es un evento reconocible; es localizable en el espacio, es desagradable y aversivo una vez que se ha experimentado y tiene una duración definible (Melzack y Casey, 1968, Albe-Fessard y cols., 1985 y Henry, 1989). Esta última característica, la temporalidad, es importante para su clasificación. Al respecto, Cerveró en 1991, postuló que son distintos mecanismos neuronales los que diferencian el dolor agudo del crónico.

Las características de la experiencia del dolor han dado origen a una hipótesis, actualmente vigente, que involucra al diencefalo. Esta hipótesis considera a la vía espinotalámica como el principal sistema ascendente de la transmisión de la información dolorosa. Se supone además que, la información sensorial nociva llega al cordón espinal, proveniente de la activación de receptores sensoriales periféricos, se divide para transmitirse separadamente por el fascículo lateral o neoespinotalámico (que transmite la información que permitirá la identificación y localización espacial y temporal del dolor) y el fascículo medial o paleoespinotalámico (que transmite la información que sirve para elaborar el componente aversivo afectivo) (Albe-Fessard y cols., 1985).

La información transmitida por cada fascículo, se integra en diversos grupos nucleares talámicos, lo que permite al organismo percibir un estímulo como nocivo. El procesamiento de la información a nivel talámico se detalla en el siguiente capítulo.

CAPÍTULO 2

EL TÁLAMO EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR

El Tálamo

El tálamo es un conglomerado nuclear situado a ambos lados del tercer ventrículo, dividido cada uno por un conjunto de fibras llamado lámina medular interna que separa a los núcleos talámicos en seis grupos: lateral, medial, anterior, intralaminar, posterior y reticular (Jones, 1985).

Los núcleos talámicos son clasificados funcionalmente en dos grupos: el grupo de los núcleos específicos y el de los núcleos de proyección difusa o inespecífica (Albe-Fessard y Besson, 1973). El sistema talámico específico está formado por los núcleos ventral posterior, geniculado lateral y geniculado medial, estos núcleos específicos se caracterizan por presentar una organización, somatotópica, retinotópica y tonotópica, respectivamente, que es semejante a la que se encuentra en las cortezas primarias; además, presentan una selección en la modalidad sensorial que transmiten. El sistema talámico inespecífico está formado por los núcleos intralaminares, los de la línea media, el ventral anterior y el reticular. Estos núcleos se caracterizan por no presentar una organización tópica continua, por proyectar hacia las áreas corticales de asociación y por presentar respuestas heterosensoriales.

El Procesamiento Talámico de los Componentes Sensoriales del Dolor

Actualmente, se sabe que los núcleos ventral posterior medial y lateral (complejo ventrobasal talámico) reciben la mayoría de las terminales provenientes del fascículo neoespinalámico (Bowsher, 1957, 1961, Boivie, 1979, Berkley, 1980) mientras que el tálamo medial e intralaminar recibe las terminales provenientes del fascículo paleoespinalámico, después de que éstas han establecido un primer relevo a nivel bulbomesencefálico (Olsewski, 1952, Mehler y col., 1960, Mehler, 1962, Kerr, 1975, Giesler y cols., 1979).

El análisis de la información recopilada durante las últimas cuatro décadas sobre la participación del tálamo en la codificación del dolor ha llegado a considerar que el grupo

posterior participa en la identificación de un estímulo sensorial como doloroso (Poggio y Mountcastle, 1960, Whitlock y Perl, 1961, Guilbaud y cols., 1977), que el grupo lateral participa en la localización del área donde fue aplicado el estímulo nocivo (Price y Dubner, 1977, Price y cols., 1978, Tasker y cols. 1983) y que el grupo medial e intralaminar participan en la elaboración del aspecto aversivo afectivo del estímulo doloroso (Tasker y cols., 1981, Jeanmonod y cols., 1993 y Young y cols., 1995). Es la modulación de este último componente el que nos ocupa en la presente tesis, ya que se considera que el estudio de la supresión del dolor debe de estar encaminado a eliminar el componente desagradable y no la percepción misma del dolor, ya que los componentes perceptuales de la identificación y de la localización del dolor, tienen una función protectora que debe ser conservada. No siendo este el caso para el componente desagradable en la situación del dolor crónico.

Albe-Fessard y Besson (1973) recopilaron, en una revisión, las evidencias que permiten proponer el papel principal que juega cada grupo nuclear talámico en el procesamiento de los componentes sensoriales del dolor. Estos grupos talámicos así como los núcleos que los constituyen se muestran en la figura 1.

Los Núcleos Intralaminares Talámicos (ITal)

El grupo de los núcleos ITal (llamados así por encontrarse inmersos en la lámina medular interna talámica), está formado en su parte rostral por los núcleos que forman la parte rostral del grupo ITal, estos son los núcleos central medial, paracentral, central lateral y romboide. El complejo centromediano y parafascicular constituyen la región caudal de este conglomerado nuclear. Las investigaciones en relación al estudio de los mecanismos neurales del dolor estuvieron inicialmente enfocadas al estudio del núcleo centromediano, debido a que fue objeto de lesiones

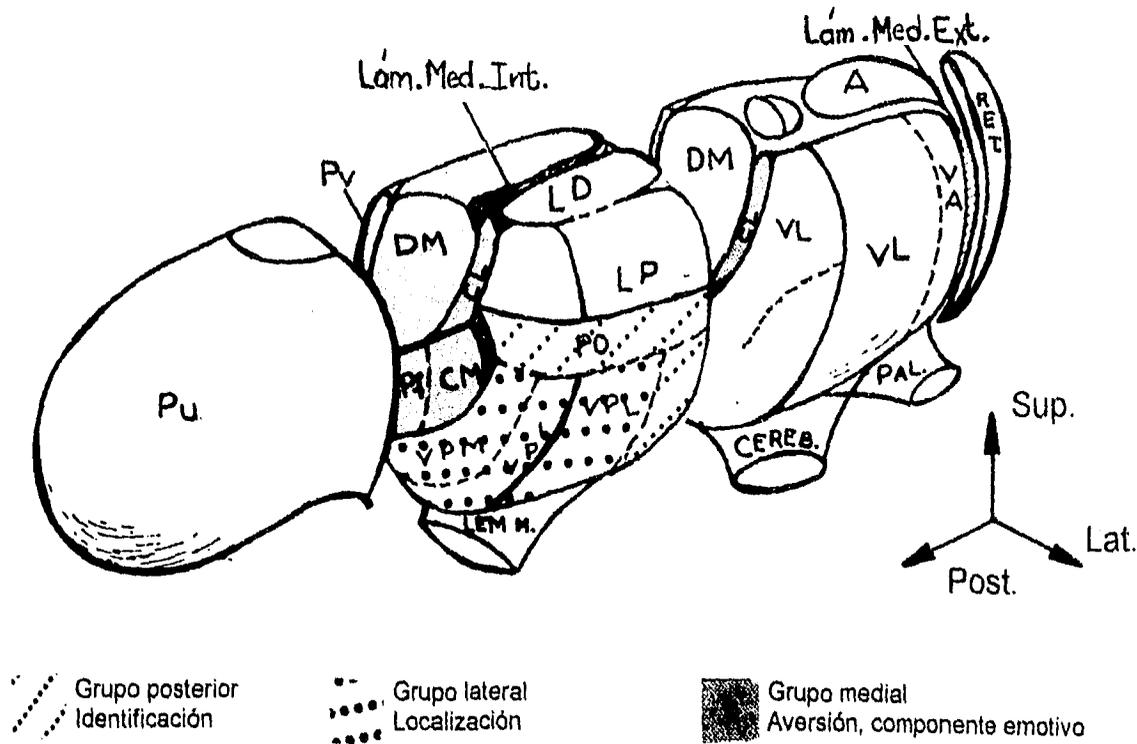


Fig. 1 Grupos talámicos involucrados en la codificación de la información nociceptiva

Se observan, los grupos talámicos involucrados en el procesamiento de la información nociceptiva. El área en puntos finos representa al grupo posterior el cual participa en la identificación de un estímulo sensorial como doloroso; en un fondo de puntos gruesos se representa al grupo lateral que se encarga de la localización del área donde fue aplicado el estímulo nocivo. Finalmente, las áreas oscuras representan al grupo intralaminar que, junto con el grupo medial, participan en la elaboración del aspecto aversivo afectivo de la estimulación nociceptiva. La modulación en estas áreas es el punto de interés de la presente tesis.

El procesamiento de la información de identificación, localización y del aspecto aversivo afectivo son procesadas en estas estructuras en asociación con estructuras corticales, particularmente, el aspecto aversivo del dolor está asociado con el sistema límbico. La orientación espacial del complejo nuclear está indicada por las flechas.

(Modificado de Albe-Fessard D. y J. M. Besson, 1973)

Abreviaturas: A: núcleos anterior, CEREB: aferencias cerebelosas, CL: núcleo central lateral, CM: núcleo centromediano, DM: núcleo dorsomedial, Lam. Med. Ext: lámina medular externa. Lam. Med. Int: lámina medular interna, LD: núcleo laterodorsal, LEM M: lemnisco medial, LP: núcleo lateral posterior, PAL.: aferencias pálidas, Pf: núcleo parafascicular, PO: núcleo posterior, Pu: núcleo pulvinar, Pv: núcleo paraventricular, RET: núcleo reticular, VA: núcleo ventral anterior, VL: núcleo ventral lateral, VPL: núcleo ventroposterolateral, VPM: núcleo ventroposteromedial.

para revertir el dolor en humanos en algunos procedimientos quirúrgicos, con el fundamento de que era este núcleo el que recibía principalmente las terminaciones del tracto paleoespinalámico (ver referencias en Albe-Fessard y cols., 1985). Estos datos corresponden con los reportes en los que se describe que las terminaciones de este tracto se encontraban principalmente en el CL (Lund y Webster, 1967, Mehler y cols., 1960, Giesler y cols., 1976, 1979; Peschansky y cols., 1981, Albe-Fessard y cols., 1984; Peschansky y Ralston, 1985). Desde entonces la atención ha sido enfocada hacia este núcleo.

Actualmente, se cuenta con estudios que muestran que el CL talámico participa en el procesamiento de la información nociceptiva. Se ha reportado que cuando se lesiona este núcleo (u otros del ITal o medial), se reduce significativamente la reacción aversiva a la estimulación nociva (Jeanmonod y col., 1993 y Young y cols., 1995). Por otra parte, se ha reportado que cuando se estimula eléctricamente estas áreas se producen sensaciones desagradables e incluso dolorosas (Tasker y cols., 1981 y Tasker y cols., 1983).

El Núcleo Central Lateral (CL)

Características de la actividad espontánea y provocada por estimulación inocua y nociva

La actividad espontánea del CL se caracteriza por tener una frecuencia de disparo que va de 1 a 6 Hz en preparaciones anestesiadas con uretano (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988, Sánchez-Moreno, 1993). Las células de este núcleo responden a una variedad de estímulos, tanto inocuos como nocivos. Condés-Lara y Omaña-Zapata (1988) reportaron respuestas al tacto en la cola; en el mismo sentido Kayser y Guilbaud (1984) reportaron respuestas al movimiento de articulaciones y a la aplicación de presión ligera en las patas posteriores del animal. Las células del CL responden a la estimulación nociva producida por la estimulación eléctrica subcutánea de las patas posteriores del animal (Andersen, 1986), así como a la estimulación nociva mecánica aplicada en las patas posteriores y cola (Peschanski y cols., 1981) y por estimulación térmica aplicada en la cola del animal (Condés-Lara y cols., 1991). Se ha reportado que la estimulación nociva provoca en estas células una respuesta

principalmente de posdescarga con una larga duración, que se presenta inmediatamente después del inicio de la estimulación nociva (Albe-Fessard y Besson, 1973, Chang, 1973). Este tipo de respuestas se reprodujeron en los experimentos realizados en esta tesis y pueden observarse, en la sección de resultados, en las figuras 14 y 15. Por otra parte, se ha documentado que estas células son de adaptación lenta (Albe-Fessard y Besson, 1973).

Las células del CL presentan también respuestas a la estimulación nociva tónica, como es la provocada por la aplicación subcutánea de carragenina, un agente inflamatorio cuyos efectos hiperalgésicos están presentes en la actividad registrada en este núcleo hasta 86 h después de haberse aplicado. En estas condiciones la actividad celular cambia significativamente a las 24h posteriores a la inyección de carragenina, pasando de una actividad control de 6.0 ± 0.9 Hz a una actividad exacerbada de 22.19 ± 3.23 Hz, la cual no permite observar respuestas ante estimulación inocua o nociva fásica (Sánchez-Moreno, 1993 y Condés-Lara y cols., 1996). Kayser y Guilbaud (1984) reportan que las células de este núcleo varían su responsividad ante la estimulación inocua y nociva en ratas con poliartritis experimental, lo que hace que al único estímulo que respondan sea a la estimulación nociva de la cola. Un hecho evidente en dicho trabajo (que no es discutido por los autores) es el aumento de la frecuencia de descarga de las células del CL bajo condiciones de dolor por poliartritis experimental. En estos casos de activación exacerbada provocada por estimulación nociva tónica (Sánchez-Moreno, 1993, Kayser y Guilbaud, 1984 y Condés-Lara y cols. 1996) es evidente que el incremento en la frecuencia de disparo parece generar un efecto de enmascaramiento que impide observar respuestas a la estimulación inocua o nociva fásica, de menor frecuencia.

El CL parece no tener organización somatotópica continua (para revisión ver Willis, 1985) además, sus campos sensoriales son heterotópicos, polimodales (Condés-Lara y Gutierrez, 1986) muy grandes y preferencialmente contralaterales (Albe-Fessard y Besson, 1973, Albe-Fessard y cols., 1985).

Aferencias del CL

El CL, además de las aferencias provenientes del tracto paleoespinalámico, recibe aferencias del núcleo del rafe dorsal (RD), del CL contralateral, así como de la corteza prefrontal medial ipsilateral (Condés-Lara y cols., 1990). De igual importancia, en relación a las posibles interacciones moduladoras de la actividad nociceptiva procesada en el CL, son las aferencias que recibe del núcleo Locus Coeruleus (LC) y del núcleo laterodorsal tegmental (Condés-Lara y cols., 1990), los cuales representan posibles fuentes de noradrenalina para el CL.

Eferencias del CL

Se ha reportado que el CL proyecta a amplias áreas corticales, principalmente a la corteza de asociación prefrontal (Albe-Fessard y cols., 1983a y 1984, Condés-Lara y cols., 1990, Berendsen y Groenewegen, 1991), además, emite proyecciones a los ganglios basales (Jones y Leavitt, 1974) y a las cortezas motora y somatosensorial (Cesaro y cols., 1979).

Modulación de la Información Nociceptiva Procesada en los ITal

De los ITal, el núcleo que ha recibido mayor atención respecto a la modulación de sus respuestas nociceptivas, ha sido el núcleo parafascicular. Este interés especial se deriva de observaciones hechas en el humano que permitieron conocer que la estimulación eléctrica de este núcleo produce analgesia (Richardson y Akil, 1977, Boivie y Meyerson, 1982).

Reyes-Vázquez y cols., (1989) y Dong y cols., (1991) han reportado modulación, tanto de la actividad espontánea como de las respuestas a la estimulación nociva registradas en el núcleo parafascicular de la rata, por estimulación eléctrica del RD.

Condés-Lara y cols. (1989) han reportado que el CL tiene células que exhiben respuestas convergentes a la estimulación eléctrica del DR y a la estimulación nociva térmica y que son capaces de codificar la duración de ambos estímulos; el eléctrico y el sensorial nocivo. Además las células del CL talámico cambian su patrón de descarga por un nuevo patrón de disparo rítmico, después de la estimulación eléctrica del DR.

Las evidencias referidas en este capítulo, muestran que la información nociceptiva procesada supraespinalmente, especialmente en los ITal, que se han asociado al procesamiento de la información del componente aversivo-afectivo de la estimulación dolorosa, es susceptible de ser modulada por la manipulación de áreas que se considera que producen analgesia al ser estimuladas eléctricamente, como es el caso del LC (Foote y cols., 1983).

CAPITULO 3

LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL (Pfcx) EN EL PROCESAMIENTO Y LA MODULACIÓN DE LA INFORMACIÓN NOCICEPTIVA

Diversas evidencias indican que la corteza cerebral juega un papel importante en el procesamiento de la información sensorial dolorosa, ver Willis (1985). Se ha reportado que la estimulación de la corteza cerebral del humano es capaz de producir dolor (Penfield y Boldrey, 1937), el cual puede ser experimentado como auras de tipo epiléptico (Garcín, 1937 y Lewin y Phillips, 1952). Asimismo, la producción de lesiones de la corteza cerebral puede producir un síndrome similar al síndrome talámico doloroso (Biernond, 1956).

La Pfcx en la Transmisión y Modulación de la Información Nociceptiva

Se considera a la corteza cerebral como la estación final en el procesamiento de la información sensorial, en este contexto se ha reportado que las células de la Pfcx responden a la estimulación nociva térmica (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988) y mecánica (Mantz y cols., 1988). Estas respuestas nociceptivas están presentes en una alta proporción en esta corteza y son predominantemente excitadoras, en preparaciones bajo anestesia con uretano (Condés-Lara y cols., 1991). Por otra parte Mantz y cols. (1988) reportan que bajo anestesia con halotano, que fue el anestésico empleado en la experimentación de esta tesis, el 26% de las células de la Pfcx, son nociceptivas. También se sabe que aproximadamente el 50 % de las células de esta corteza responden a la estimulación inocua y pueden presentar respuestas de tipo polimodal y heterotópico (Hardy y Haigler, 1985, Condés-Lara y cols., 1991, Sánchez-Moreno, 1993).

Diversas evidencias indican que la corteza prefrontal puede actuar para modular la nocicepción. Entre éstas están las que muestran la participación en la producción de analgesia de áreas que se encuentran a lo largo de la trayectoria de las proyecciones de la corteza al mesencéfalo (Adams y cols., 1974, Cooper y cols., 1980, Ervin y cols., 1966, Schmidek y cols., 1971, Andy, 1980 y Richardson y Akil, 1977). Así, Hardy (1984) tanto en el gato como en la rata, ha demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza

prefrontal produce analgesia conductual, con correlatos electrofisiológicos, evaluada por medio de la prueba de la plancha caliente, entre otras.

Por otro lado, se ha reportado que la corteza prefrontal medial ejerce un control facilitador sobre la actividad espontánea (Albe-Fessard y cols., 1983 a y b) y provocada por estimulación nociva registrada en ITal (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988, Condés-Lara y cols., 1991 y Sánchez-Moreno, 1993). De esta forma se postula que la PFCx facilita la actividad espontánea y la actividad producida por estimulación nociva periférica a nivel de los ITal. Por la importancia de esta interacción corticotalámica en la interpretación de los resultados obtenidos en esta tesis, este último grupo de evidencias se detallarán más adelante en el apartado de relaciones morfológicas y funcionales de la PFCx y el CL.

Se ha demostrado que la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal, disminuye la taquicardia resultante de la estimulación nociva (Wilcott, 1984). Asimismo Sara y Hervé (1995) han documentado la existencia de proyecciones de la PFCx al LC, estas proyecciones cortico-coeruleas sugieren que la PFCx puede activar procesos de analgesia mediada por el LC.

Relaciones Morfológicas y Funcionales de la PFCx y el CL

Las conexiones recíprocas entre el tálamo y la corteza cerebral fueron inicialmente descritas por Cajal (Jones, 1985). Se ha reportado la existencia de conexiones recíprocas entre los ITal, específicamente entre el CL y la PFCx, empleando diferentes técnicas.

Berendsen y Gronewegen (1991) inyectaron la leucoaglutinina de *Phaseolus vulgaris* (un marcador de transporte axonal anterógrado) en el CL y reportaron marcaje en la corteza frontal. De manera adicional, inyectando peroxidasa de rábano (HRP) (trazador retrógrado) en el CL se observó marcaje en la PFCx (Albe-Fessard y cols., 1983a). La reciprocidad en las conexiones entre estas dos estructuras ha sido corroborada por la inyección del trazador axonal anterógrado-retrógrado HRP-WGA (Albe-Fessard y cols., 1984, Condés-Lara y cols., 1990) y por la inyección del trazador HRP sin conjugar, inyectados en su turno, en la PFCx o en el CL (Albe-Fessard y cols., 1983a).

Existen evidencias electrofisiológicas que corroboran la existencia de conexiones recíprocas entre la Pfcx y el CL y que apoyan la funcionalidad de éstas. Albe-Fessard y cols. (1983a, 1984) reportaron respuestas antidrómicas en la Pfcx al estimular el CL. Estas proyecciones Pfcx-CL presentaron una moda en su velocidad de conducción de 1.5 m/s, es decir, de conducción lenta y escasamente mielinizadas. Las proyecciones en el sentido inverso también fueron estudiadas por este grupo, encontrando que, para las proyecciones ascendentes CL-Pfcx, la moda en la velocidad de conducción fue de 0.5 m/s. Este grupo ha empleado la técnica de la depresión cortical propagante para estudiar, en particular, la relación funcional de las proyecciones descendentes de la Pfcx al CL.

La técnica de la depresión cortical propagante o depresión de Leao (DCP) permite remover de manera transitoria y reversible la influencia cortical a través de la aplicación de KCl sobre la superficie dural de la corteza cerebral, provocando una onda de despolarización que viaja radialmente en la corteza ipsilateral, en encéfalos lisos como el de la rata (Bures y cols., 1974). Esta técnica permite estudiar qué sucede con la actividad de áreas subcorticales, que están relacionadas con regiones corticales. El grupo de Albe-Fessard (1983b, 1984) describió que las proyecciones descendentes de la Pfcx al CL ejercen una influencia cortical facilitadora sobre la actividad espontánea registrada en el CL. Esta influencia facilitadora queda demostrada cuando de manera concomitante a la inactivación cortical, producida por la DCP, se observa, en el LC, el bloqueo de la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva fásica (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988 Condés-Lara y cols., 1991) y tónica (Sánchez-Moreno, 1993 y Condés-Lara y cols., 1996). Esta acción facilitadora de la Pfcx sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva periférica registrada a nivel talámico también se comprobó utilizando el enfriamiento cortical como otra técnica de remoción reversible (Condés-Lara y cols., 1991). Un ejemplo de la influencia cortical facilitadora que actúa sobre la actividad provocada por estimulación nociva fásica registrada en el CL, se ilustra en la figura 2.

Hasta el momento, tenemos un panorama en el que se observa que la modulación de las respuestas nociceptivas del tálamo intralaminar, es factible a través de la aferencias

corticales a estos núcleos. De esta forma, surge la inquietud por conocer los efectos de la estimulación eléctrica de una área que produce analgesia conductual, como lo es el LC, sobre la actividad espontánea y provocada por estimulación nociceptiva registrada en la Pfcx y en el CL, áreas que como veremos en el siguiente capítulo están conectadas con el LC.

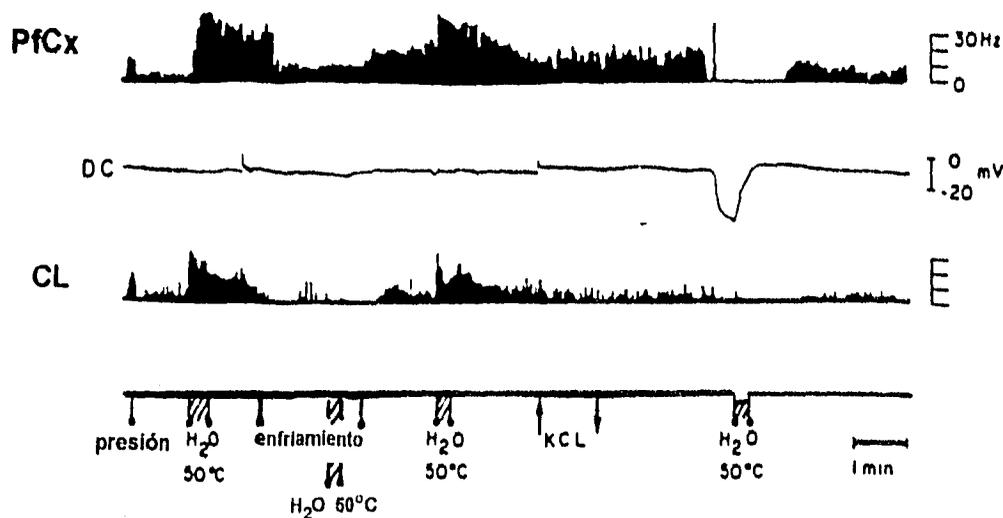


Fig. 2 Influencia cortical facilitadora sobre la actividad del CL provocada por estimulación nociva

El primer y tercer trazo representan los histogramas de frecuencia de descarga de células localizadas en la PfCx y en el CL, respectivamente. El segundo trazo corresponde al registro de la DC cortical. El cuarto trazo indica el momento de la aplicación de los estímulos nocivos fásicos; presión: presión nociva aplicada en la cola del animal; H₂O 50°C: inmersión de la cola del animal en agua a 50°C. Se indica en este trazo el tiempo de aplicación (↑) y remoción (↓) del agente despolarizante (KCl).

En los histogramas de frecuencia de descarga cortical y talámico se muestran las respuestas a la estimulación nociva mecánica (presión) y térmica (H₂O 50°C), como un incremento de la frecuencia de disparo celular concomitante a la aplicación de los estímulos nocivos.

La remoción temporal de la influencia cortical se produjo por el enfriamiento del área registrada así como por la despolarización masiva de ésta.

La aplicación de KCl en la corteza occipital produce la DCP que se propaga hasta afectar a la región cortical que se registra (PfCx). En el histograma se puede observar inicialmente una descarga fásica de alto voltaje precedida por un breve silencio que indican la cercanía de la despolarización masiva de la corteza, este fenómeno es advertido simultáneamente por la deflexión indicada en el registro de DC cortical. Nótese que el estímulo térmico que se aplicó dentro de los períodos de inactivación cortical y que anteriormente había sido efectivo para producir una respuesta en ambas zonas registradas, no produjo respuesta.

(Tomado de Condés-Lara y cols., 1991)

CAPÍTULO 4

EL GRUPO LOCUS COERULEUS

Localización, Anatomía y Población Celular

El grupo locus coeruleus es una agrupación distintiva de neuronas localizadas cerca de la pared del cuarto ventrículo, en el tegmento pontino dorsal. Este grupo limita; dorsalmente con el cuarto ventrículo y con el fascículo superior cerebeloso; lateralmente con los núcleos del trigémino, parabraquial y de Kölliker-Fuse; medialmente con la sustancia gris acueductal y ventralmente con el fascículo medial longitudinal.

El grupo locus coeruleus está constituido de células del propio núcleo locus coeruleus o grupo A6 con base en la nomenclatura de Dahlström y Fuxe (1964), del grupo posterior A4 y del grupo subcoeruleus o A7. Se considera que este conglomerado celular esta formado, en la rata albina, por 1624 ± 20 células.

Citoarquitectura del Núcleo Locus Coeruleus (LC)

Los trabajos de Swanson, 1976 y Grzanna y Molliver, 1980, son los que inicialmente reportaron subpoblaciones celulares morfológicamente diferentes en el LC. Actualmente se han descrito seis principales tipos celulares del grupo LC con distribuciones espaciales características (Loughlin y cols., 1986). Estos tipos celulares se describen a continuación y se muestran en la figura 3. Los tipos celulares son: células multipolares grandes del núcleo locus subcoeruleus (SubLC); células multipolares grandes del polo anterior del LC; células fusiformes de la porción dorsal del LC; células ligeramente fusiformes del polo posterior del LC, adyacentes al fascículo cerebelar superior; células nucleares que se encuentran distribuidas a lo largo del cuerpo principal del LC y células redondas pequeñas, localizadas en la región ventromedial y en el polo anterior del LC.

Naturaleza Neuroquímica del LC

Utilizando la técnica inmunohistoquímica que detecta a la enzima dopamina- β -hidroxilasa (Hartman y Udenfriend, 1972) la que cataliza la síntesis final de la noradrenalina a

partir de la dopamina, se logró identificar al LC como el grupo más distintivo en su contenido de noradrenalina. esta técnica es específica para detectar la presencia de NA, ya que esta enzima no está presente en neuronas dopaminérgicas ni indolaminérgicas. Asimismo, se han localizado otras fuentes noradrenérgicas de importancia en el puente, médula oblongata y en los grupos laterales tegmentales (Swanson y Hartman, 1985).

Eferencias del LC

En este núcleo se han descrito siete agrupamientos celulares con cierto grado de especialización dependiente de las estructuras que inervan (Loughlin y cols., 1986).

Estos agrupamientos celulares con proyecciones particulares en el LC, están ilustrados en la figura 3 y son de especial interés para esta tesis, estos agrupamientos son los siguientes:

Las células fusiformes en el límite dorsal del LC que proyectan al hipocampo y a la corteza cerebral.

Las células multipolares grandes, anteriores al LC, que proyectan al hipotálamo y que coexisten con las proyecciones al tálamo.

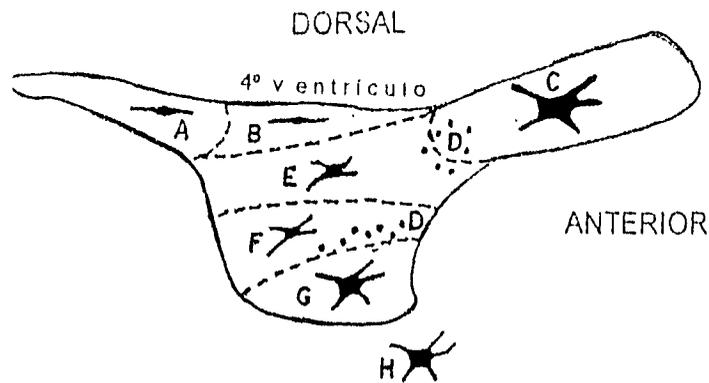
Las células pequeñas redondas localizadas en la región ventral del LC justo en el límite del polo anterior del LC y que proyectan al hipotálamo y al tálamo.

Las células nucleares localizadas aproximadamente en las dos terceras partes dorsales del núcleo que proyectan a la neocorteza, al hipocampo, al hipotálamo, tálamo y al cerebelo.

Las células nucleares del tercio ventral que inervan al cerebelo, cordón espinal, hipotálamo, tálamo y neocorteza.

A pesar de que las evidencias de Loughlin y cols. (1986) definen subpoblaciones del LC con eferencias especializadas, las implicaciones funcionales de éstas aún no son claras.

- A → HPC
- B → HPC, CX
- C → HIP
- D → HIP
- E → HIP, HPC, CX, CB
- F → CE, CB, CX, HIP
- G → CE, CB
- H → CE, CB



- Céls. fusiformes
- Céls. ligeramente fusiformes
- Céls. nucleares
- Céls. multipolares grandes
- Céls. multipolares pequeñas
- Céls. pequeñas redondas

Fig. 3 Subpoblaciones celulares del LC

Se muestra en un esquema sagital del LC, las subpoblaciones celulares identificadas considerando la morfología celular y las proyecciones eferentes preferenciales.

La parte dorsal del núcleo limitada por el cuarto ventrículo, está en la parte superior, la parte anterior está a la derecha.

Las subpoblaciones morfológicas se identifican por la figura del tipo celular correspondiente, mientras que las subpoblaciones con proyecciones eferentes preferenciales se identifican con letras. Los tipos celulares morfológicos se listan a la derecha de la figura y los tipos con proyecciones preferenciales a la izquierda.

Se muestran las siguientes poblaciones con proyecciones preferenciales: las células fusiformes, en el límite dorsal del LC proyecta al hipocampo y a la corteza cerebral (A y B); las células multipolares grandes, anteriores al LC, que proyectan al hipocampo y que coexisten con las proyecciones que se dirigen al tálamo (C); las células pequeñas redondas localizadas en la región ventral del LC justo en el límite del polo anterior del LC y que proyectan al hipotálamo y tálamo (D); las células nucleares localizadas aproximadamente en las dos terceras partes dorsales del núcleo que proyectan a la neocorteza, al hipocampo, al hipotálamo, al tálamo y al cerebelo (E y F) y las células multipolares pequeñas que proyectan al cerebelo y al cordón espinal (G).

Nótese que no existe una relación directa entre un tipo celular morfológico y un área de innervación preferencial.

(Tomado de Loughlin y cols., 1986)

CE: cerebelo, CE: cordón espinal, CX: neocorteza, HIP: hipotálamo, HPC: hipocampo.

Si bien, Loughlin y cols. (1986) aportan evidencias de la existencia de subpoblaciones celulares con proyecciones preferenciales hacia la neocorteza y hacia el tálamo, hasta el momento no se conoce con precisión la inervación noradrenérgica proveniente del LC al Tálamo medio y a la Pfcx. No obstante, como se describe en las siguientes líneas, la existencia de receptores adrenérgicos, particularmente en el caso de la Pfcx, cuya única fuente de noradrenalina es el LC, apoya la existencia de proyecciones ascendentes del LC a esta estructura cortical.

Receptores adrenérgicos en la Pfcx y en el CL

La clasificación farmacológica más reciente de los receptores adrenérgicos divide a éstos en tres tipos, estos son: el tipo α -1, α -2 y β con sus respectivos subtipos α -1A/D, α -1B, α -2 y β -1, β -2 (Bylund 1988), considerando esta clasificación, recientemente se reportó la distribución de algunos de estos subtipos de receptores en el SNC.

Pieribone y cols. (1994), empleando la técnica de hibridación *in situ* del ARNm de diversos receptores adrenérgicos encontraron que, los subtipos α -1B y α -1A/D están presentes predominantemente en las láminas II-V de la corteza frontal. A nivel talámico el subtipo α -1B se distribuye prácticamente en todos los núcleos talámicos a excepción del reticular y habenular. Esta distribución se ilustra en la figura 4A.

Por otra parte Unnerstall y cols. (1984) reportaron una densidad moderada de receptores α -2 en el tálamo intralaminar evidenciada por la unión del agonista a clonidina. Nicholas y cols. (1993) empleando la técnica de hibridación *in situ* del ARNm de los subtipos de receptores β -1 y β -2, reportaron que la corteza del cíngulo así como la corteza frontal mostraron moderada densidad del subtipo de receptor β -1, mientras que el subtipo β -2 se distribuyó principalmente en los ITal, con una particular mayor densidad en el CL (figura 4B).

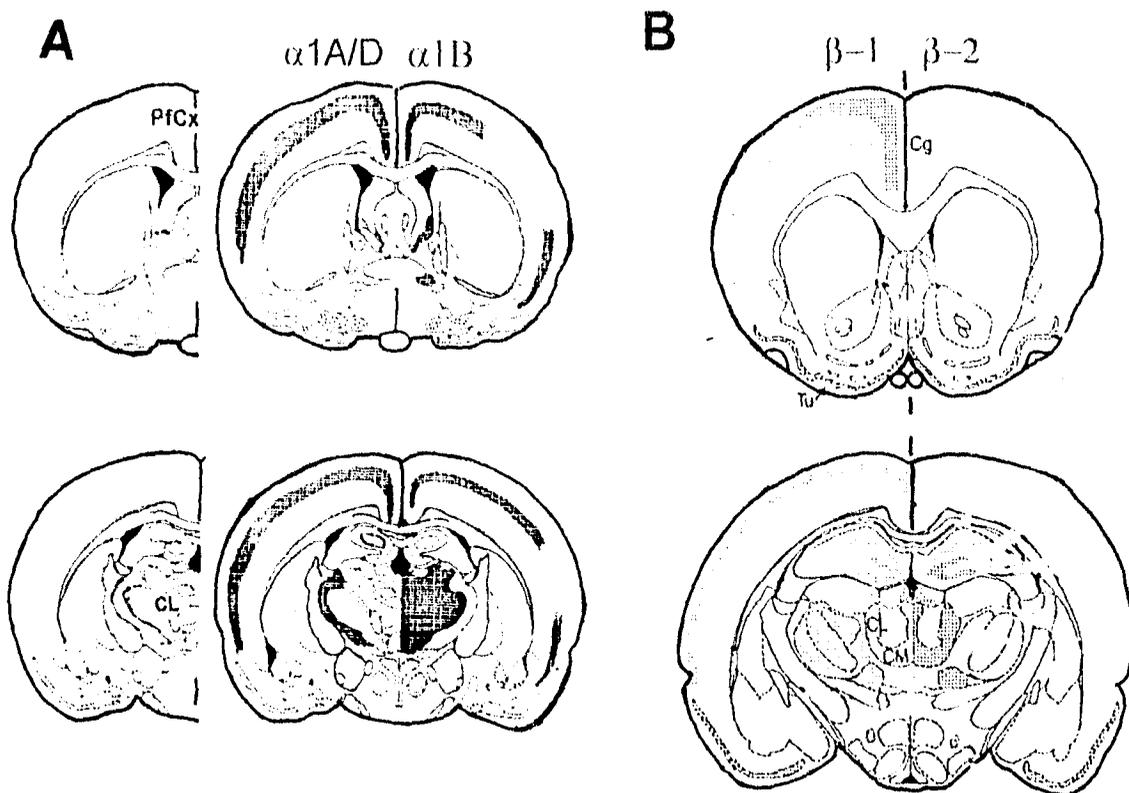


Fig.4 Receptores adrenérgicos en la PFCx y en el CL

Se muestra, en diagramas de cortes histológicos a nivel de la PFCx (diagramas superiores) y del CL talámico (diagramas inferiores), la distribución de receptores adrenérgicos α y β . Esta distribución fue determinada por la técnica de hibridación *in situ* del RNA mensajero.

En **A**, se muestra la distribución de los subtipos $\alpha_{1A/D}$ y α_{1B} y en **B**, la distribución de los subtipos de receptores $\beta-1$ y $\beta-2$.

Nótese que en la PFCx se presentan en diferente organización los receptores $\alpha_{1A/D}$, α_{1B} y $\beta-1$, mientras que el receptor $\beta-2$ está ausente; este subtipo de receptor $\beta-2$ está especialmente presente en el CL y en otros núcleos del ITal, así como del grupo medial talámico, este receptor $\beta-2$ coexiste con el receptor α_{1B} pero no con el receptor $\alpha_{1A/D}$.

En estas dos áreas, se nota que la distribución del subtipo de receptor $\alpha_{1A/D}$ es exclusiva de la PFCx, mientras que el subtipo $\beta-2$ es exclusivo para el tálamo intralaminar y medial.

El receptor $\alpha-2$ no ilustrado, está presente en una subregión de la corteza prefrontal, la corteza del cíngulo, además está presente en el tálamo intralaminar y medial (Unnerstall y cols. 1984).

(Modificado de Nicholas y cols., 1993 y de Pieribone y cols., 1994)

La presencia de receptores adrenérgicos, particularmente en el tálamo intralaminar, no asegura que la noradrenalina que ocupa estos receptores provenga del LC, ya que los núcleos laterodorsales tegmentales también emiten proyecciones particularmente al CL talámico (Condés-Lara y cols., 1990), lo que representa la posibilidad de que estos núcleos sean una fuente adicional de noradrenalina para el tálamo.

Aferencias del LC

Inicialmente se consideró al LC como un núcleo que presentaba limitadas aferencias y muy profusas eferencias (Loughlin y Fallon., 1985). En este contexto el LC sólo presentaba dos aferencias provenientes del núcleo paragigantocelular y el núcleo hipogloso proposito.

En numerosos reportes sobre las aferencias al LC se señalan estructuras comunes como son: la corteza insular, el núcleo central de la amígdala, las áreas preópticas magnocelular medial y lateral, el núcleo de la estría terminalis, las áreas paraventricular e hipotalámica lateral, la sustancia gris, la formación reticular; los nucleos del rafé, vestibular, del tracto solitario y reticular lateral (Foote y cols., 1983).

Pocos y muy recientes estudios muestran a la Pfcx y a los ITal como fuentes de aferencias al grupo LC. Respecto a la Pfcx, Condés-Lara y cols., (1990) reportaron la existencia de células marcadas en el LC tiempo después de la inyección del complejo trazador axonal HRP-WGA en la Pfcx. La localización de estas células en el LC es congruente con la localización de las células con proyecciones preferenciales hacia la neocorteza propuesta por Loughlin y cols., (1986). Éstas se localizan en la parte dorsal del núcleo, en la cara ventricular. Por otra parte Luppi y cols., (1995) reportaron la existencia de conexiones de la corteza frontal al LC a través de marcaje axonal anterógrado, estos autores refieren que son pocas las fibras provenientes del LC que se observan en esta área cortical. Al respecto Sara y Hervé (1995) describieron la existencia de proyecciones monosinápticas de la corteza frontal área 2 (Pfcx) al LC, al registrar respuestas antidrómicas en la Pfcx, producidas por estimulación eléctrica del LC.

Finalmente, el grupo de Condés-Lara (1990), reportó la existencia de células marcadas por el complejo HRP-WGA en el LC después de ser inyectado en el CL. Nuevamente se puede observar una congruencia entre la localización de estas células en el LC con la propuesta por Loughlin y cols. (1986) para las células con proyecciones talámicas, ya que estas células dentro del LC se distribuyeron en una dirección dorso-ventral más allá de la distribución de la población de células marcadas cuando la inyección del complejo trazador se localizó en la PFCx.

Actividad Espontánea del LC

Diversos estudios han mostrado que las células del LC varían su frecuencia de descarga en función al grado de vigilia en que se encuentre el organismo. De esta forma se sabe que en la rata albina la frecuencia de disparo varía de la siguiente forma: en vigilia de 2.12 ± 0.20 Hz, en el sueño de ondas lentas de 0.69 ± 0.16 Hz y en el sueño paradójico de 0.02 ± 0.01 Hz. (Foote y cols., 1983)

En preparaciones con anestesia se sabe que la actividad espontánea de las células del LC se presenta en una forma lenta y regular. Foote y cols (1983) han publicado observaciones inéditas de Aston Jones en las que reporta las frecuencias de disparo celular en diferentes condiciones anestésicas. Los anestésicos empleados fueron el clorhidrato, el uretano y el halotano, además se estudió el disparo celular en una preparación paralizada con galamina. El nivel de la actividad espontánea alcanzada bajo estos tratamientos fue 1.1 Hz, 2.6 Hz, 2.4 Hz y 6-30 Hz respectivamente.

Por otra parte Elam y cols. (1981) reportaron una activación de las células del LC en una relación dosis-dependiente por hipercapnia o por hipoxia.

Actividad Provocada en el LC

Igarashi y cols., (1979) reportaron que el 23 y el 33 % de las células del LC y del SubLC respectivamente, presentaron respuestas convergentes a la estimulación de la pulpa dental, del nervio óptico y del nervio ciático.

La estimulación sensorial nociva produce en estas células una respuesta excitatoria en forma de trenes que es seguida por un decremento prolongado de la actividad celular. Durante este decremento de la actividad las respuestas a estímulos adicionales nocivos son atenuadas (Korf y cols., 1974, Cederbaum y Aghajanian, 1976 y 1978).

CAPITULO 5

EL SISTEMA NORADRENÉRGINICO EN LA MODULACIÓN SUPRAESPINAL DE LA ACTIVIDAD ESPONTÁNEA Y PROVOCADA POR ESTIMULACIÓN NOCIVA

Efectos de la Estimulación Eléctrica del LC en la Actividad Espontánea de Estructuras Talámicas y Corticales

En la corteza visual, rostral y del cíngulo se ha observado que la estimulación eléctrica en trenes del LC produce predominantemente efectos inhibitorios (40-50%) aunque también excitatorios (10-15%) (Dillier y cols., 1978 y Olpe y cols., 1980).

Mantz y cols. (1988) reportaron que en la Pfcx, la estimulación eléctrica repetida del LC en trenes con pulsos de 0.4 ms a 20 Hz, durante 10 s produce una inhibición de larga duración (rango 20-75 s, en promedio 45 ± 6 s). Los mismos autores reportaron que una pequeña población de células, (26%) responde a la estimulación nociva. Esta respuesta no es completamente inhibida durante la estimulación del LC, mientras que es inhibida por completo por la estimulación del área ventral tegmental

Rivner y Sutin (1981) encontraron que el 30% de las células de los núcleos talámicos laterales, particularmente el ventral lateral, el ventral anterior y el centromediano; muestran una gran latencia para la inhibición producida por la estimulación del LC (100 a 1 000 ms) además de una larga duración de este efecto (1 183 ms en promedio). Por otra parte, se ha observado un incremento significativo de la actividad espontánea del núcleo geniculado lateral cuando se aplican estímulos fásicos en el LC (6 pulsos a 30 Hz) con una latencia para el efecto de 360 ms en promedio, a partir del inicio del estímulo. Asimismo, se ha reportado como efecto adicional el cambio del patrón de disparo celular (Holdefer y Jacobs, 1994).

Se ha mostrado que la estimulación eléctrica del LC produce una inhibición de la actividad de las células piramidales del hipocampo cuando el estímulo eléctrico aplicado en forma de tren con una duración de pulso de 0.2 ms aplicado por 5 s; la inhibición dura de 5 a 120 s después de la salida del estímulo y una latencia de inhibición de entre 150 a 200 ms después de la entrada del estímulo (Segal y Bloom, 1974).

Si bien, sabemos que la estimulación eléctrica del LC puede producir predominantemente efectos inhibitorios sobre la actividad espontánea de múltiples estructuras con las que establece conexiones; no se conoce aún el papel de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad provocada por estimulación nociva en otras regiones del SNC a nivel supraespinal.

Agonistas Adrenérgicos en la Modulación al Dolor

Se ha descrito que las células noradrenérgicas constituyen un sistema neuronal importante que puede alterar la responsividad a la estimulación nociva (Proudfit, 1988). La mayoría de los estudios sobre la participación de las células noradrenérgicas en la modulación del dolor se han restringido al cordón espinal. De tal forma que, se ha postulado que existen cuatro sistemas noradrenérgicos celulares que pueden modular la nocicepción a nivel espinal, tres de estos sistemas parecen estar involucrados en la producción de antinocicepción, mientras que el cuarto parece en sí producir nocicepción (Jones, 1991).

El primer sistema involucrado en la producción de antinocicepción se origina en el LC e involucra de manera importante al SubLC. El segundo sistema de células noradrenérgicas está localizado en el grupo A1 y forma parte del núcleo reticular lateral de la médula ventrolateral, mientras que el tercero se origina en la parte rostral del grupo A5 y puede incluir al grupo A7. Estas tres áreas, al ser estimuladas, producen antinocicepción a través de la inhibición de las células del asta dorsal de la médula espinal. Esta antinocicepción se revierte por la administración intratecal de antagonistas noradrenérgicos (Proudfit, 1988).

El cuarto sistema, localizado en el grupo A5, proyecta e inhibe tónicamente a las células de la médula ventromedial. La inyección local de antagonistas noradrenérgicos activan (desinhiben) a las células en la médula ventromedial, produciendo nocicepción (Proudfit, 1988).

La información con la que se cuenta actualmente sobre la participación del sistema noradrenérgico en la producción de modulación del dolor a nivel espinal es bastante

detallada. Sin embargo, la investigación actual en relación al papel de este sistema en la modulación del dolor a nivel supraespinal es aún incipiente.

Son muy recientes los reportes que muestran evidencias de la participación del sistema noradrenérgico en la modulación al dolor a nivel supraespinal. Estas evidencias, que se detallan enseguida, fundamentan el presente trabajo.

Kurosawa y cols. (1993) demostraron que la estimulación cutánea mecánica nociva incrementa la liberación extracelular de noradrenalina en la corteza cerebral. En este estudio se reporta que la aplicación de piquetes agudos durante 5 min aplicados en la patas posteriores o anteriores, incrementó significativamente la concentración de noradrenalina en la corteza parietal, mientras que la estimulación inocua no produjo cambios significativos.

Dennis y cols., (1980) evaluaron la eficacia de la clonidina (α -2 agonista), de la yohimbina (α -2 antagonista), del isoproterenol (β -2 agonista) y del propanolol (β -2 antagonista) en diferentes pruebas de dolor, entre las que estaban las pruebas de la formalina y de la plancha caliente. Este grupo reportó que tanto la clonidina como el isoproterenol eran eficientes para producir analgesia en la prueba de la formalina. De lo que se puede concluir que particularmente los subtipos de receptores α -2 y β -2 son capaces de mediar una modulación supraespinal del dolor. No obstante, actualmente se cuenta con agonistas mucho más eficaces y selectivos que la clonidina y el isoproterenol.

Finalmente, Pertovaara y cols. (1991) reportaron que la medetomidina, el agonista α -2 más potente y selectivo reportado hasta el momento, es capaz de producir antinocicepción a diferentes niveles de la vía sensorial cuando es aplicada sistémicamente a diferentes dosis. En dosis anestésicas (300 μ g/kg) puede abolir las respuestas celulares a nivel del tálamo medio producidas por la estimulación nociva periférica y las respuestas reflejas que se originan a través de mecanismos segmentales espinales, que presumiblemente están mediadas por receptores α -2. A dosis subanestésicas (100 μ g/kg) puede disminuir significativamente las respuestas producidas por la estimulación nociva periférica registradas en el tálamo medio, este efecto es reversible por la administración de atipamezole (antagonista α -2). Estos autores muestran que, los efectos antinociceptivos observados por la

administración sistémica de la medetomidina a dosis subanestésicas sólo es efectiva en algunas formas de respuesta nociceptivas organizadas a nivel supraespinal, tales como las respuestas a la formalina (integrada en el tálamo) o como las respuestas registradas en el tálamo medio, las cuales como ya se ha mencionado se han relacionado con el componente afectivo del dolor en el hombre.

De la misma forma, Pertovaara y cols., (1993) señalan, en otros reportes, que la administración sistémica de medetomidina muestra eficacia antinociceptiva en la prueba de la formalina (Pertovaara y cols., 1990) y en la plancha caliente (Fisher y cols., 1991).

Resulta interesante saber que la dosis referida anteriormente como dosis subanestésica, que fue capaz de inhibir las respuestas a la estimulación nociva periférica registradas en el tálamo medio, produciendo analgesia total en la prueba de la formalina (Pertovaara y cols., 1990), la cual es organizada supraespinalmente. Debido a que la conducta característica producida por la formalina puede estar reflejando un componente afectivo-emotivo del dolor, para cuyo procesamiento el tálamo medio es importante, es posible postular que la medetomidina actúa sobre estructuras supraespinales involucradas en el componente afectivo-emotivo del dolor. Esta acción de la medetomidina puede ser el resultado de una alta afinidad de estas estructuras supraespinales *per se*.

La participación de la medetomidina en la modulación del componente aversivo-afectivo en el humano ya ha sido reportada por Kauppila y cols., (1991). En ese estudio se reportó el efecto de la administración intravenosa de la medetomidina, en el umbral al dolor de sujetos sanos voluntarios. Se observó que el agonista no influencia el umbral al dolor por estimulación eléctrica de la pulpa dental ni por estimulación nociva térmica cutánea. Por otra parte, la medetomidina produjo una atenuación significativa del componente aversivo-afectivo del dolor cuando éste fue producido por isquemia inducida por un torniquete, mientras que el componente de identificación sensorial del dolor isquémico no fue atenuado.

CAPÍTULO 6

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Planteamiento del Problema

Este proyecto surge como consecuencia de los resultados obtenidos al inyectar el trazador retrógrado-anterógrado HRP-WGA en la Pfcx o en el CL del grupo ITal. Los resultados mostraron que en ambos casos se marcan células tanto en el RD como en el LC (Condés-Lara y cols., 1990). En el estudio descrito, se documentan las conexiones por un lado, entre la Pfcx y el CL y por otro con el RD y el LC. Con anterioridad, los mismos autores habían observado que estas estructuras del cerebro anterior, presentaban respuestas convergentes a la estimulación del RD y a la estimulación nociva periférica (Condés-Lara y cols., 1989). La existencia de células del LC con marca del trazador axonal inyectado en la Pfcx y en el CL permitió sugerir la posibilidad de que las proyecciones ascendentes del LC al CL y a la Pfcx estuvieran involucradas en un sistema ascendente de modulación del dolor.

Ahora se sabe que la información nociceptiva procesada en los ITal es susceptible de modulación por la estimulación eléctrica de áreas mesencefálicas como la sustancia gris periacueductal (Andersen, 1986) o del RD (Qiao y Dafny, 1988, Condés-Lara y cols., 1989, Reyes-Vázquez y cols., 1989 y Dong y cols., 1991). Asimismo, hay reportes de que células localizadas en la corteza del cíngulo decrementan su frecuencia de disparo como efecto de la estimulación eléctrica del LC (Dillier y cols., 1978, Olpe y cols., 1980, Mantz y cols., 1988) y los que indican que neuronas de la Pfcx, que es el área cortical de proyección preferencial de los ITal, presentan respuestas a la estimulación nociva (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988, Mantz y cols., 1988, Condés-Lara y cols., 1991), además de que esta región cortical esta involucrada con los procesos de analgesia inducidos por estimulación eléctrica (Hardy, 1984, Hardy y Haighler, 1985, Andersen, 1986).

Las conexiones recíprocas entre la corteza cerebral y el tálamo medial se encuentran actualmente bien caracterizadas (Albe-Fessard y cols., 1983 a y b, 1984, Jones, 1985, Berendsen y Gronewegen 1991, Condés-Lara y cols., 1990). Se ha descrito que la Pfcx ejerce un control cortical facilitador sobre la actividad talámica espontánea y sobre la

provocada por estimulación nociva fásica (Condés-Lara y Omaña-Zapata, 1988, Condés-Lara y cols., 1991) y tónica (Sánchez-Moreno, 1993 y Condés-Lara y cols., 1996).

Por otra parte, recientemente, se reportó que la Pfcx y los ITal presentan una distribución preferencial, aunque no exclusiva de los subtipos de receptores adrenérgicos $\alpha 1A/D$, $\alpha 1B$, $\beta -1$, $\beta -2$ y $\alpha -2$ (Unnerstall y cols., 1984, Nicholas y cols., 1993, Pieribone y cols., 1994).

Finalmente, como se describió en el capítulo anterior, se sabe que la administración sistémica de agonistas adrenérgicos es capaz de modular la actividad provocada por la estimulación nociva en algunos núcleos intralaminares (Pertovaara y cols., 1990, 1991, Fisher y cols., 1991) y que la administración de agonistas $\alpha -2$ en la rata y el hombre produce analgesia conductual, sin una evidente alteración del componente de identificación sensorial (Kauppila y cols., 1991).

A partir de estos datos, el propósito de la presente tesis fue documentar la participación de la estimulación eléctrica del LC, en una modulación de la actividad espontánea y provocada por estimulación nociva, en dos regiones que se han asociado con el procesamiento del componente emotivo del dolor, el CL talámico y la Pfcx.

Con las evidencias señaladas en los capítulos introductorios es posible postular que la estimulación eléctrica del LC sea capaz de modular tanto la actividad espontánea como la provocadas por estimulación nociva registradas en la Pfcx y en el CL. Además se espera obtener evidencias electrofisiológicas que sugieran la existencia de vías directas entre el LCy la Pfcx y entre el LC y el CL.

Hipótesis

A partir de los conocimientos que han sido descritos brevemente en los capítulos precedentes, se postula que la estimulación eléctrica del LC será capaz de decrementar tanto la actividad espontánea como las respuestas a la estimulación nociva de células registrada en la PFCx y en el CL.

Los efectos de la estimulación del LC podrían estar mediados a través de vías monosinápticas que relacionen al LC con la PFCx y con el CL.

Objetivos

Estudiar la participación del núcleo LC en los mecanismos ascendentes de la transmisión nociceptiva. Para ello, se analizarán los efectos de la estimulación eléctrica del núcleo LC sobre la actividad unitaria de la Pfcx y del núcleo CL talámico, así como los efectos de este tipo de estimulación sobre la actividad provocada por la estimulación nociceptiva.

Documentar por medio de técnicas electrofisiológicas si las conexiones entre el núcleo LC con la Pfcx y el CL talámico son monosinápticas.

CAPÍTULO 7

MÉTODOS

Para cumplir con los objetivos programados se llevaron a cabo dos tipos de experimentos electrofisiológicos. En el primero se analizaron los efectos de la estimulación eléctrica del núcleo LC sobre la actividad espontánea y las respuestas al dolor registradas en células de la PfCx y del CL. En el segundo tipo se estimuló las áreas talámica y cortical y se registró el LC con el propósito de identificar el tipo de conexiones entre estas estructuras. Es decir si las conexiones entre el LC y el CL y entre el LC y la PfCx son directas y con la intención de determinar las velocidades de conducción y los tipos de fibras involucradas.

Preparación Experimental

Los experimentos se realizaron en ratas albinas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 280 y 340 g. Los animales fueron anestesiados con una mezcla gaseosa de halotano al 2.5%, óxido nitroso (N₂O) 2/3 y oxígeno (1/3), para realizar la cirugía. Se entubó la tráquea y el animal se colocó en un aparato estereotáxico, se cortó piel, se expuso el cráneo y se realizaron tres trépanos, de acuerdo a las coordenadas anatómicas del Atlas de Paxinos y Watson (1985), para tener acceso a las estructuras de estudio (PfCx, CL y LC). El primer trépano se localizó entre AP: 9-10.5 mm, L: 0.5-2.0 mm para tener acceso a la PfCx, el segundo en AP: 5.8-6.0 mm y L: 0.5-2.0 mm, para localizar a profundidad (P: 4.5-6.0 mm) el núcleo CL intralaminar y el tercero en AP: 0.0- -1.3 mm y L:-0.8- -1.4 mm, para tener acceso al núcleo LC (P: 5.2-6.4 mm). Se realizaron dos trépanos pequeños adicionales para colocar electrodos de plata epiduralmente y registrar el electrocorticograma como índice del estado de anestesia del animal. Este registro electrocorticográfico permitió adecuar las concentraciones de los gases componentes de la mezcla anestésica para llegar a registrar ondas monomórficas en el rango de las ondas teta (4 a 5 c/s), como índice de una anestesia adecuada para registrar la actividad cortical y talámica.

Una vez realizado el acto quirúrgico el porcentaje de halotano fue reducido a 1.0 % y mantenido en este nivel durante la sesión experimental. La proporción de los otros gases no cambió. Se aplicó una inyección intraperitoneal de bromuro de pancuronio (Pavulon) a una dosis de 10 mg/ Kg y se mantuvo al animal con respiración artificial. En esta situación los animales paralizados y anestesiados permitieron tener una mayor estabilidad en los registros y permitieron observar las respuestas a la estimulación nociva y sin el movimiento del animal. El nivel de CO₂ expirado se mantuvo en un rango de 1.7-2.4 %. Asimismo, la frecuencia respiratoria promedio se mantuvo en 72 r.p.m. La profundidad de la anestesia fue monitoreada durante todo el experimento a través del registro del electrocorticograma. De la misma forma durante todo el experimento se monitoreo el registro de la frecuencia cardíaca. La temperatura corporal se mantuvo entre 37-39°C mediante un cojín de agua circulante termorregulada.

Experimentos Tipo I

Registro electrofisiológico.

Se realizó el registro simultáneo de la actividad extracelular unitaria de neuronas localizadas en la Pfcx y en el núcleo CL (figura 5) mediante micropipetas de vidrio llenas con una solución de cloruro de potasio (1M) y azul de pontamina (4%), con una impedancia de 8 a 10 MΩ. Las señales se amplificaron utilizando dos canales independientes. Estas señales fueron digitalizadas, contadas e impresas en histogramas de pulsos por segundo mediante un graficador térmico. Al término de cada trayectoria de registro se hizo una inyección iontoforética del colorante azul de pontamina a través del paso de corriente catódica (30μA durante 30 min) que dejó un punto azul en el tejido. Esto permitió la reconstrucción de las trayectorias de los electrodos de registro, utilizando las lecturas de los micromanipuladores. Esta maniobra permitió la localización de las neuronas registradas, en cortes histológicos.

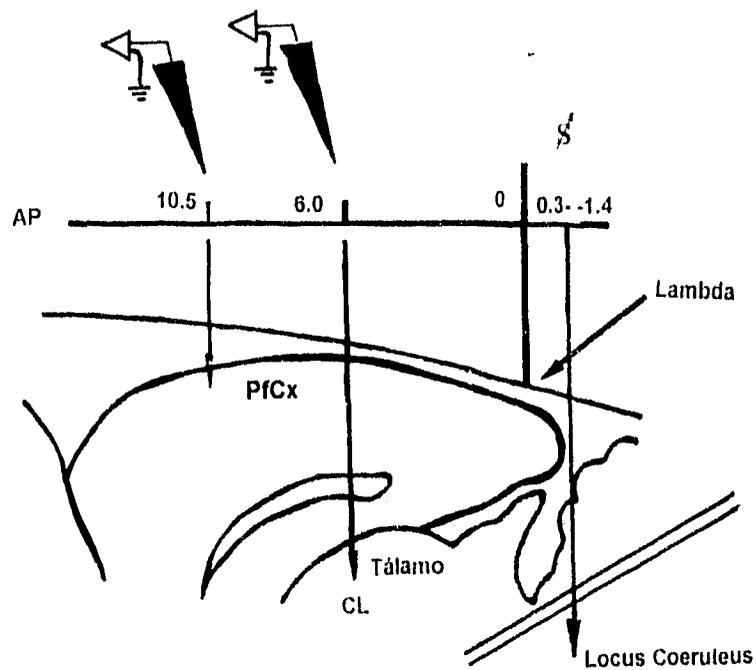


Fig. 5 Diseño de Experimentos Tipo I

En esta fase experimental se obtuvieron células en registro de la PFCx (AP: 10.5 mm) y del CL (AP: 4.5 mm) empleando micropipetas de vidrio. Se caracterizaron las respuestas de las células ante estimulación inocua y nociva. Se procedió a estimular el núcleo LC (AP: 0.3- -1.4 mm) a través de un electrodo bipolar concéntrico para observar los efectos de esta estimulación eléctrica sobre la actividad espontánea y provocada por la estimulación nociva en la PFCx y del CL.

Caracterización de las células talámicas y corticales

Para identificar las características somatosensoriales de las células registradas en la corteza y en el tálamo se aplicaron estímulos inocuos, mecánicos (se peinó la piel con un pincel, se presionó con los dedos suavemente, se movieron las extremidades y las falanges) y térmicos (se sumergió la cola en agua con una temperatura entre 25 y 30°C durante 30 s). También se aplicaron estímulos nociceptivos que fueron mecánicos (presión de las extremidades con pinzas hemostáticas durante 5 s) y térmicos (inmersión de la cola del animal en agua a 50°C durante 30 s). Una vez caracterizadas las respuestas a la estimulación sensorial se procedió a identificar el tipo de respuesta ante la estimulación eléctrica del núcleo LC.

Estimulación eléctrica del LC

La estimulación eléctrica se hizo a través de un electrodo bipolar inicialmente colocado en el núcleo LC en un ángulo de 40° con el fin de no dañar el seno venoso al mapear el núcleo en busca de una posible región con mayor efectividad inhibitoria. Una vez identificada la región caudal como la eficiente para producir inhibición, el electrodo de estimulación alcanzó al núcleo LC de manera perpendicular a la duramadre, quedando éste justo posterior al seno. Los estímulos aplicados fueron pulsos cuadrados en forma de tren único, trenes aplicados múltiples veces, pulso simple único y pulsos simples aplicados múltiples veces con una intensidad umbral de entre 200 a 500µA, con una frecuencia promedio de 30 Hz, la duración del pulso fue de 0.1 ms y la duración de los trenes desde 0.5 s hasta 4 min, con un promedio de duración de 3.21 ± 1.23 min.

Al finalizar el experimento se produjo una microlesión por electrocoagulación en la zona de estimulación al pasar corriente con una batería alcalina de 9V a través del electrodo de estimulación, lo que permitió determinar el área anatómica estimulada en los cortes histológicos del cerebro.

Procedimiento Histológico

Los animales se sacrificaron al final de los experimentos con una sobredosis de anestésico, se perfundieron vía intracardiaca con una solución de formaldehído al 10% y se extrajeron los cerebros. Estos, después de un periodo de postfijación de 24 h. se cortaron en rebanadas de 40 μ m mediante la técnica de congelación, éstas se montaron en portaobjetos y se tiñeron con la técnica de Safranina para contrastar el tejido y así identificar los puntos azules que permitieron la reconstrucción de las trayectorias de registro. Las células identificadas se agruparon en cartografías de acuerdo a las características de sus respuestas electrofisiológicas.

Análisis de Resultados

Se estudió la actividad unicelular de neuronas en la Pfcx y en el CL talámico, el registro de esta actividad fue analizado a partir de los histogramas de frecuencia por segundo. El análisis se realizó en la actividad espontánea y en las modificaciones producidas por la estimulación del LC.

El criterio empleado para considerar que la estimulación eléctrica del LC había decrementado la actividad celular, fue cuando se observó una reducción de al menos el 50%. En el caso de un efecto excitador, la actividad celular promedio debió incrementar como mínimo en un 50%.

En las células talámicas, en las que se observaron efectos por la estimulación del LC, la diferencia entre la actividad control y la actividad posterior al inicio de la estimulación fue probada estadísticamente a través de una prueba "t" de Student para datos pareados.

En las células corticales, que mostraron un efecto doble de excitación durante la estimulación eléctrica del LC e inhibición al finalizar el estímulo, las diferencias entre las frecuencias control, durante y post estimulación eléctrica fueron probadas estadísticamente a través de un análisis de varianza de un factor.

Se analizaron las latencias para observar los efectos de la estimulación eléctrica del LC en las células de la Pfcx y del CL talámico. Estas latencias fueron medidas desde el inicio de la aplicación de la estimulación eléctrica hasta el momento en el que se observó un efecto sobre la frecuencia de disparo de acuerdo a los criterios para determinar los efectos de excitación e inhibición.

Los efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre las respuestas provocadas por la estimulación nociva periférica fueron clasificados como todo o nada.

Experimentos Tipo II

Este tipo de experimentos tuvo como objetivo documentar la naturaleza monosináptica o polisináptica de las conexiones ascendentes del núcleo LC a la Pfcx y al núcleo CL talámico.

La localización de conexiones directas en el sistema nervioso central puede ser determinada mediante la técnica de la producción y registro de actividad antidrómica. Para determinar la presencia de actividad antidrómica existen tres criterios a satisfacer: la invariabilidad de la latencia de la respuesta provocada, la capacidad de responder a estimulaciones de altas frecuencias y la colisión de potenciales. Este último es el criterio más estricto (Bishop y cols., 1962 y Darian-Smith y cols., 1963).

El principio de la colisión de potenciales es el siguiente: se registran los potenciales unicelulares provocados por la estimulación de una región en el SNC, para discriminar si la respuesta registrada es provocada de forma ortodrómica o antidrómica nos basamos en que los impulsos antidrómicos no atraviesan una sinapsis. De esta forma podemos saber si se trata de una aferencia o eferencia y si ésta es monosináptica o polisináptica.

Ahora bien, para identificar el tipo de respuesta registrada se aplica un pulso eléctrico inmediatamente después de la presencia de un potencial espontáneo, el pulso puede ser aplicado con un retraso variable (el experimentador lo fija) con la intención de que éste sea menor, igual o mayor a la latencia de respuesta. Si el potencial provocado por el

pulso eléctrico viaja antidrómicamente hacia el cuerpo celular y en algún sitio a lo largo del axón encuentra una espiga espontánea viajando en la dirección opuesta (ortodrómicamente, se trata del potencial de acción espontáneo), ambos potenciales serán cancelados. Este fenómeno se debe al hecho de que cada potencial siguiendo su dirección encontrará que la fibra que los conduce se encuentra en período refractario debido al reciente paso del potencial que viaja en dirección contraria; por lo que no se registrará la respuesta de latencia constante provocada por la estimulación eléctrica. El intervalo temporal más grande durante el cual la colisión ocurrirá es igual al tiempo de conducción del cuerpo celular al sitio de estimulación (latencia fija de respuesta), más el tiempo que dure el período refractario de la fibra (Bishop y cols., 1962 y Darian-Smith y cols., 1963).

Por otra parte, si la respuesta provocada por estimulación es producida sinápticamente, los potenciales espontáneo y provocado no viajarán a lo largo del mismo axón o viajarán en la misma dirección, por lo que no hay razón para que el uno interfiera con el otro (Bishop y cols., 1962 y Darian-Smith y cols., 1963).

Este criterio de la colisión de potenciales, ampliamente utilizado para trazar de manera electrofisiológica vías monosinápticas en el SNC, permite conocer el origen de los cuerpos celulares que proyectan a un determinado lugar.

Registro electrofisiológico

Los experimentos tipo II se llevaron a cabo en una preparación similar a la descrita para los experimentos tipo I. Se hicieron trépanos, como se señaló en la preparación experimental, a través de los cuales se introdujeron electrodos bipolares de estimulación en la PFCx y en el CL. También se colocó una micropipeta para registrar la actividad en el LC (fig. 6). Los criterios auxiliares en la identificación de una célula del LC que se emplearon fueron: la profundidad absoluta de la micropipeta de registro y el paso a través del cuarto ventrículo identificable como una zona con un DC de alta negatividad. Particularmente el LC se identificó como una zona de silencio eléctrico, que tiene células que disparan a una baja

frecuencia (< 4 Hz) (Kazushige y Toyohiko, 1979, Aston-Jones y cols., 1980, Cedarbaum y Aghajanian, 1976, Takinawa y Mogenson, 1977, Igarashi y cols., 1979, Saunier y cols., 1993).

Estimulación eléctrica del CL y de la Pfcx

Una vez que se tuvo el registro de la actividad espontánea unitaria del LC se aplicó la estimulación eléctrica en la Pfcx y en el CL con el propósito de producir una respuesta celular y poder aplicar los criterios empleados para identificar la actividad antidrómica. Los parámetros de la estimulación eléctrica aplicada fueron pulsos simples con una duración promedio de 2 ms aplicados a una intensidad umbral.

Al final de cada trayectoria de registro se hizo una inyección iontoforética del colorante azul de pontamina contenido en la micropipeta de registro, por aplicación de corriente catódica (30 μ A por 30 min). Esta maniobra permitió localizar en cortes histológicos los puntos azules, y con ayuda de las coordenadas y las lecturas de los micromanipuladores, a las células registradas. Asimismo, los sitios de estimulación fueron marcados con el paso de corriente a través de los electrodos. Los animales fueron sacrificados con una sobredosis de anestesia y perfundidos vía intracardíaca con una solución salina fisiológica seguida de una solución fijadora de formaldehído al 10%. Al igual que en los experimentos de tipo I se procedió al estudio histológico (éste se describió en páginas anteriores).

Análisis de Resultados

Con los criterios mencionados para la identificación de respuestas antidrómicas, se clasificaron las respuestas celulares como antidrómicas u ortodrómicas. En ambos casos se obtuvo la latencia de respuesta que permitió calcular la velocidad de conducción de la fibra a partir de la distancia entre cada electrodo de estimulación y la micropipeta de registro.

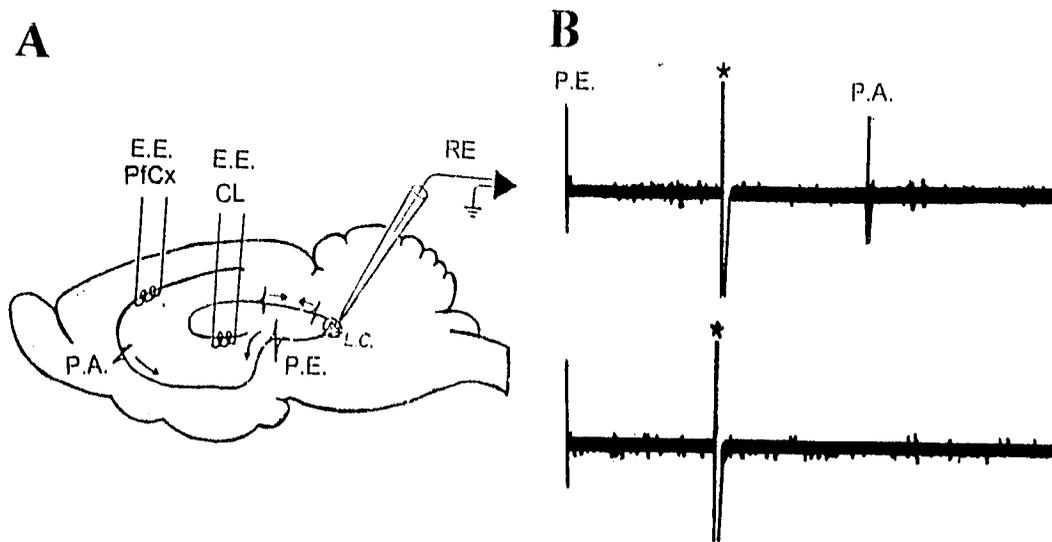


Fig. 6 Diseño de los experimentos Tipo II

En **A** se ilustra en un esquema sagital del cerebro de la rata, la posición de los electrodos de estimulación (E.E.) colocados en la PFCx y en el CL. La estimulación de estas áreas produjo un potencial antidrómico (P.A.) en la fibra de las células del LC la cual conducía potenciales de acción espontáneos (P.E). Esta actividad fue monitoreada mediante una micropipeta de registro (RE) en el LC.

En **B** se muestra un ejemplo de la actividad registrada que permite interpretar la naturaleza antidrómica del potencial registrado. En el trazo superior, el potencial de acción espontáneo (P.E.) es seguido por el estímulo eléctrico (*) que provoca una respuesta de latencia constante (P.A.). Cuando se reduce el tiempo entre el potencial de acción espontáneo y el estímulo eléctrico es posible hacer que simultáneamente viajen los dos potenciales por la misma fibra, de tal forma que al encontrarse se cancelen, provocando que no se registre respuesta de latencia constante a la estimulación eléctrica. Este efecto está ilustrado en el trazo inferior.

CAPITULO 8

RESULTADOS

Experimentos Tipo I

Con la finalidad de describir los resultados lo más explícitamente posible, éstos han sido divididos de acuerdo a los tipos de experimentos I- y II. Teniendo en cuenta que se realizaron diferentes manipulaciones experimentales, los resultados se darán de una manera descriptiva a fin de ejemplificar las diferentes respuestas celulares.

En la tabla I y II se concentran los resultados por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea talámica y cortical de células que presentaron respuestas a la estimulación nociva, de células que no presentaron respuestas a la estimulación nociva y de células no probadas ante este tipo de estimulación sensorial.

En estas tablas, los incrementos o decrementos que mostraron las células talámicas y corticales se clasificaron de acuerdo a los criterios señalados en la sección de métodos. Las cuantificaciones estadísticas sobre la actividad celular se describen más adelante.

Los resultados provienen únicamente de los experimentos en que la localización de las micropipetas de registro y del electrodo de estimulación en las estructuras deseadas fueron verificadas histológicamente.

Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea talámica

La estimulación eléctrica del LC produjo efectos en 38 de 50 células talámicas (76%), de esta población de células con efectos producidos por la estimulación eléctrica del LC, el 92% (35 de 38 células) mostró un efecto inhibitor en su actividad espontánea. El resto de las células presentó efectos excitadores (3 de 38 células, 7.8%) (ver tabla I).

De las células talámicas que respondieron a la estimulación eléctrica del LC con una disminución de la frecuencia de disparo, el 51% (18 de 35 células) presentó respuestas a la estimulación nociva periférica.

TABLA I. Concentrado de resultados obtenidos de los experimentos tipo I sobre la actividad espontánea talámica

En la tabla se concentran los resultados obtenidos por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad de células identificadas en el CL que presentaron o no respuestas a la estimulación nociva y de células no probadas ante estimulación sensorial.

Los efectos observados se iniciaron dentro del período de estimulación y se revirtieron cuando el estímulo eléctrico cesaba. La diferencia entre la actividad control y la provocada por la estimulación eléctrica del LC fue analizada mediante una prueba "t" de Student. Las significancias se muestran debajo de la tabla.

Estimulación eléctrica del LC	Células con respuestas a la estimulación nociva	Células sin respuestas a la estimulación nociva	Células no probadas ante estimulación nociva	Total de células por efecto
CON EFECTO	20	10	8	38
Decremento	18**	10*	7*	35
Incremento	2**	0	1	3
SIN EFECTO	7	1	4	12
Total de células por tratamiento	27	11	12	50

* $p \leq 0.005$

** $p \leq 0.01$

Las células talámicas que presentaron respuestas a la estimulación nociva (15 de 18 casos, 83%), tuvieron una latencia promedio de 51.1 ± 16.71 s para observar el inicio del máximo efecto inhibitor producido por la estimulación del LC sobre su actividad.

El decremento de la frecuencia de disparo podía llegar a ser total dentro del periodo de estimulación, que tuvo una duración promedio de 177 ± 64 s de duración. La diferencia entre la frecuencia de disparo control y la frecuencia producida por la estimulación eléctrica del LC, fue estadísticamente significativa ($t=4.5$, $P \leq 0.0007$). La recuperación de la actividad celular en estos casos era dependiente de la suspensión de la estimulación eléctrica; es decir, pocos segundos después de retirar el estímulo eléctrico del LC, la recuperación era total. En algunas ocasiones el patrón de la actividad recuperada presentaba ritmicidad. Por otra parte, el restante 16% (3 de 18 células) mostró una inhibición más prolongada.

Ejemplos del efecto inhibitor producido por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de células talámicas se muestran en la figura 7 y 8.

De 38 células registradas, 10 células no presentaron respuesta a la estimulación nociva periférica, la totalidad de estas células decrementaron su frecuencia de disparo como efecto de la estimulación eléctrica del LC (ver tabla I).

Del total de 38 células talámicas registradas, en 8 no se probó la respuesta a la estimulación sensorial, de éstas, 7 decrementaron su frecuencia de descarga y 1 mostró un incremento en la frecuencia por estimulación del LC (ver tabla I).

Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea cortical

Los resultados en la tabla II, muestran que la estimulación del LC produjo efectos en 25 de 37 (67%) células corticales registradas. Los efectos mostraron ser inhibidores en 18 casos (72%), mientras que 7 células (28%) mostraron efectos excitadores. En el 33% de las

TABLA II. Concentrado de resultados obtenidos de los experimentos tipo I sobre la actividad espontánea cortical.

En la tabla se muestran los resultados obtenidos por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad de células identificadas en la PFCx que presentaron o no respuestas a la estimulación nociva y de células no probadas ante estimulación sensorial.

El efecto inhibitor en estas células se presentó posterior a la activación celular que se mantuvo durante la estimulación eléctrica del LC. Las diferencias entre la actividad control, durante y post estimulación eléctrica del LC fueron analizadas mediante un ANOVA.

En el efecto excitador, la activación celular provocada por la presencia de estimulación eléctrica en el LC se continuó fuera del período de estimulación. La diferencia entre la actividad control y la provocada por la estimulación eléctrica del LC fue analizada mediante una prueba "t" de Student. Las significancias obtenidas para ambos efectos se muestran debajo de la tabla (ver texto).

Estimulación eléctrica del LC	Células con respuestas a la estimulación nociva	Células sin respuestas a la estimulación nociva	Células no probadas ante estimulación nociva	Total de células por efecto
CON EFECTO	6	10	9	25
Decremento	5*	6**	7**	18
Incremento	1	4*	2*	7
SIN EFECTO	3	4	5	12
Total de células por tratamiento	9	14	14	37

* $p \leq 0.04$

** $p \leq 0.003$

células registradas (12 de 37 células) no se observaron efectos por la estimulación eléctrica del LC. De la población celular cortical que respondió a la estimulación del LC con una disminución de la frecuencia de disparo, el 27% (5 de 18 células) presentó respuestas a la estimulación nociva periférica.

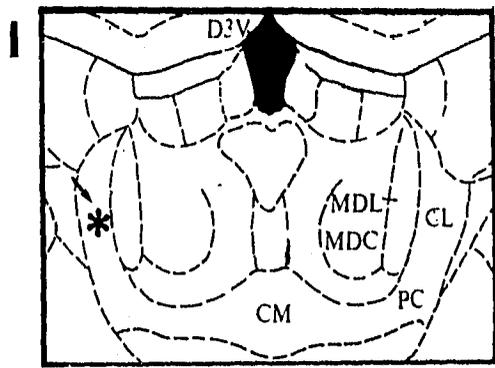
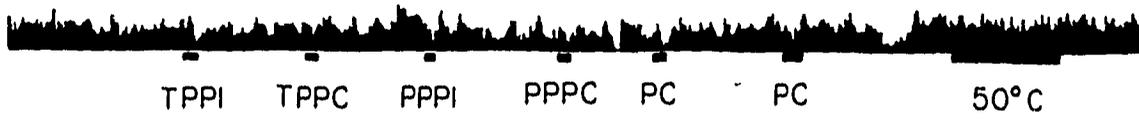
El efecto inhibitorio producido por la estimulación del LC sobre la actividad espontánea de las células nociceptivas corticales se caracterizó por producir en el 80% (4 de 5 células) una activación durante el período de estimulación que tuvo una duración promedio de 87.33 ± 12 s, lo que significa que la latencia promedio para observar los efectos inhibitorios en estas células fue de 87.33 ± 12 s. Después del período de estimulación la activación decrecía súbitamente hasta producir en algunas ocasiones, un abatimiento (de hasta 7 a 11 min de duración) del que se recuperaba muy lentamente la actividad espontánea. Las diferencias entre la frecuencia control, durante y post estimulación del LC, resultaron ser significativas (ANDEVA, $P \leq 0.048$). La célula restante (1 de 5 células) no presentó el efecto excitador y únicamente se observó el efecto inhibitorio que empezó durante la estimulación. En la figura 9 se ejemplifica el umbral de intensidad de corriente y tiempo de aplicación de la estimulación eléctrica al LC para producir ambos componentes de la respuesta cortical (activación durante, e inhibición posterior al período de estimulación). En las figuras 10 y 11 se muestran 2 ejemplos del efecto inhibitorio sobre la actividad espontánea de dos células identificadas en la Pfcx.

De la población de células corticales registradas, 10 células no presentaron respuestas a la estimulación nociva periférica. De éstas, 6 decrecían su frecuencia de descarga y 4 la incrementaron como efecto de la estimulación eléctrica del LC.

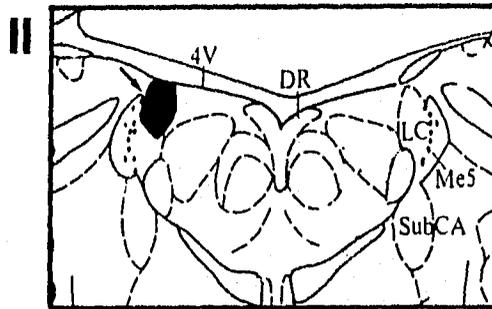
Del total de 25 células corticales registradas, en 9 no se estudiaron las respuestas celulares a la estimulación nociva periférica. De éstas, 7 decrecían su frecuencia de descarga y 2 mostraron un incremento en la frecuencia por la estimulación eléctrica del LC.

En la figura 12 se muestra, en secciones de diagramas tomados del atlas de Paxinos y Watson (1985), la localización histológica de las células talámicas y corticales registradas ante las diferentes manipulaciones realizadas en los experimentos Tipo I.

27-5372



AP: 5.86



AP: -0.30

Figura 7

Fig. 7 Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula talámica (27-5372) que presentó respuestas a la estimulación nociva.

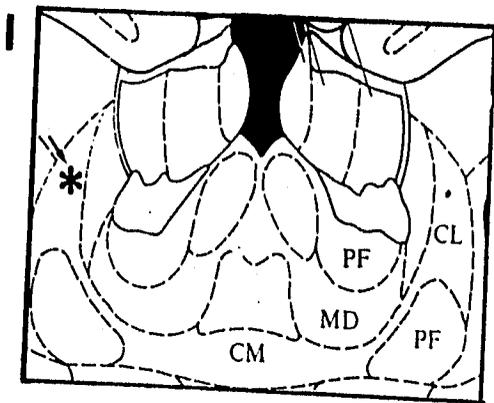
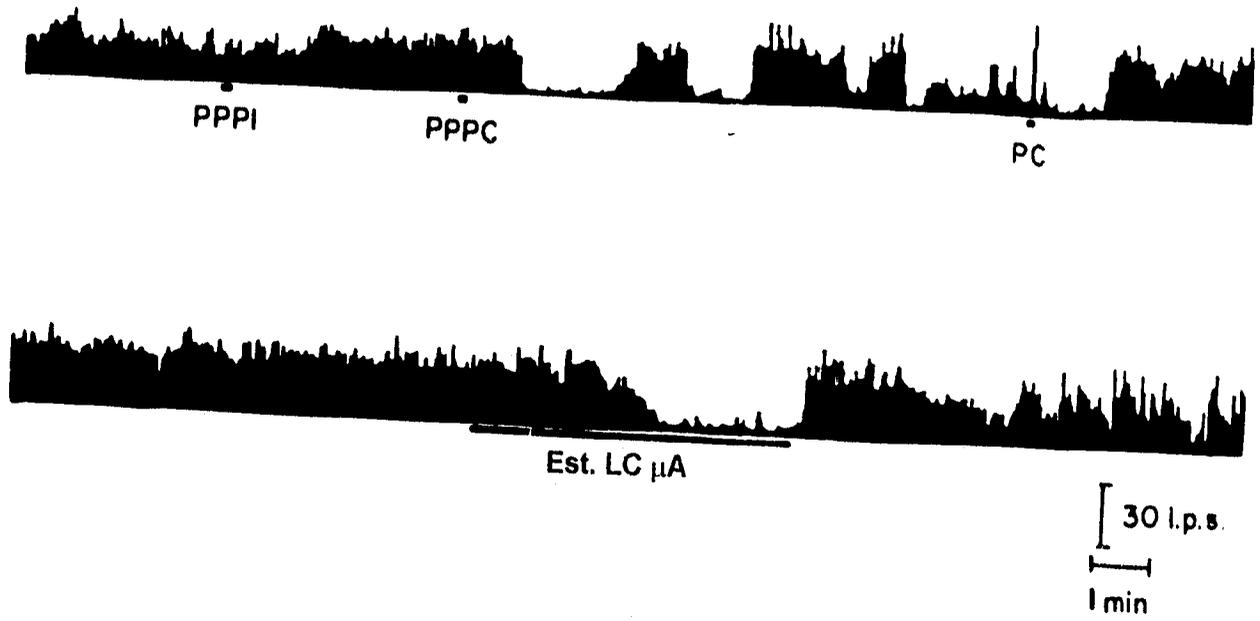
Se observan, en histogramas de frecuencia por segundo, la actividad de una célula identificada en el núcleo CL talámico. Las barras horizontales debajo de los histogramas muestran los períodos de estimulación sensorial y eléctrica.

En el histograma de la parte superior, se muestran los efectos de la estimulación sensorial inocua y nociva. TPPI: tacto en la pata posterior ipsilateral, TPPC: tacto en la pata posterior contralateral, PPPI: presión intensa en la pata posterior ipsilateral, PC: presión intensa en la cola del animal, 50° C: inmersión de la cola del animal en agua a 50°C. Note que el TPPI produce una disminución de la frecuencia de descarga, asimismo la PC produce los mismos efectos inhibitorios. Las restantes estimulaciones sensoriales no produjeron respuesta.

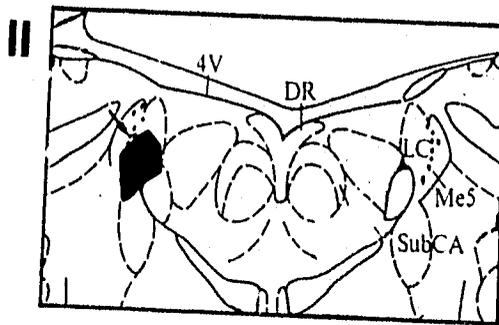
En el histograma de la parte inferior se muestra el umbral de respuesta de esta célula ante diferentes rangos de corriente aplicada en el LC, en forma de trenes. En la primera estimulación del núcleo LC (Est. LC μ A: estimulación con intensidad de corriente en el rango de microamperios) y en la segunda estimulación del núcleo LC (Est. LC μ A: estimulación con intensidad de corriente en microamperios pero polaridad inversa) no se observan efectos sobre la actividad celular. Es con el aumento de la intensidad de estimulación al rango de miliamperios en la tercera aplicación, que se logró producir una inhibición con las características que predominaron en el 83% de las respuestas inhibitorias en las células talámicas con respuestas a la estimulación nociva y que fueron registradas. Estas características fueron, una latencia previa al decremento de la actividad, después del cual se produce un abatimiento de la actividad del que se recupera la célula prácticamente al retirar el estímulo eléctrico del LC. Como un efecto secundario se observa que el nuevo patrón de disparo es rítmico. Este efecto inhibitorio se reproduce al aplicar tiempo después nuevamente la estimulación eléctrica del LC, con los mismos parámetros.

En la parte inferior de la figura se muestran secciones de diagramas tomados del atlas de Paxinos y Watson (1985) correspondientes a las coordenadas en las que se registró la actividad extracelular (I) y en las que se aplicó el estímulo eléctrico (II). La localización de la célula registrada cuya vecindad celular se identificó en cortes histológicos por la tinción electroforética y la microlesión en el LC, producida en la zona estimulada durante el experimento, están indicadas por una flecha.

29-5079



AP: 5.20



AP: -0.30

Figura 8

Fig. 8 Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula talámica (29-5079) que presentó respuestas a la estimulación nociva.

Se observa la actividad celular talámica graficada en histogramas de frecuencia de descarga por segundo; debajo de éstos se muestra en barras horizontales la duración de las diferentes manipulaciones realizadas. En el histograma superior se muestran los efectos de la estimulación sensorial nociva en diferentes regiones. Nótese la ligera respuesta a la estimulación nociva provocada por la PPPI y la PPPC, las que se observan como un ligero incremento en la frecuencia de disparo celular. Nótese además la evidente respuesta a la PC (abreviaturas en la figura 7).

En el histograma inferior se muestran los efectos de la estimulación eléctrica del núcleo LC (Est. LC μ A) sobre la actividad espontánea de esta célula, en la que se observa nuevamente las características específicas del efecto inhibitor predominante sobre la actividad espontánea de la población de células talámicas con respuestas a la estimulación nociva. Estas características fueron, una disminución progresiva de la actividad de la célula nociceptiva talámica hasta producir incluso, un abatimiento del que se recupera rápidamente al retirar la estimulación eléctrica del LC. Se observa como efecto secundario un patrón de disparo celular irregular.

En la parte inferior de la figura se muestran indicados por una flecha, la localización de la célula registrada en el núcleo CL talámico (diagrama I) y del área estimulada en el LC (diagrama II), en diagramas tomados del atlas de Paxinos y Watson, 1985)

47-1353007

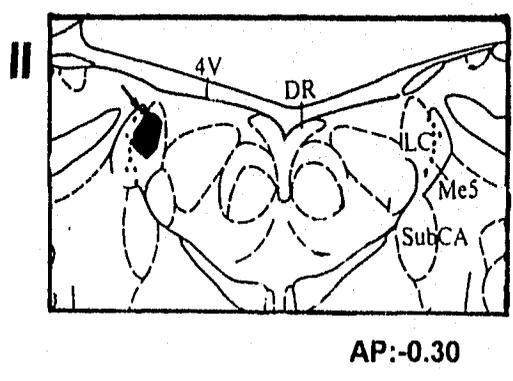
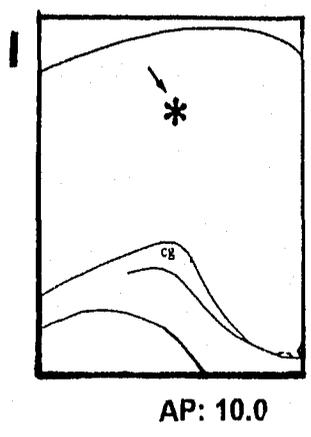
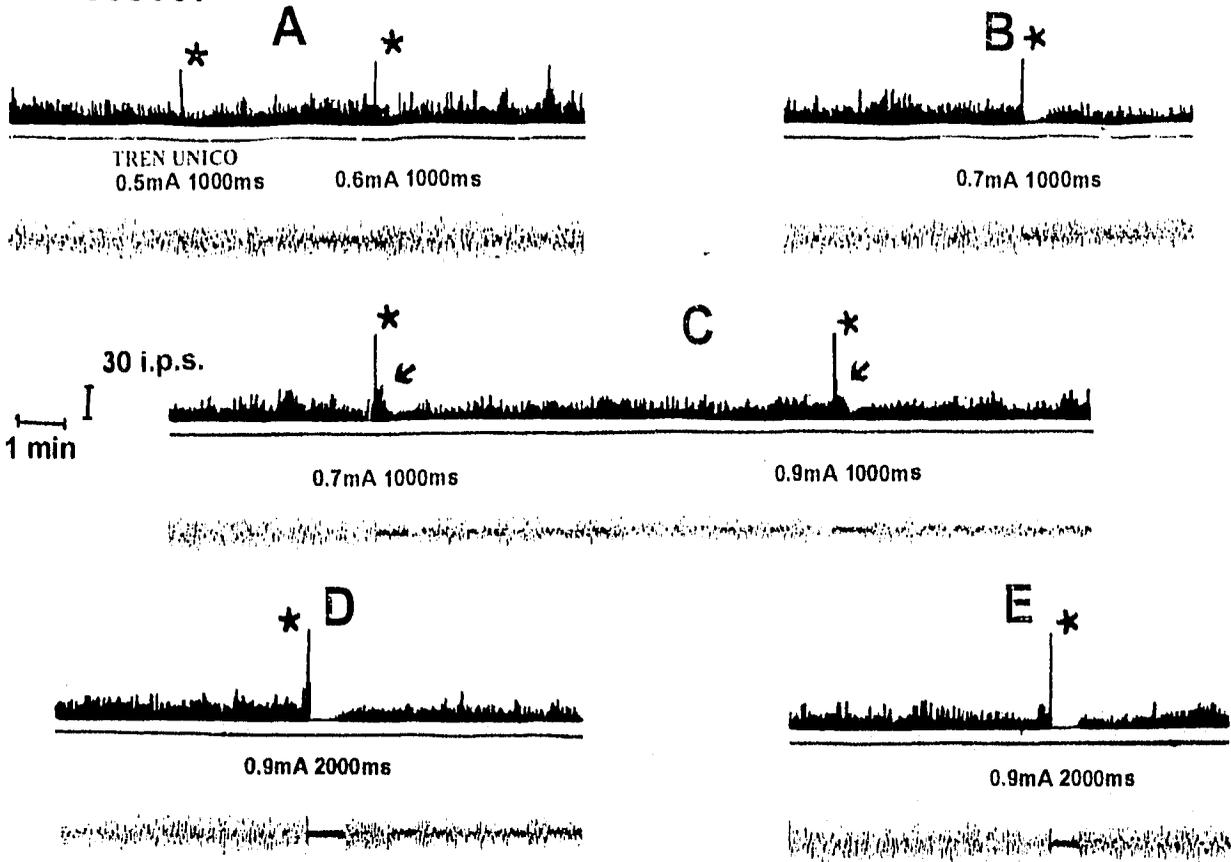


Figura 9

Fig. 9. Umbral de respuesta cortical (47-1353007) producida por la estimulación eléctrica, en tren único, del LC

En el histograma **A** se muestran, la aplicación de un tren de estimulación a una intensidad de 0.5 y 0.6 mA y una duración de 1000 ms los que no producen modificaciones en la frecuencia de disparo celular.

En el histograma **B** se muestra que la estimulación del LC a 0.7 mA y 1000 ms produce una inhibición aproximadamente de 20 s de duración.

En el histograma **C**, al repetir la aplicación de la estimulación con los parámetros anteriores, se produce una posdescarga de aproximadamente 20 s (indicada por la flecha). Nótese que este efecto es de la misma duración del efecto anterior ilustrado en el histograma **B**. Esta posdescarga se reproduce con una menor frecuencia de disparo al aplicar un tren único de 0.9 mA de intensidad de corriente.

En el histograma **D**, se muestra que al duplicar la duración del tren de estimulación se produce una inhibición de mayor duración a la producida por un tren de 0.7 mA y 1000 ms de duración.

En el histograma **E** se ven reproducidas las características del efecto inhibitor al aplicar estimulación con una duración de 2000 ms.

Nótese que la respuesta cortical a la estimulación eléctrica del LC, puede producir de manera independiente los componentes de las respuestas duales presentes en el 80% de las respuestas observadas en la población de células corticales, activación e inhibición.

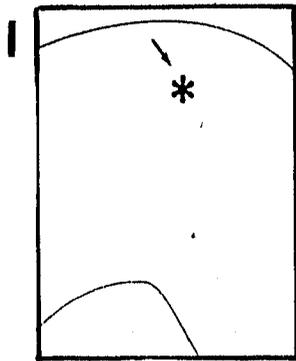
En esta figura pueden observarse los artefactos de estimulación que corresponden con las altas frecuencias (*) en cada histograma de frecuencia. Debajo de cada histograma se muestra el respectivo registro electrocorticográfico simultáneo.

En esta figura se destacan los efectos de la estimulación del núcleo LC sobre la sincronía electroencefalográfica, este fenómeno de desincronía que se observa en los histogramas **B**, **C**, **D** y **E** ya se ha reportado por Olpe y cols. en 1980.

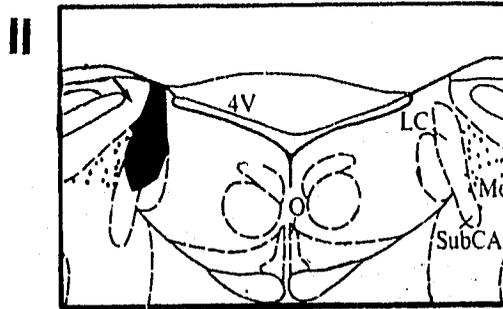
En la parte inferior de la figura se muestra la localización anatómica de la célula cortical registrada (diagrama I) y del área del LC estimulada (diagrama II), indicadas con flechas, sobre secciones de diagramas tomados de Paxinos y Watson (1985).

110-1853838

30 i.p.s.
1 min.



AP: -0.68



AP: 11.2

Figura 10

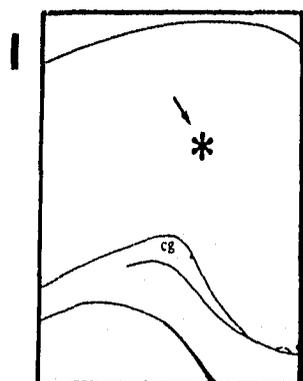
Fig. 10. Efecto inhibitorio de larga duración provocado por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula cortical (110-1853838) con respuestas a la estimulación nociva

Histograma de frecuencia que muestra la actividad de una célula cortical que responde a la estimulación nociva térmica (inmersión de la cola del animal en agua a 53°C). Esta célula responde ante la estimulación nociva pero no codifica su duración, es por esto que la respuesta nociceptiva es más breve que la duración de la aplicación de este estímulo. La estimulación eléctrica del LC produjo una activación celular segundos después de empezar a ser estimulado el LC. Fuera de la estimulación eléctrica, la actividad espontánea de esta célula nociceptiva muestra un decremento súbito de la actividad de una larga duración, en la figura se ilustra un período de inhibición de aproximadamente 7 min. Las características del efecto producido por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de esta célula cortical se presentaron en el 80% de las células corticales con respuestas a la estimulación nociva.

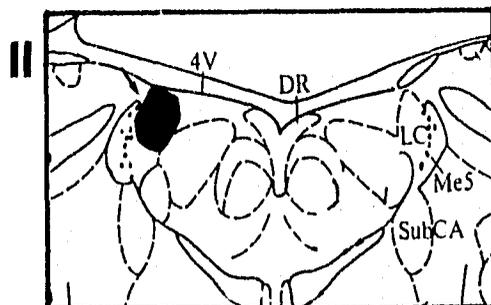
En la parte inferior de la figura se puede identificar en secciones de diagramas tomadas del atlas de Paxinos y Watson (1985), la localización de la célula registrada en la PFCx (en el diagrama I), así como la localización del área del LC que al ser estimulada eléctricamente afectó la actividad espontánea de esta célula (en el diagrama II).

44-1454321

30
| i.p.s.
0
1 min.



AP: 10.0



AP: -0.30

Figura 11

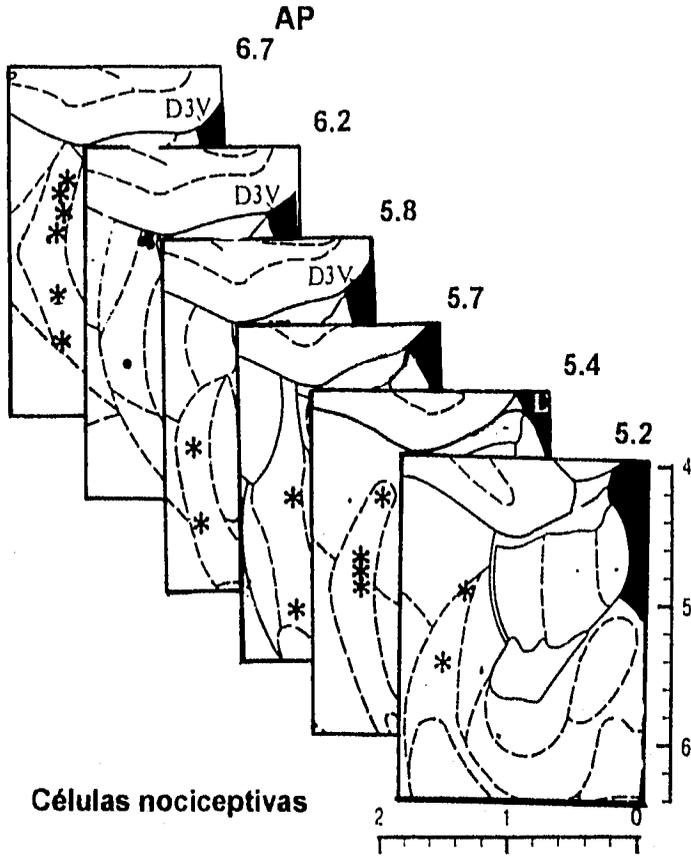
Fig. 11 Efecto inhibitorio de larga duración provocado por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de una célula cortical (44-1454321)

Histograma de frecuencia de la actividad de una célula cortical cuyas respuestas a la estimulación nociva no fueron estudiadas. Se muestra el efecto inhibitorio de larga duración producido por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de esta célula. En el trazo inferior al histograma está el registro electrocorticográfico simultáneo.

El decremento súbito de la actividad espontánea dura aproximadamente 5 min. Nótese que la recuperación de la actividad espontánea muestra un patrón de disparo diferente.

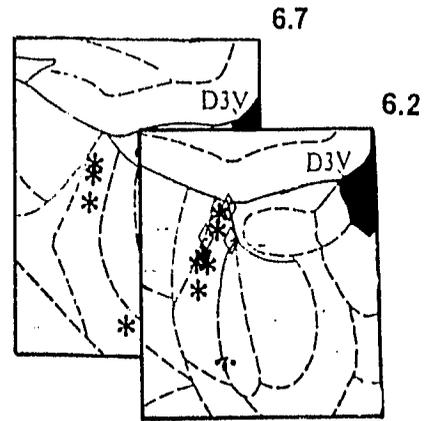
Las áreas involucradas en estos efectos se ilustran en la parte inferior de la figura sobre secciones de diagramas tomados del Atlas de Paxinos y Watson (1985). Indicada por una flecha se muestra en el diagrama I, la localización de la célula registrada en la Pfcx y en el diagrama II, el área del LC estimulada que produjo en esta célula un efecto inhibitorio de larga duración.

A

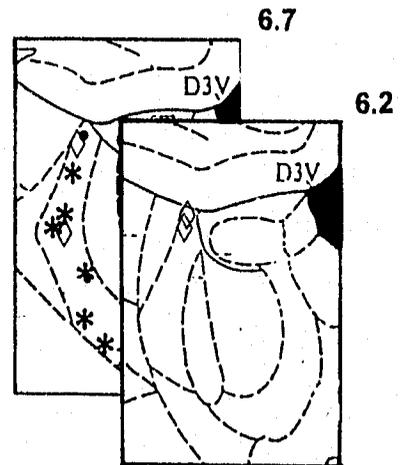


Células con efectos:

- * inhibitorios
- excitatorios
- ◇ nulos

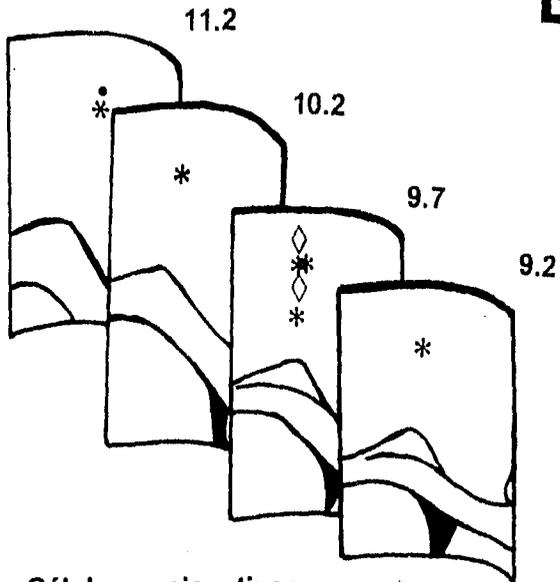


Células no nociceptivas

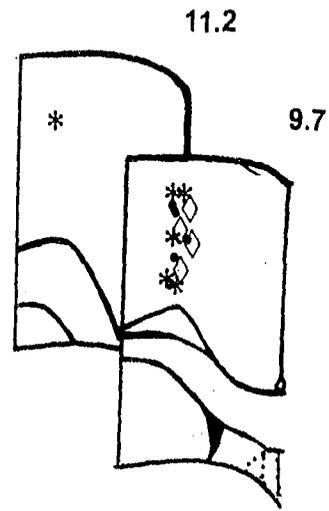


Células no probadas
ante estimulación nociva

B



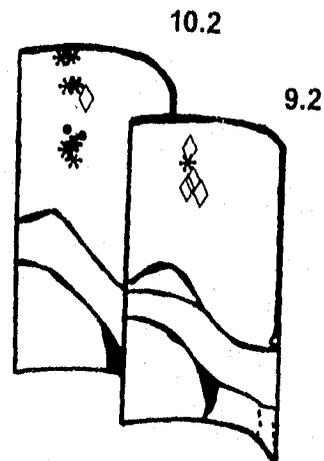
Células nociceptivas



Células no nociceptivas

Células con efectos:

- * inhibitorios
- excitatorios
- ◇ nulos



Células no probadas
ante estimulación nociva

Fig. 12 Localización anatómica de las células cuya actividad espontánea fue probada con las diferentes manipulaciones de los experimentos tipo I.

En A, las células talámicas y en B, las células corticales. Se puede observar que el efecto predominante al estimular el LC sobre la actividad celular espontánea fue el inhibitorio, independientemente de las características que presentaron a la estimulación sensorial.

Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad talámica provocada por estimulación nociva

El efecto de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad talámica provocada por estimulación nociva se observó en 5 células identificadas histológicamente en el CL talámico. En todos los casos el efecto fue la supresión total de la respuesta nociceptiva cuando la estimulación nociva se aplicó inmediatamente después de la estimulación eléctrica del LC. La estimulación eléctrica del LC se aplicó con parámetros que previamente mostraron ser eficaces para producir un efecto sobre la actividad espontánea para cada célula. Ejemplos de los efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad nociceptiva talámica se muestran en las figuras 13 y 14.

En una de las cinco células talámicas, se estudiaron los efectos sobre la respuesta nociceptiva al estimular el LC a diferentes profundidades. La estimulación eléctrica de las diferentes regiones del LC mostraron tener efectos inhibitorios preferenciales en la porción dorsal. Estos efectos diferenciales se muestran en la figura 14.

Efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad cortical provocada por estimulación nociva

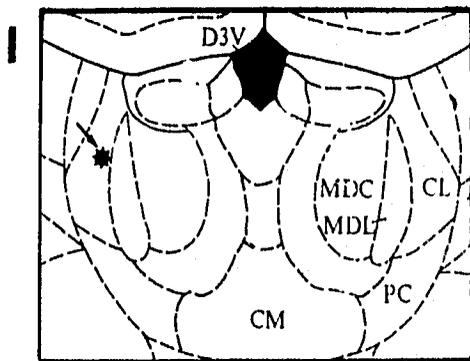
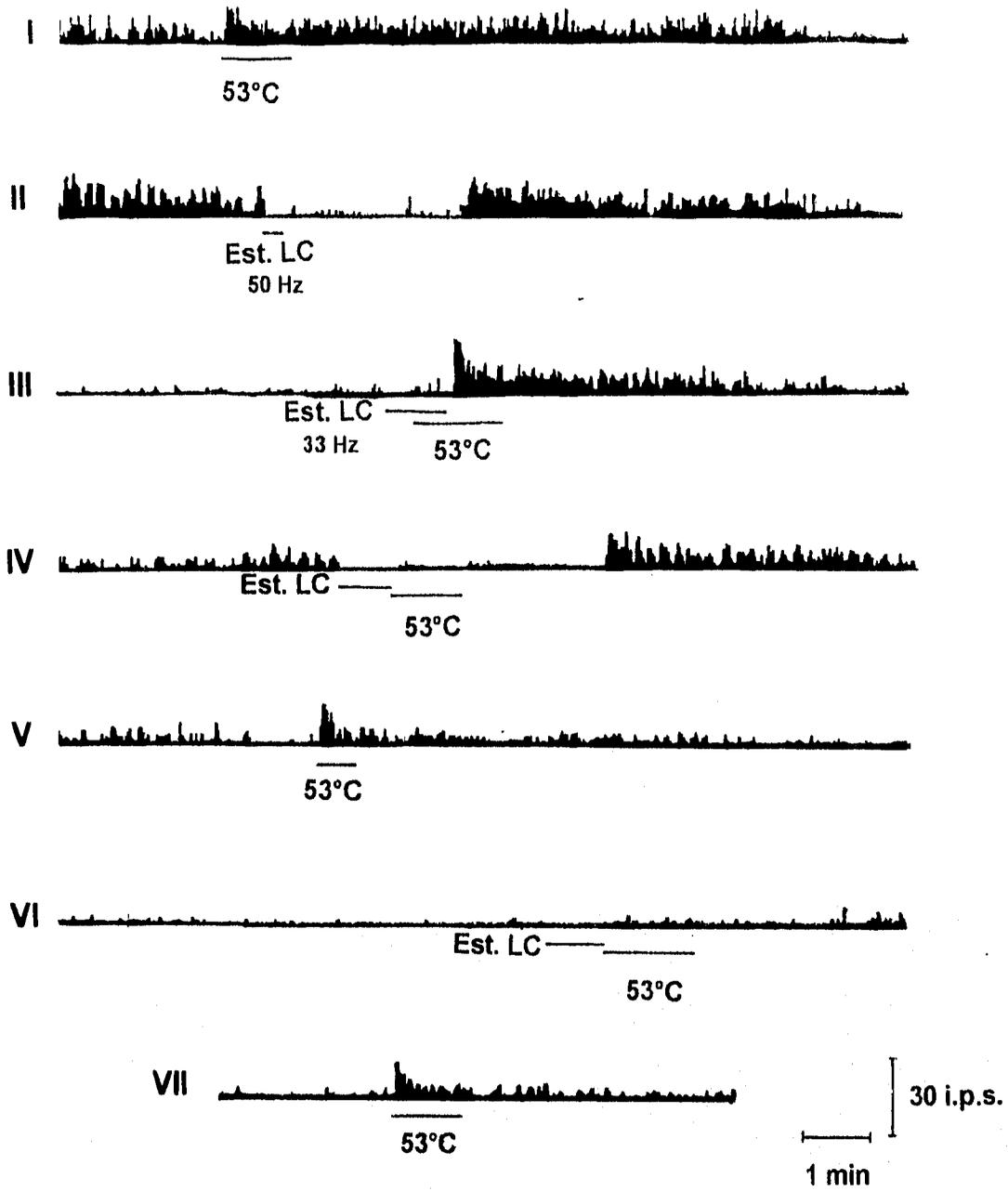
En dos células corticales se observaron los efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad cortical provocada por la estimulación nociva. En estos casos, al igual que en las células talámicas, el efecto observado fue la supresión total de la respuesta nociceptiva. Esta supresión se observó cuando dentro del período de inhibición producida por la estimulación del LC, se aplicó el estímulo nocivo. Un ejemplo del efecto inhibitorio de la estimulación del LC sobre la actividad nociva cortical se muestra en la figura 15.

En la figura 16 se indica, en diagramas tomados del atlas de Paxinos y Watson, (1985), la localización histológica de las células talámicas y corticales registradas, cuyas respuestas a la estimulación nociva fueron bloqueadas por la estimulación eléctrica del LC.

En esta figura se muestran también los sitios de estimulación involucrados en los efectos sobre la actividad provocada por la estimulación nociva.

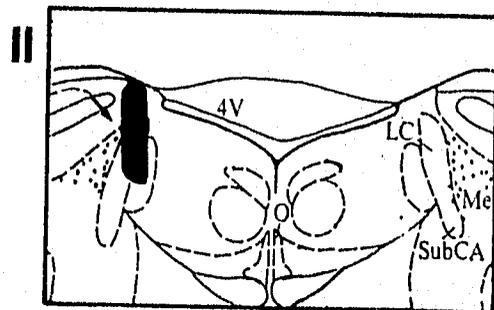
111-4963

Figura 13



AP: 6.20

63



AP: -0.68

Fig. 13 Bloqueo de la respuesta talámica (111-4963) a la estimulación nociva provocado por la estimulación eléctrica del LC

Se muestran, en histogramas de frecuencia por segundo, los efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea y provocada por la estimulación nociva de una célula identificada en el núcleo CL talámico. Debajo de cada histograma se indican las diferentes manipulaciones realizadas y su duración.

En el histograma I, se muestra brevemente el registro de la actividad espontánea de la célula. Asimismo, se muestra la respuesta a la estimulación nociva térmica (inmersión de la cola del animal en agua a 53°C). Esta respuesta nociceptiva es un ejemplo de las respuestas nociceptivas predominantes en el núcleo CL talámico que se caracterizan por presentar una posdescarga de larga duración fuera del período de estimulación nociva.

En el histograma II, se muestra el efecto inhibitorio provocado por la estimulación eléctrica del LC a 50 Hz, sobre la actividad espontánea de esta célula.

En el histograma III se muestra que la estimulación del LC aplicada a 33 Hz no bloquea la respuesta nociceptiva. No obstante, ésta respuesta se retrasa considerablemente. Nótese en el primer histograma que el mismo estímulo nociceptivo produce una respuesta desde su inicio. Además la duración de la posdescarga se ve disminuída.

En el histograma IV, se muestra que, a una mayor intensidad de corriente con la misma frecuencia de estimulación, la estimulación del LC logra bloquear la respuesta a la estimulación nociva. Después del bloqueo de la actividad que dura 4 min, la actividad espontánea se recupera súbitamente.

En el V histograma, se puede observar que la respuesta nociceptiva es reproducible, aunque disminuída en su duración y en su frecuencia de disparo.

En el VI histograma, se observa la reproductibilidad de los efectos inhibitorios de la estimulación del LC sobre la estimulación nociva.

En el VII histograma se observa, minutos después, la aplicación y la respuesta nociceptiva en esta célula talámica.

En la parte inferior de la figura se muestran los diagramas tomados del atlas de Paxinos y Watson (1985), indicando en el diagrama I, la localización anatómica de la célula cortical registrada en la PFCx y en el diagrama II, el área del LC estimulada que produjo los efectos inhibitorios.

117-4636

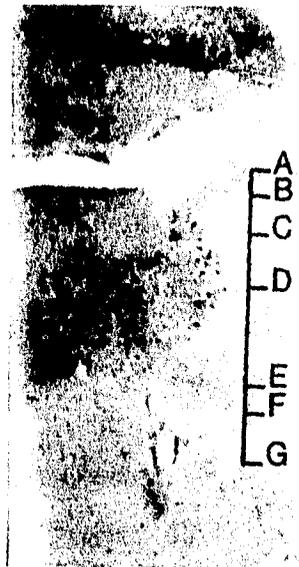
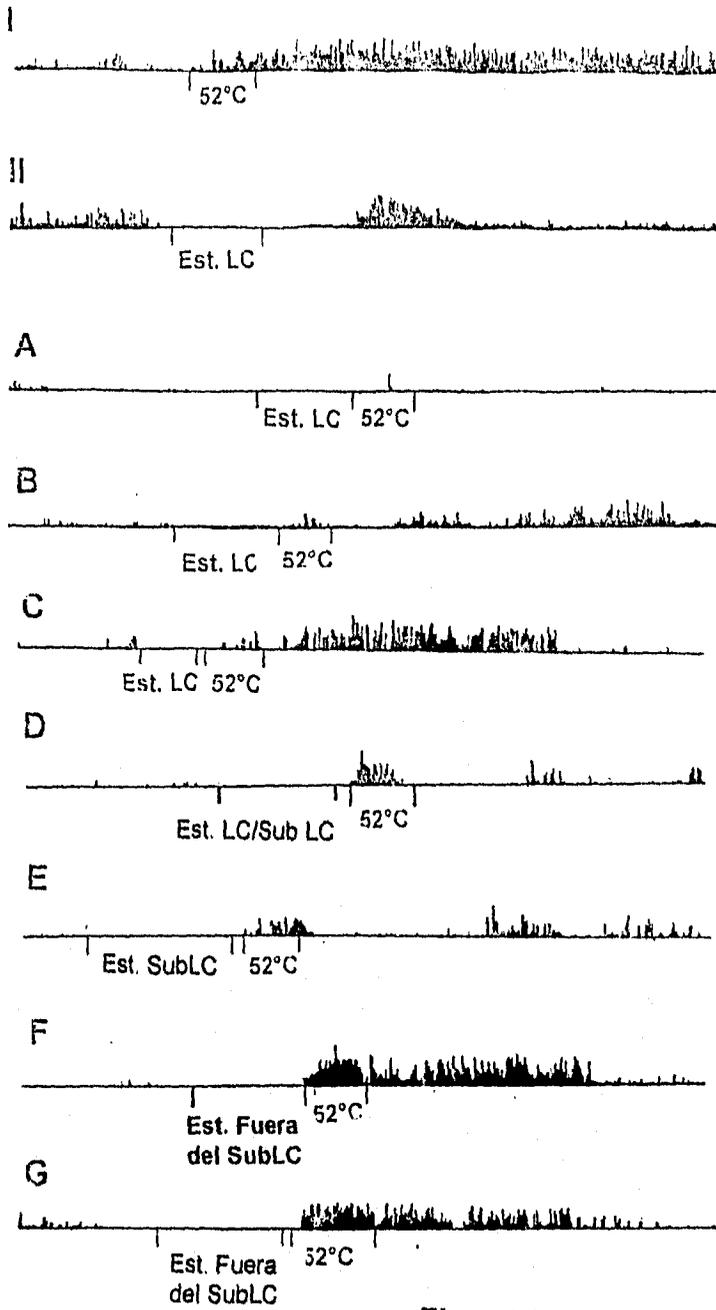


Figura 14

Fig. 14. Efectos diferenciales de la estimulación eléctrica del LC, a diferentes profundidades, sobre la respuesta talámica (117-4695) a la estimulación nociva

En el histograma I, se muestra la respuesta de larga duración a la estimulación nociva térmica (inmersión de la cola del animal en agua a 52°C).

En el histograma II se muestra la inhibición de la actividad espontánea de esta célula, producida por la estimulación eléctrica del LC.

En los histogramas A-G se muestran los efectos de la estimulación eléctrica del núcleo LC a diferentes profundidades y regiones subyacentes a éste, sobre la actividad provocada por estimulación nociva. Las regiones del LC estimuladas se muestran en la fotomicrografía localizada a la derecha.

En el histograma A, se muestra el efecto inhibitor sobre la respuesta nociceptiva. Nótese que este efecto inhibitor se produce al estimular la porción dorsal del LC; la posición de la punta del electrodo de estimulación se evidencia en la fotomicrografía por la microlesión producida por electrocoagulación localizada en la cara ventricular del núcleo.

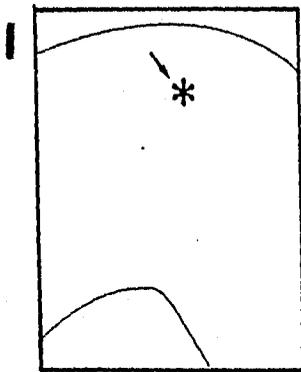
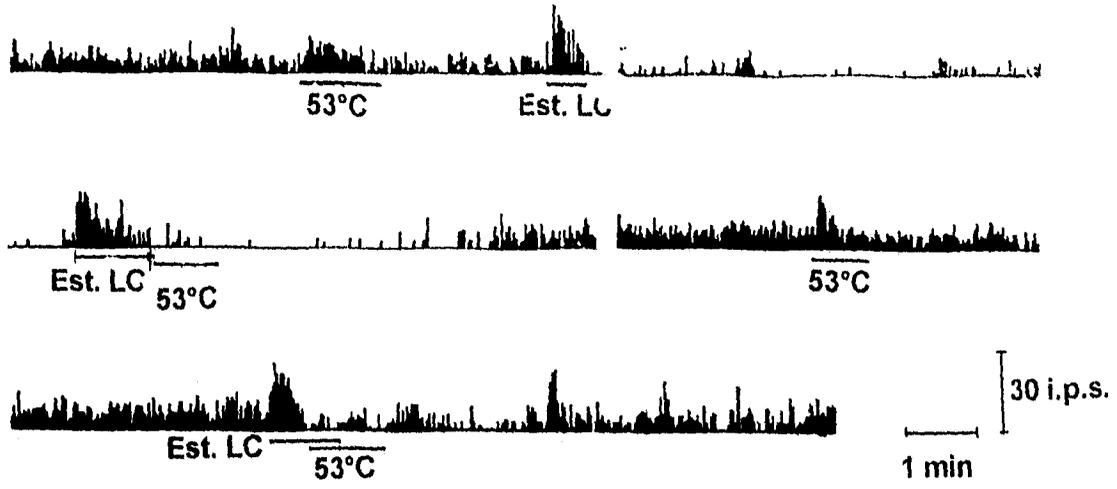
En el histograma B, al estimular el LC a 300 μm más de profundidad, se observa que un efecto inhibitor parcial. En este caso es la posdescarga la más afectada por la inhibición. Compárese con la respuesta del histograma I.

En el histograma C, a 900 μm de profundidad en el LC, la estimulación eléctrica afecta aún menos la respuesta nociceptiva talámica. Aquí, el electrodo de estimulación se localizó en el límite de los componentes dorsal y ventral del núcleo.

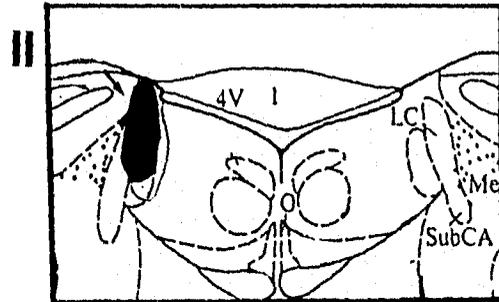
En el histograma D, la zona del LC estimulada se encuentra en el límite entre este núcleo y el SubLC. El efecto inhibitor afecta únicamente a la posdescarga de la respuesta nociceptiva. Este mismo efecto se reproduce al estimular el SubLC, lo que se observa en el histograma E.

Finalmente al estimular el límite inferior del SubLC (F) y el área subyacente a éste (G), el efecto inhibitor es nulo, permitiendo que la respuesta nociceptiva íntegra se presente. Esta última área estimulada (G) se observa marcada con una microlesión producida por electrocoagulación.

110-1853838



AP: 11.20



AP: -0.68

Figura 15

Fig. 15 Bloqueo de la respuesta cortical (110-1853836) a la estimulación nociva provocado por la estimulación eléctrica del LC

Histogramas de frecuencia por segundo que muestran los efectos de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea y provocada por la estimulación nociva de una célula identificada en la PFCx. Debajo de cada histograma se indican las diferentes manipulaciones realizadas y la duración de éstas.

En el primer histograma se muestran las características de la actividad espontánea cortical y la respuesta a la estimulación nociva térmica (inmersión de la cola del animal en agua a 53°C). Se observa además la activación producida durante la estimulación eléctrica del LC, que cesa al término del período de estimulación, el que produce un decremento prolongado de la actividad.

En el segundo histograma se observa que la aplicación del estímulo nocivo inmediatamente al término del período de estimulación del LC, no produce respuesta. Tiempo después, ante una nueva estimulación nociva se registra la respuesta.

En el tercer histograma se comprueba la reproducibilidad del bloqueo de la actividad nociceptiva cortical por estimulación eléctrica del LC.

Las áreas involucradas en los efectos anteriormente descritos se ilustran en la parte inferior de la figura sobre secciones de diagramas tomados del Atlas de Paxinos y Watson (1985). Señalados por flechas se muestra en el diagrama I, la localización cortical de la célula registrada y en el diagrama II, el área del LC estimulada.

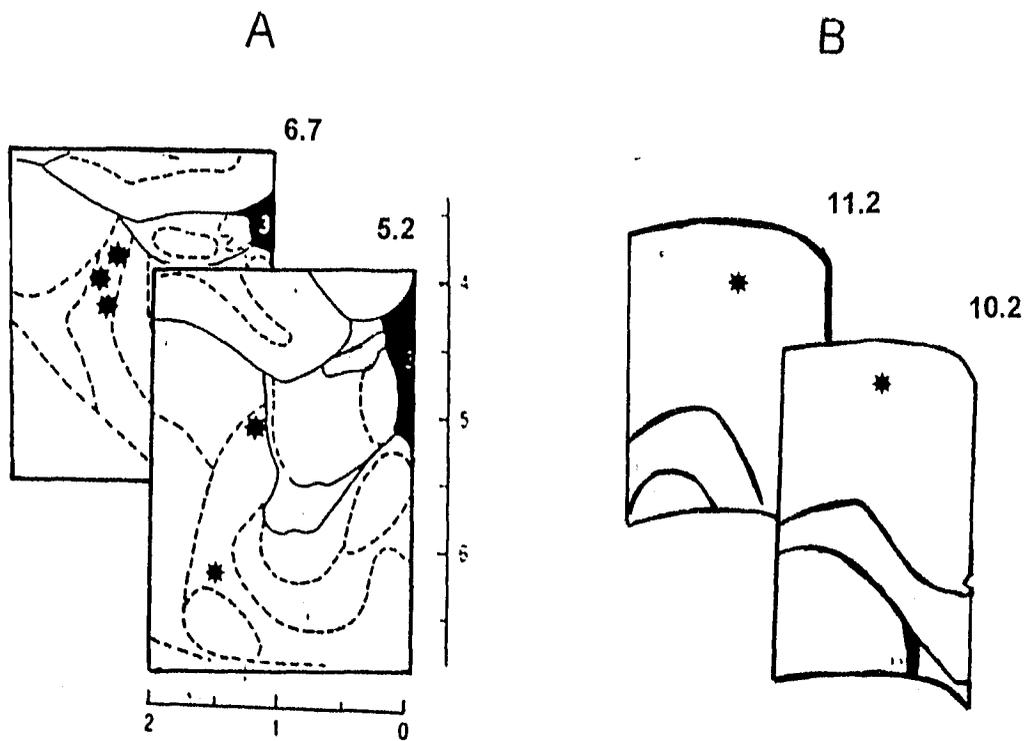


Fig. 16 Localización anatómica de las células cuya actividad provocada por estimulación nociva fue bloqueada por estimulación eléctrica del LC.
 En A, células talámicas y en B, células corticales.

Experimentos Tipo II

Los experimentos tipo II se diseñaron con el propósito de determinar la existencia de fibras directas del LC a la Pfcx y al CL. En esta situación se estimuló eléctricamente tanto la Pfcx como el CL y se registró el LC para observar la actividad antidrómica.

De 53 células identificadas en el LC, en 21 se contó la frecuencia de disparo espontánea, la frecuencia promedio fue de 1.78 ± 1.1 Hz (media \pm desviación estándar), con un rango de 0.1 a 4.3 Hz.

En las células registradas identificadas en el LC, no se registró actividad rítmica en las células identificadas en el LC. Sin embargo, de 16 células identificadas en el SubLC, 6 presentaron respuestas a la estimulación nociva y 4 presentaron actividad rítmica. En esta población de células, identificadas en el SubLC, no se registraron células activadas antidrómicamente.

Las respuestas antidrómicas en todos los casos fueron obtenidas por la estimulación de una sola área, ya fuera cortical o talámica. De las 53 células identificadas en el LC, 14 fueron activadas antidrómicamente por la estimulación del CL talámico y 16 por estimulación de la Pfcx; es decir, el 56.6% de las células del LC registradas proyectaban al CL y a la Pfcx.

Fibras LC-CL

De las células identificadas en el núcleo LC, 14 presentaron respuestas antidrómicas provocadas por la estimulación eléctrica del CL talámico. Un ejemplo de invasión antidrómica del LC por la estimulación del CL talámico se muestra en la figura 17. Por otra parte, 5 células fueron activadas ortodrómicamente. La latencia media de las respuestas antidrómicas fue de 36.64 ± 7.67 ms y su rango de 24.5 a 48 ms. La distancia calculada entre el núcleo LC y el CL talámico empleada para el cálculo de las velocidades de conducción fue de 7.3 mm. La velocidad promedio de estas fibras fue 0.20 ± 0.04 m/s con un

rango de 0.15 a 0.29 m/s. En la tabla III se muestra un concentrado de los resultados obtenidos por la activación antidrómica del LC.

Las 5 células que mostraron una activación ortodrómica presentaron una velocidad de conducción promedio de 0.16 ± 0.169 m/s (media \pm desv. est.), con un rango de 0.066 a 0.24 m/s. Estas células mostraron respuestas con una latencia promedio de 53.72 ± 32.49 ms (media \pm desv. est.) y un rango de 30 a 110 ms. En la tabla IV se muestra un concentrado de los resultados obtenidos por la activación ortodrómica del LC.

Fibras LC-PfCx

De 53 células identificadas en el núcleo LC, 16 presentaron respuestas antidrómicas a la estimulación cortical. Su latencia promedio fue de 46.5 ± 10.82 ms (media \pm desv. est.) con un rango entre 32 a 68 ms. Su velocidad de conducción promedio fue de 0.27 ± 0.06 m/s con un rango entre 0.18 a 0.38 m/s. La distancia promedio considerada entre el LC y la PfCx para calcular las velocidades de conducción fue de 12.3 mm. Un ejemplo de invasión antidrómica por la estimulación de la PfCx se muestra en la figura 18.

Se encontraron 5 células activadas ortodrómicamente que mostraron una velocidad de conducción promedio de 0.29 ± 0.17 m/s (media \pm desv. est.) con un rango de 0.13 a 0.55 m/s. Estas células tenían una latencias promedio de 53.92 ± 28.29 m/s, con un rango de 22-90 ms. Una célula con respuesta antidrómica producida por la estimulación talámica presentó una latencia de 11.2 ms y una velocidad de 0.62 m/s. Esta célula no fue tomada en cuenta para el análisis estadístico. No obstante indica que una pequeña población de células más rápidas puede estar involucrada.

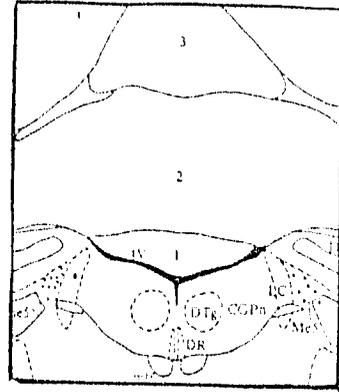
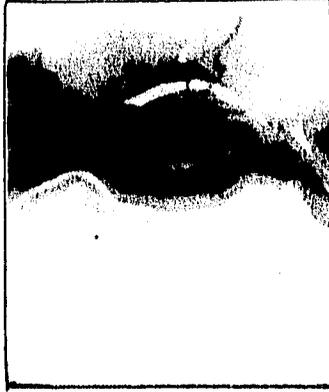
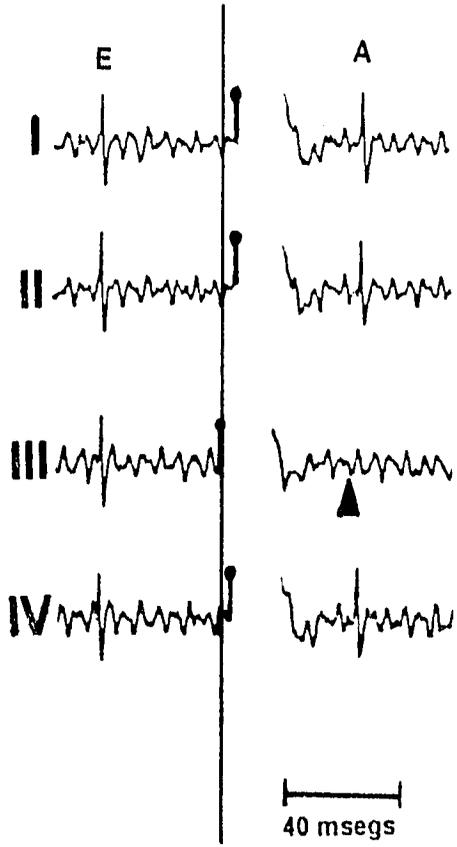
La diferencia entre las latencias de las respuestas antidrómicas producidas por la estimulación cortical comparada con las talámicas fue estadísticamente significativa, $t'=2.93$, $P \leq 0.0084$. También la diferencia en las velocidades de conducción de las fibras LC-

PfCx comparada con las fibras LC-CL fue estadísticamente significativa, $t= 3.41$, $P \leq 0.0020$.

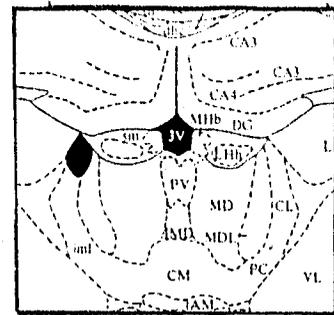
La distribución de las latencias antidrómicas y de las velocidades de conducción de las células activadas por estimulación de la PfCx o del CL talámico se muestran en la figura 19.

La región caudal del LC mostró la mayor densidad de las células activadas (fig. 20). Las células antidrómicas a la estimulación cortical se localizaron predominantemente en la parte dorsal, por arriba de las células activadas por la estimulación talámica. Las células activadas antidrógicamente por estimulación talámica, se distribuyeron en la parte medial-dorsal, con una tendencia a la parte ventral del núcleo. Esta organización topográfica está ilustrada en la figura 20.

6538



AP: -0.8 mm



AP: 6.7 mm

Figura 17

Fig. 17 Activación antidrómica de una célula identificada en el LC (6538) por estimulación del CL

A la izquierda de la figura, en cada trazo se muestra, de izquierda a derecha; el potencial de acción espontáneo (E) que genera un retraso temporal ajustable para la estimulación eléctrica, seguido por la respuesta antidrómica provocada (A).

En el trazo I, con un retraso de 41 ms se presentó una respuesta de latencia fija, la cual se ve reproducida en el trazo II y IV.

En el trazo III, al reducir el retraso temporal del estímulo a 40 ms, se observa que la respuesta de latencia fija desaparece, evidenciando colisión entre el potencial antidrómico y el espontáneo. La ubicación temporal de la colisión se indica con la cabeza de la flecha.

A la derecha de la figura se muestran las fotomicrográficas y sus correspondientes secciones de cortes histológicos. Arriba: a una AP -1.4 mm donde se indica con una flecha, el depósito del colorante de azul de pontamina en el sitio de registro del LC donde se localizó la célula 6538 que presentó respuestas antidrómicas. Abajo, a una AP de 6.0 mm, se indica con una flecha, la microlesión producida por electrocoagulación que señala la localización del electrodo de estimulación en el CL el cual se restringió a la porción dorsal del núcleo, donde se localizan en mayor densidad las células que responden a la estimulación nociva.

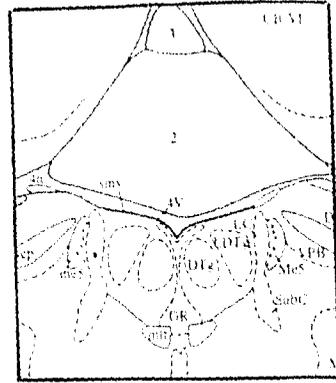
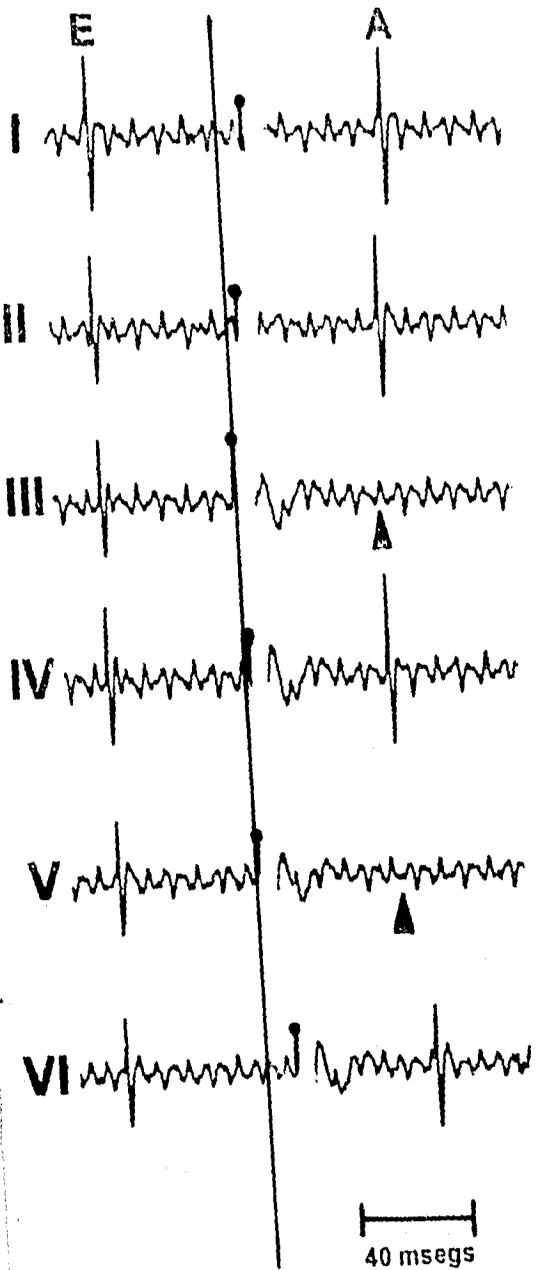
TABLA III. Concentrado de Resultados de los Experimentos Tipo II. Células con activación antidrómica.

PARÁMETRO CUANTIFICADO	Medida de Tendencia	Est. Eléct. de la Pfcx	Est. Eléct. del CL.	Signific. Estadíst.
	rango	32-68	24.5-48	
LATENCIAS ms	x	46.5	36.6	t=2.93, P ≤ 0.0084
	desviación estándar	10.82	7.6	
	rango	0.18-0.38	0.15-0.29	
VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN m/s	x	0.27	0.20	t=3.41, P ≤ 0.0020
	desviación estándar	0.06	0.04	
n (cél.)		16	14	

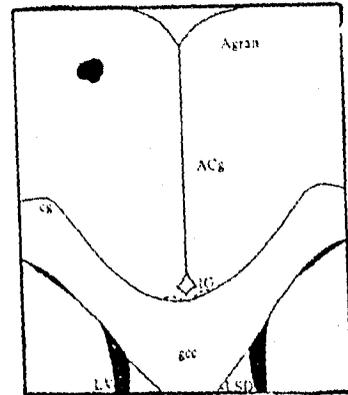
TABLA IV. Concentrado de Resultados de los Experimentos Tipo II. Células con activación ortodrómica

PARÁMETRO CUANTIFICADO	Medida de Tendencia	Est. Eléct. de la PFCx	Est. Eléct. del CL
	x	0.16	0.29
VELOCIDAD DE CONDUCCIÓN m/s	desviación estándar	0.169	0.17
LATENCIAS ms	rango	30-100	20-100
n (célis.)		5	5

6406



AP: -0.3 mm



AP: 10.2 mm

Figura 18

Fig. 18 Activación antidrómica de una célula identificada en el LC (6406) por estimulación de la Pfcx

A la izquierda de la figura se muestran los trazos del registro de respuestas antidrómicas y del test de colisión, que se describe en la figura 17. E, es el potencial de acción espontáneo que genera el inicio del análisis y A es la respuesta antidrómica.

En el trazo I se tiene que con un retraso de 35 ms se presentó una respuesta de latencia fija. Este efecto se observa también en los trazos II, IV y VI.

En el trazo III, con un retraso de 33.5 ms se observa que la respuesta de latencia fija desaparece, la colisión se indica con la cabeza de flecha.

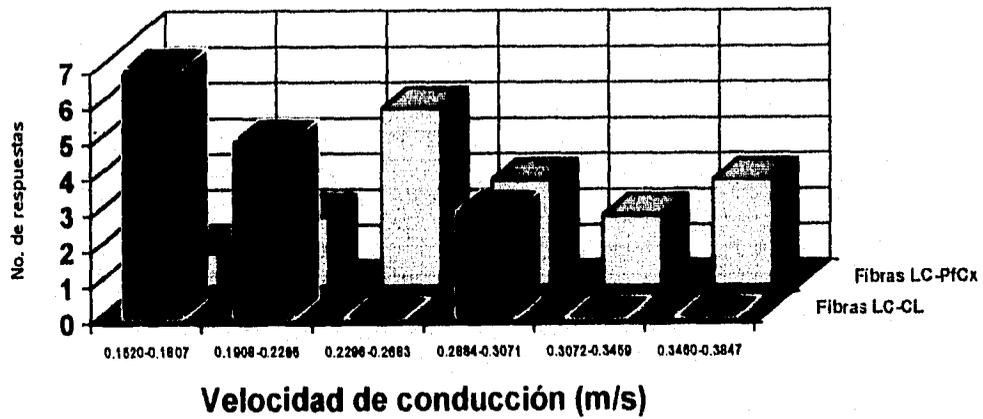
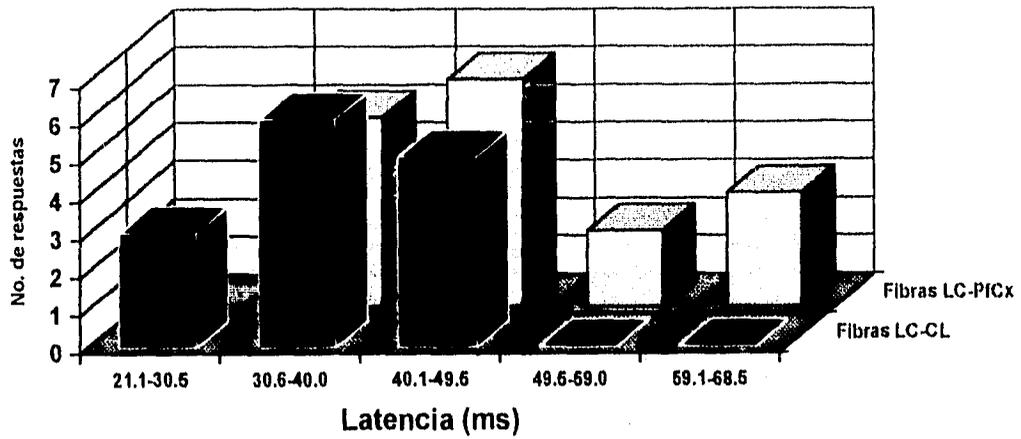
En el trazo IV, con 34 ms de retraso se observa la presencia de la respuesta de latencia fija al salir del período de colisión.

Nuevamente en el trazo V se reduce el retraso del estímulo a 33.5 ms (tiempo de colisión) y se presenta la respuesta.

En el trazo VI, se reproduce la presencia de la respuesta antidrómica al utilizar un retraso de 35 ms.

A la derecha de la figura se muestran en la parte superior, una fotomicrografía de un corte histológico coronal en una AP -0.3 mm donde se indica el depósito del colorante de azul de pontamina en el sitio de registro de la célula con respuestas antidrómicas. A la derecha se muestra un diagrama de esta sección.

En la parte inferior, se muestra una fotomicrografía de un corte histológico a una AP de 10.2 mm donde se muestra la microlesión producida por electrocoagulación que indica la localización del electrodo de estimulación en la Pfcx en las láminas III-IV. A la derecha se muestra la sección del diagrama correspondiente, tomado del Atlas de Paxinos y Watson (1985).



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig. 19 Histogramas de ocurrencia de las latencias de respuesta antidrómica y de las velocidades de conducción de las fibras LC-CL y LC-PfCx

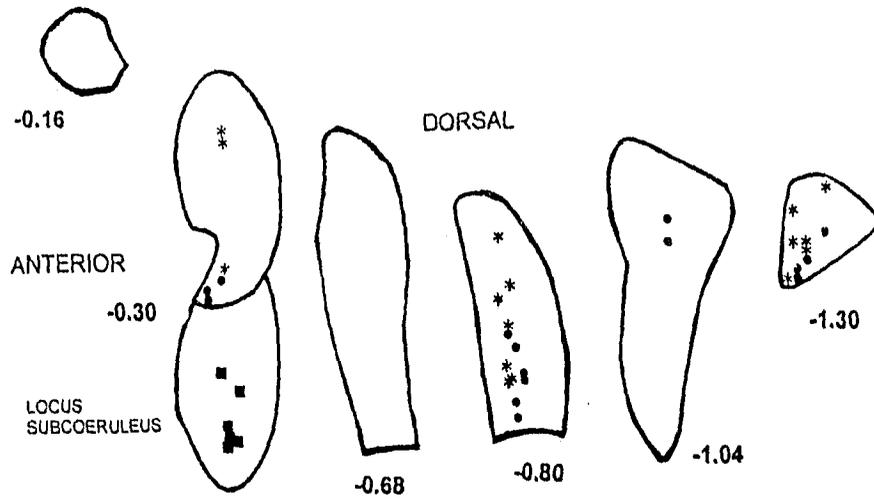
En los histogramas superiores se muestra la distribución de las latencias de las respuestas antidrómicas provocadas por estimulación del CL talámico (histograma frontal) y de la PfCx (histograma posterior). Nótese en ambas distribuciones la existencia predominante de las respuestas de latencias de 30 a 50 ms y la tendencia opuesta en las latencias de respuestas entre ambos tipos de fibras.

En los histogramas inferiores se muestra la distribución de las velocidades de conducción de las fibras LC-CL (histograma frontal) y de las fibras LC-PfCx (histograma posterior). Nótese la predominancia de velocidades altas en las fibras con proyecciones corticales y la predominancia de velocidades menores en las fibras con proyecciones talámicas.

Las diferencias entre las latencias de respuesta ($p \leq 0.0084$) y las velocidades de conducción ($p \leq 0.0020$) de las fibras LC-CL comparadas con las fibras LC-PfCx, fueron estadísticamente significativas.

A

- * RESP ANTIDR. POR EST. CPM
- RESP ANTIDR. POR EST. CL
- SIN RESPUESTA



B

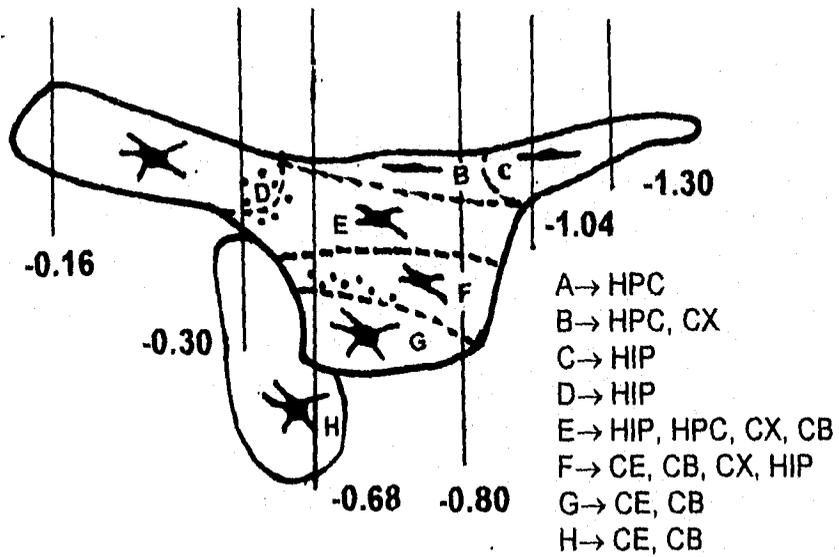


Fig. 20 Distribución topográfica de las células del LC activadas antidrómicamente.

En **A** se muestran esquemas a diferentes niveles en el plano anteroposterior en los que se localizan las células antidrómicas a la estimulación eléctrica de la PFCx o del CL talámico. Las coordenadas fueron tomadas de atlas de Paxinos y Watson (1985).

En **B** se muestra el esquema propuesto por Loughlin y cols., (1986) en el que están ilustradas las subpoblaciones celulares que proyectan a la neocorteza (CX), al hipotálamo y tálamo (HIP), al hipocampo (HPC), al cerebelo (CB) y al cordón espinal (CE).

Nótese que, de acuerdo con el esquema de propuesto por Loughlin, las células con proyecciones talámicas (HIP), subyacen a las células con proyecciones corticales. Esta propuesta está de acuerdo con los resultados obtenidos en esta tesis, lo que permite establecer una comparación con el esquema mostrado en **A**.

Se hace evidente que ninguna de las células que se encontraron en el SubLC presentó respuestas antidrómicas a la estimulación cortical o talámica, pero sí mostraron una actividad rítmica y respuestas a la estimulación nociva.

CAPÍTULO 9

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta tesis se efectuaron dos tipos de manipulaciones experimentales. Por esta razón y con la intención de facilitar la discusión del trabajo, ésta se organizó en discusión de resultados de los experimentos tipo I y tipo II. Después de discutir estos apartados, se hace una discusión general que relaciona ambas experiencias.

Experimentos Tipo I

Uno de los resultados más importantes de estos experimentos es que tanto el CL talámico como la Pfcx disminuyen su actividad espontánea unitaria y la actividad provocada por estimulación nociva como efecto provocado por la estimulación eléctrica del LC. Este resultado concuerda con los efectos producidos por la estimulación del LC sobre la actividad celular de otras estructuras cerebrales (Segal y Bloom, 1974, Dillier y cols., 1978, Olpe y cols., 1980, Rivner y Sutin, 1981, Mantz y cols., 1988, Greenhoff y cols., 1993, Holdefer y Jacobs, 1994). En el CL talámico y en la Pfcx, del total de las respuestas provocadas por la estimulación eléctrica del LC el 92% y el 72% fue una inhibición.

Por otra parte, en los resultados se describió que, en las células talámicas (ver tabla I), el 54% presentó respuestas a la estimulación nociva, este porcentaje está de acuerdo con el 58% que reporta Condés-Lara y cols., (1991), quienes emplearon uretano como anestésico.

Ahora bien, la proporción de células corticales con respuestas a la estimulación nociva (24%) que se encontraron en la presente tesis muestra similitud con la proporción reportada por Mantz y cols., (1988) quienes reportaron un 27% también utilizando halotano como anestésico. Contrariamente, Condés-Lara y cols., (1991) empleando uretano, reportan un 61% de células con respuestas a la estimulación nociva en la Pfcx.

Es importante señalar que el empleo de halotano como anestésico podría ser la causa de la baja proporción de células corticales con respuestas a la estimulación nociva. En nuestros experimentos se utilizó halotano debido a que mantiene una anestesia constante, lo que permite evitar la variación de las respuestas a la estimulación nociva durante distintos episodios del nivel de anestesia del animal. De esta forma, aún y cuando la proporción de células corticales decreció como efecto del uso del halotano, las condiciones anestésicas fueron idénticas para todas las células estudiadas.

La inhibición de la actividad espontánea de las células que responden a la estimulación nociva periférica del CL y de la PFCx mostró diferencias en cuanto a las latencias y a las duraciones. Estas diferencias podrían ser explicadas por la concentración extracelular de NA liberada por la estimulación eléctrica del LC y por su vida media en el área de liberación, respectivamente. Esta aseveración (como se discutirá enseguida) está apoyada por los datos del grupo de Mitchell (1994) quienes reportaron el comportamiento de la liberación de la NA por la estimulación eléctrica del LC, bajo parámetros similares a los empleados en la presente tesis. El grupo de Mitchell (1994) monitoreó la liberación de la NA en el núcleo ventral anterior, geniculado lateral del tálamo y la corteza del cíngulo, entre otras estructuras. Los autores reportaron que la corteza cerebral y el tálamo presentaron diferentes concentraciones de NA inmediatamente después de la estimulación eléctrica del núcleo LC. Los incrementos de la concentración de la NA fueron menores en la corteza cerebral, que en el tálamo en donde se encontraron las máximas concentraciones. Esto se sugiere como el fenómeno responsable de las diferentes latencias para el efecto inhibitorio que se observó en las células de la PFCx y del núcleo CL talámico. Recordemos que, el 80% de las células corticales mostraron el efecto inhibitorio hasta la salida del estímulo eléctrico o segundos después de éste, mientras que en el CL la inhibición se presenta dentro del período de estimulación. Presumiblemente, las largas

latencias representan el tiempo en el que la liberación de NA alcanza una concentración que le permite llegar al umbral de la inhibición de la actividad celular.

Esta interpretación está apoyada por los datos de la figura 9, en donde se muestra que la estimulación del LC produce efectos dependientes de la intensidad de estimulación. La estimulación de baja intensidad produce una activación celular, mientras que la estimulación de mayor intensidad y/o duración produce una inhibición. Esta relación permite sugerir que posiblemente el efecto inhibitorio producido por la estimulación eléctrica del LC sobre el 80% de las células corticales, que responden a la estimulación nociva, esté sujeto a una dependencia del voltaje.

Es de importancia mencionar que los reportes que se refieren al efecto inhibitorio como el principal efecto producido por la estimulación eléctrica del LC (ver capítulo 4), reportan una latencia mayor de 100 ms (Rivner y Sutin, 1981). En el caso particular de las células piramidales del hipocampo, Segal y Bloom (1974) reportaron latencias de 100 a 200 ms después del inicio de la estimulación eléctrica del LC. Esto es interesante ya que se sabe de la existencia de conexiones monosinápticas del LC al hipocampo (Nakamura e Iwama 1975). Esta situación es semejante a la del presente trabajo ya que en los experimentos tipo II mostramos la existencia de conexiones monosinápticas del LC a la PFCx y al CL (ver fig. 17 y 18).

En los reportes antes mencionados se emplearon uretano y ketamina por vía intraperitoneal, lo cual puede producir variaciones en la profundidad de la anestesia con el transcurso del tiempo. Al respecto, diversos estudios indican que la liberación de NA en el cerebro anterior es determinada principalmente por los niveles de actividad de las células del LC (para revisión ver Foote y cols., 1983). Lo que sugiere que las latencias para el efecto inhibitorio producido por la estimulación eléctrica del LC, probablemente sean el reflejo de la profundidad de la anestesia bajo la que se realizaron los experimentos. En nuestros experimentos las latencias fueron en el caso de las células talámicas 51.1 s y en el caso de las células corticales 87.3 s. Si como se señala en la

revisión de Foote (1983), que la liberación de NA es dependiente de la actividad de las células del LC, tenemos que señalar que en los experimentos tipo II en que se registraron las células del LC, se encontró una baja frecuencia de descarga 1.78 Hz.

Shimoji y cols. (1977) reportaron que el halotano produce un decremento de la actividad espontánea y provocada por estimulación sensorial en el núcleo paragigantocelular. El 85 % de las aferencias excitadoras del LC provienen del núcleo paragigantocelular de la formación reticular mesencefálica, de lo que se infiere que si éste es inhibido por la profundidad de la anestesia empleada en esta tesis, el LC es también inhibido. Considerando que la anestesia empleada en esta tesis fue profunda y constante, podríamos sugerir que las latencias al efecto inhibitorio representan el tiempo requerido para vencer el efecto inhibitorio del anestésico y para activar al LC y así producir la liberación de NA en la Pfcx y en el CL talámico.

Con respecto a la duración de los efectos inhibitorios, Mitchell y cols., (1994) reportaron que la vida media de la NA extracelular es mayor en la corteza que en el tálamo. La vida media de la NA extracelular puede ser la responsable de que los efectos talámicos sean estímulo-dependientes, ya que esta estructura presenta una alta tasa de recaptura para la NA en esta área. Por otro lado, los efectos inhibidores corticales registrados con una duración de hasta 11 min pueden ser explicados por la baja tasa de recaptura de la NA en la Pfcx.

Bunney y Aghajanian (1976) reportaron que en la Pfcx existe una distribución específica (en las láminas V y VI) de las terminales noradrenérgicas provenientes del LC. Sin embargo, Morrison y cols. (1978) reportaron que las terminales provenientes del LC no presentan una distribución laminar preferencial en la corteza cerebral. Nuestros resultados muestran que la distribución de las células corticales que mostraron efectos ante la estimulación eléctrica del LC (ver Fig. 12B) indica que no existe una distribución laminar especial de las terminales sinápticas provenientes del LC.

En el tálamo intralaminar no se ha evidenciado una disposición especial de las terminales noradrenérgicas provenientes del LC ni de los núcleos laterodorsal tegmentales (que en importancia, son la segunda fuente de NA para el tálamo). En nuestros resultados, las células que mostraron efectos a la estimulación eléctrica del LC se localizan en la porción dorsal del CL talámico. Es en esta región en la que los efectos de la estimulación del LC son predominantemente inhibitorios, por lo que es posible que sí exista una topografía de las proyecciones del LC al CL (ver Fig. 12A).

Los resultados analizados hasta este momento permiten afirmar que la estimulación eléctrica del LC es capaz de decrementar la frecuencia de disparo espontánea de células del CL y de la PFCx que presentan respuestas a la estimulación nociva.

Los resultados de los experimentos tipo I mostraron además, que la estimulación eléctrica del LC bloquea la actividad provocada por la estimulación nociva periférica registrada en estas áreas.

En relación al bloqueo de la respuesta nociceptiva cortical, el grupo de Mantz (1988) reportó que la estimulación eléctrica del LC no bloqueó las respuestas a la estimulación nociva. Una explicación parcial para la afirmación de Mantz es que el LC presenta subpoblaciones con proyecciones eferentes preferenciales, entre las que están las que inervan preferencialmente a la neocorteza (cara ventricular o porción dorsal). Consecuentemente, si se espera observar efectos sobre células corticales, es esta área la idónea para ser estimulada (fig. 15). Mantz y cols. muestran en su estudio que los electrodos de estimulación se localizaron predominantemente en la porción ventral del núcleo, área con proyecciones preferenciales hacia el cordón espinal. Es muy probable que esto no permitiera al grupo de Mantz observar el bloqueo de la respuesta nociceptiva en la PFCx por la estimulación eléctrica del LC y que los llevara a concluir que la estimulación del LC no bloquea las respuestas nociceptivas registradas en la PFCx.

En el presente trabajo, la actividad provocada en el CL por la estimulación nociva mostró ser susceptible a la estimulación eléctrica del LC. Es importante hacer notar que el requisito indispensable para suprimir las respuestas a la estimulación nociva fue la correcta localización del electrodo de estimulación en la porción dorsal del núcleo. No obstante, como lo muestra la figura 14, la estimulación eléctrica de la porción ventral del LC produce efectos parciales que parecen sugerir que otra población de células del LC, en la porción ventral, proyecta al núcleo CL y que son menos eficientes en su acción inhibitoria sobre la actividad provocada por estimulación nociva talámica.

Al igual que las células talámicas que disminuían su frecuencia de descarga espontánea por estimulación del LC, las células que respondían a la estimulación nociva y que mostraban supresión de esta respuesta al estimular el LC, estaban en la porción dorsal del núcleo talámico. Esto sugiere la existencia de una organización topográfica de las terminales provenientes del LC en el CL.

Experimentos Tipo II

Korf y cols., (1974), reportaron que la actividad celular registrada en el LC es rítmica y tiene forma de ráfagas, estos autores proponen estas características como criterios para identificar actividad celular como procedente del LC. En nuestros resultados no se registraron células del LC con actividad espontánea rítmica ni en ráfagas, esto está de acuerdo con el reporte de Nakamura (1977) en el que se reportó que las células del LC no presentaron ritmicidad ni disparos en forma de ráfagas. Sin embargo, en esta tesis se observó que las células identificadas en el SubLC presentaban tales características.

El rango de la frecuencia de disparo de las células del LC (0.1-4.3 Hz), registradas en esta tesis, mostró congruencia con el reportado en experimentos bajo anestesia con halotano (Foote y cols., 1983).

Las evidencias obtenidas de los experimentos tipo II sugieren la existencia de vías independientes, que permiten la comunicación en la dirección LC-CL y LC-PfCx. La independencia de estas proyecciones se determinó cuando se observó que las células presentaron invasión antidrómica exclusivamente por la estimulación de una área (CL o PfCx). Es decir, no se observaron células del LC que presentaran una activación antidrómica por la estimulación de las dos estructuras: CL y PfCx.

El rango de velocidades reportado para las fibras de las células del LC, estudiadas al estimular: la vía dorsal tegmental es de 0.5 a 1.3 m/s (Nakamura e Iwama 1975), el fascículo noradrenérgico dorsal es de 0.5 a 0.6 m/s (Faiers y Mogenson 1976), al estimular la corteza del cíngulo es de 0.35-0.45 m/s (Foote y cols. 1983), al estimular el fascículo supracaloso la velocidad reportada es de 0.4 m/s (Faiers y Mogerson 1976); mientras que al estimular la corteza frontal se calculó en 0.69 m/s (Nakamura 1977).

Las velocidades de conducción obtenidas en nuestros resultados indican que las fibras LC-CL son de conducción lenta con un rango de 0.15-0.29 m/s.

Por otro lado, las fibras LC-PfCx son también de conducción lenta con un rango de 0.18 a 0.38 m/s; dentro de este rango está la velocidad promedio mínima reportada para la corteza del cíngulo, cuyos axones comparten el fascículo de viaje con aquellos que se dirigen a inervar la neocorteza. La velocidad de conducción de las fibras LC-PfCx no presentó una diferencia significativa cuando se comparó con la de las fibras LC-CL.

Las velocidades de conducción obtenidas para las fibras LC-CL y LC-PfCx son congruentes con las reportadas para los axones noradrenérgicos que proyectan hacia el cerebro anterior. Varios estudios determinaron que, en la rata, las fibras de las células noradrenérgicas del LC conducen impulsos lentamente, de manera semejante a los axones mielinizados o amielínicos, con un diámetro estimado para el LC de 0.1 a 1

μm , con velocidades de conducción en el rango de 0.20 a 0.86 m/s (Aston-Jones y cols. 1980, Nakamura 1977, Faiers y Mogerson 1976).

La distribución de las latencias de respuesta antidrómica mostró una moda para cada tipo de fibra (LC-CL y LC-PfCx), lo que sugiere la existencia de una sola población de células que proyecta hacia el CL y otra a la PfCx (ver fig. 19). Esto mismo se infiere de la distribución de las velocidades de conducción para ambos tipos de fibra. En el caso de las fibras LC-CL se registró una célula de velocidad de conducción rápida (0.62 m/s) comparada con las velocidades predominantes, lo cual indica que podría estar involucrada una población de células más rápidas con proyecciones al CL.

Con base en las latencias promedio, se puede afirmar que las fibras LC-CL tardan menos tiempo en transmitir su información a su destino, comparadas con las fibras LC-PfCx (ver tabla III). Esto sugiere que en el caso de ser activadas al mismo tiempo las células de las que se originan las fibras involucradas, el CL talámico recibiría primero la información proveniente del LC y posteriormente la PfCx.

Como se muestra en el mapeo de las células estudiadas (fig. 20) nuestros resultados apoyan la existencia de subpoblaciones celulares en el LC con proyecciones eferentes preferenciales propuesta por Loughlin y cols., (1986). Asimismo, la localización de las células que no respondieron a la estimulación de ninguna de las dos áreas estimuladas (distribuidas en el SubLC, fig. 20), confirman la localización restringida de las células del LC con proyecciones a la Neocorteza y al Diencéfalo

DISCUSIÓN GENERAL

Actualmente se conocen una gran cantidad de reportes en los que se refiere que, al estimular el LC se activan las proyecciones eferentes descendentes que inhiben a las células de transmisión central del cordón espinal, lo que bloquea la información aferente nociceptiva e impide el registro de la respuesta nociceptiva a nivel supraespinal.

En diversos estudios en los que se pretende estudiar modulación supraespinal de la información nociceptiva se interrumpe la información inhibitoria descendente para evitar que la información nociceptiva sea bloqueada a nivel espinal. Esta interrupción se logra seccionando el fascículo dorsolateral del cordón espinal en el que viajan las proyecciones descendentes de la sustancia gris periacueductal, de los núcleos del rafé y del LC. En la actualidad, los reportes de esta naturaleza siempre refieren dicha lesión a nivel del cordón espinal, de tal forma que parecen indicar que la lesión del fascículo dorsolateral del cordón espinal en este tipo de estudios es un requisito ineludible. Con el reporte de Loughlin y cols. (1986) la lesión del fascículo dorsolateral pudiera no ser necesaria ya que se podría evitar estimular la región ventral del núcleo, que es presumiblemente la responsable de la producción de antinocicepción descendentes. Sin embargo, parecen haber otras variables incluídas en la producción de antinocicepción, no simplemente la estimulación de la parte ventral del LC, ya que Mantz y cols., (1988) estimularon esta área y observaron respuestas a la estimulación nociceptiva en la PfCx.

En la presente tesis se aportan evidencias que apoyan el hecho de que la antinocicepción no se produce únicamente como resultado de la estimulación eléctrica del área ventral del LC. Esto se observa en la figura 15, en donde se muestra que la estimulación eléctrica del LC, en su cara ventricular, bloquea totalmente la respuesta nociceptiva talámica, mientras que la estimulación de áreas mediales, ventrales e incluso del SubLC, no modifica en forma alguna la respuesta nociceptiva talámica. Es

necesario realizar estudios especialmente destinados a identificar las condiciones en las que se puede producir antinocicepción de las condiciones en las que se puede producir el bloqueo de las respuestas nocivas a nivel supraespinal.

Los resultados obtenidos en la presente tesis indican que el LC es capaz de modular información procesada a nivel supraespinal, particularmente en el CL y en la Pfcx. Esta área cortical es el área de proyección preferencial del complejo ITal y el área con la cual el CL talámico se encuentra directamente comunicada a través de conexiones recíprocas (Albe-Fessard y cols., 1983 a y b, 1984, Berendsen y Gronewegen, 1991, Condés-Lara y cols., 1990)

Las proyecciones descendentes de la Pfcx al CL talámico ejercen una influencia facilitadora sobre la actividad espontánea y nociceptiva fásica y tónica (Condés-Lara y cols., 1991 y 1996). Esta influencia se suma a las posibilidades de modular la información nociceptiva procesada en el CL talámico. En esta tesis, se mostró que la estimulación eléctrica del LC es capaz de bloquear las respuestas nociceptivas registradas en la Pfcx y en el CL talámico. Con la existencia de la influencia cortical facilitadora se esperaba que la modulación ejercida por el LC fuera dirigida hacia la actividad cortical lo que desfacilitaría la actividad talámica. Aunado a este efecto, los resultados de esta tesis mostraron la existencia de una vía directa LC-CL que ejerce un efecto inhibitorio temprano, esto indica que la información nociceptiva procesada en el CL talámico está sujeta a dos controles inhibitorios (fig. 21), el primero, un control directo del LC y el segundo un control indirecto ejercido a través de la inhibición cortical que desfacilita la actividad talámica. El efecto cortical tardío, podría ser un mecanismo que permite una mayor seguridad en el bloqueo de la actividad talámica nociceptiva.

Desde el contexto del posible mecanismo mesencéfalo-tálamo-cortical, tenemos que, en un "primer paso" la información nociceptiva proveniente del fascículo paleoespino-talámico llega al núcleo paragigantocelular, el cual es un relevo de la

Disfacilitación corticotalámica por inhibición de la PFCx

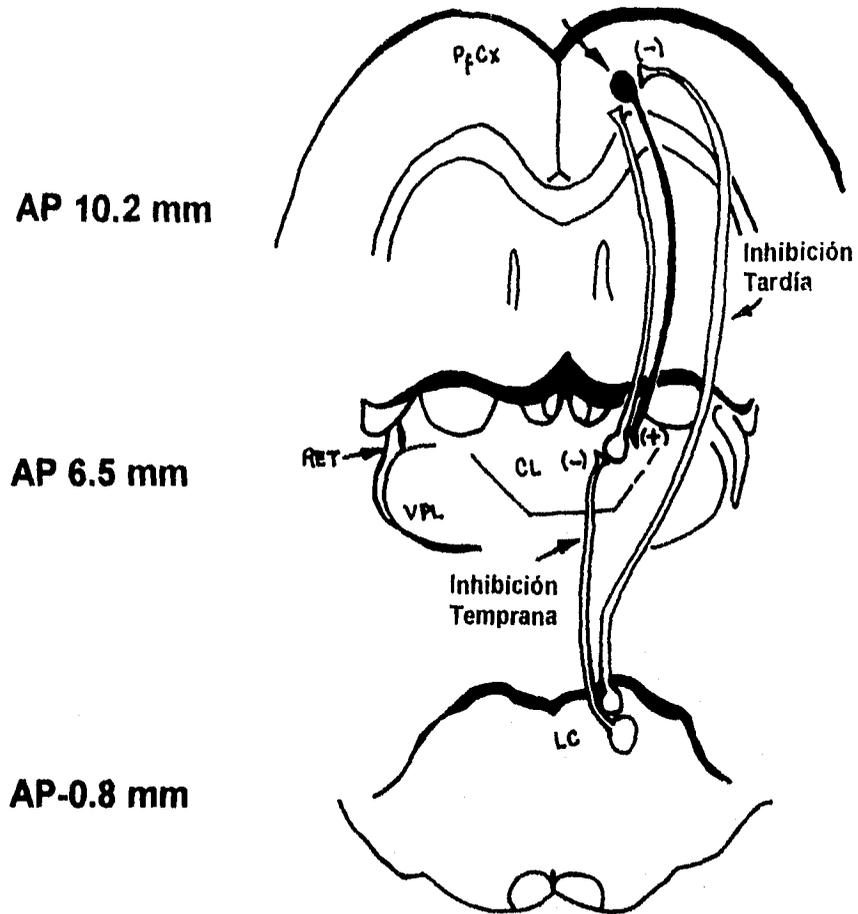


Figura 21

Fig. 21 Mecanismo LC-CL-PfCx de modulación de la información nociceptiva.

Se muestra sobre diagramas del mesencéfalo (AP -0.8mm), de tálamo (AP 6.5 mm) y de la corteza cerebral (AP 10.2 mm), las conexiones monosinápticas entre el LC, el CL y la PfCx. En líneas gruesas (→), las fibras con velocidad de conducción rápida y en líneas delgadas (⇒) las fibras de velocidad de conducción lenta.

Se describe el mecanismo de modulación de la información espontánea de células nociceptivas y del bloqueo de las respuestas a la estimulación nociva registrada en el CL y la PfCx. En este mecanismo, la información dolorosa proveniente del núcleo paragigantocelular (no ilustrado), que recibe las terminales del tracto paleoespinotalámico y que representa el 95 % de las aferencias excitadoras del LC, comunica la información dolorosa a éste y al CL. Esta información activa a las células del LC que en una primera acción inhiben a las células del CL. Posteriormente, la inhibición del LC sobre la actividad de la PfCx, como un efecto tardío (resultado de una mayor longitud de las fibras que se dirigen a la corteza), produce indirectamente la disfacilitación de la actividad en el CL. Esto sugiere que este segundo control, cortical tardío probablemente aumenta la duración del bloqueo de la actividad talámica, al sumarse temporalmente ambas inhibiciones. Este mecanismo, propuesto con base en los resultados obtenidos en la presente tesis, sugiere que la información procesada en el CL, tiene especial relevancia ya que al parecer está sujeta a dos controles, uno cortical y otro mesencefálico.

información transmitida por este tracto, las proyecciones de este núcleo representan un alto porcentaje de las aferencias del núcleo CL y el 95% de las aferencias excitadoras del LC. La información nociceptiva comunicada al LC por el núcleo paragigantocelular hace que, al rebasarse un umbral, se activen las células del LC que en una primera acción, inhiben al núcleo CL. Posteriormente, la acción tardía del LC sobre la Pfcx desfacilitaría a las células talámicas dando una mayor duración al bloqueo de las respuestas a nivel talámico, al sumarse el período de inhibición temprana proveniente directamente del LC, con el período de desfacilitación cortical.

La presente tesis se llevó a cabo teniendo presente que la supresión del dolor debe de estar encaminada a eliminar el componente desagradable y no la percepción del dolor, ya que los componentes perceptuales de la identificación y la localización del dolor tienen una función protectora que debe ser conservada. En este contexto, se evidencia en esta tesis la capacidad de la estimulación eléctrica del LC para decrementar tanto la actividad espontánea de células que responden a la estimulación nociva del CL talámico y de la Pfcx. Asimismo, se evidenció que la estimulación eléctrica del LC es capaz de bloquear la respuesta a la estimulación nociva registrada en estas áreas.

Las evidencias que aporta la presente tesis, al conocimiento de los procesos de la modulación de la información nociceptiva a nivel supraespinal, sugieren que se está en el camino adecuado para lograr en un futuro cercano la implementación de la terapéutica adecuada, para la eliminación específica del componente afectivo aversivo del dolor, con base a las interacciones tálamocorticales y sus relaciones con estructuras que producen analgesia.

CAPÍTULO 10.

CONCLUSIONES

—El efecto predominante de la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad celular de la Pfcx y del núcleo CL talámico fue una inhibición.

—La estimulación eléctrica del núcleo LC es capaz de decrementar, e incluso suprimir, la actividad espontánea de las células nociceptivas del núcleo CL y de las células de la Pfcx.

—La estimulación eléctrica del LC es capaz de bloquear la respuesta provocada por estimulación nociceptiva registrada en estas células corticales y talámicas.

—Se sugiere que los efectos inhibitorios ejercidos por la estimulación eléctrica del LC sobre la actividad espontánea de células nociceptivas, así como sobre la respuesta nociceptiva de las células corticales y talámicas, son ejercidos a través de dos vías monosinápticas independientes en sus células origen y en sus trayectorias. Estas son: una vía LC-Pfcx y otra vía LC-CL.

—La diferente acción temporal de las vías que ejercen el efecto inhibitorio al estimularse el LC, sobre el mecanismo cortical facilitador descrito, muestra que la inhibición de la actividad talámica es un efecto temprano, mientras que la inhibición cortical es tardía.

—Se sugiere que existe un doble control que actúa para bloquear la actividad en el núcleo CL talámico. El primer control, es la inhibición directa talámica, mientras que el segundo control es el bloqueo de la actividad talámica como consecuencia de una disfacilitación cortical, producida por la estimulación del LC.

—En el contexto de la modulación supraespinal de la información nociceptiva, se concluye que la estimulación eléctrica del núcleo LC es capaz de modular la información nociceptiva que es procesada en el núcleo CL y la Pfcx, información que se ha asociado al procesamiento del componente emotivo de la estimulación dolorosa.

— Se sugiere que el efecto supresor producido por la estimulación eléctrica del LC, sobre las respuestas a la estimulación nociva periférica registradas en el CL y la PfCx, elimina la actividad que lleva el mensaje del componente afectivo aversivo del dolor. De esta forma, la estimulación eléctrica del LC se perfila como un posible medio terapéutico para lograr la eliminación selectiva del componente afectivo aversivo del dolor.

CAPÍTULO 11

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams J. E., Hosobuchi Y. y Fields H. L. (1974). Stimulation of the internal capsule for relief of chronic pain. **J. Neurosurg.** **41**: 740-744.
- Albe-Fessard D., Berkley K. J., Kruger L., Ralstons III H. J. y Willis Jr. W. D. (1985). Diencephalic mechanisms of pain sensation. **Brain Res. Rev.** **9**: 217-296.
- Albe-Fessard D. y Besson J. M. (1973). Convergent thalamic and cortical projections-the non specific system. En: **Handbook of sensory physiology. Somatosensory system Vol. II.** pp. 490-560. Ed. A. Iggo Raven Press. Springer Verlag, Berlin.
- Albe-Fessard D., Condés-Lara M., Kesar S. y Sanderson P. (1983b). Tonic cortical controls acting on spontaneous and evoked thalamic activity. En: **Somatosensory integration in the thalamus.** pp. 490-560. Ed. G. Macchi, A. Rastioni y R. Spreafico. Elsevier Science Publisher, Amsterdam.
- Albe-Fessard D., Condés-Lara M. y Sanderson P. (1983a). The focal tonic cortical control of intralaminar thalamic neurons may involve a cortico-thalamic loop. **Acta Morphol. Hung.** **31(1-3)**: 9-26.
- Albe-Fessard D., Condés-Lara M., Sanderson P. y Levante A. (1984). Tentative explanation of the special role played by areas of paleospinothalamic projection in patients with deafferentation pain syndromes. En: **Advances in pain research and therapy. vol. 6.** pp. 167-180. Ed. I. Kruger y J. C. Liebskind. Raven Press, New York.
- Andersen E. (1986). Periaqueductal gray and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation. **Brain Res.** **375**: 30-36.
- Andy O. J. (1980). Parafascicular-centermedian nuclei stimulation for intractable pain and dyskinesia (painful-dyskinesia). **Appl. Neurophysiol.** **43**: 133-144.
- Aston-Jones G, Segal M. y Bloom F.E. (1980). Brain aminergic axons exhibit marked variability in conduction velocity. **Brain Res.** **195**: 215-222.
- Berendsen H. W. y Groenewegen H.J. (1991). Restricted cortical termination fields of the midline and intralaminar thalamic nuclei in the rat. **Neurosci.** **42**: 73-102.
- Berkley K. J. (1980). Spatial relationships between the terminations of somatic sensory and motor pathways in the rostral brainstem of cats and monkeys. **J. Comp. Neurol.** **193**: 283-317.
- Besson J. M. y Chaouch A. (1987). Peripheral and spinal mechanisms of nociception. **Physiol. Rev.** **67**: 167-186.

- Biamond A., (1956). The conduction of pain above the level of the thalamus opticus. **Arch. Neurol. Psychiat.** **75**: 231-244.
- Bishop P. O., Burke W. y Davis R. (1962). Single unit recording from antidromically activated optic radiation neurones. **J. Physiol. (Lond.)** **162**: 432-450.
- Boivie J. (1979). An anatomical reinvestigation of the termination of the spinothalamic tract in the monkey. **J. Comp. Neurol.** **186**: 343-370.
- Boivie J. y Meyerson B. A. (1982). A correlative anatomical and clinical study of pain suppression by deep brain stimulation. **Pain** **13**: 113-119.
- Bowsher D. (1961). The termination of secondary somatosensory neurons within the thalamus of *Macaca mulata*: an experimental degeneration study. **J. Comp. Neurol.** **117**: 213-227.
- Bowsher, D. (1957). Termination of the central pain pathway in man. The conscious appreciation of pain. **Brain** **80**: 606-622.
- Bunney B. S. y Aghajanian K. G. (1976) Dopamine and norepinephrine innervated cells in the rat prefrontal cortex: pharmacological differentiation using microiontophoretic techniques. **Life Sci.** **19**: 1783-1792.
- Bures J. Buresova D. y Krivanek J. (1974). **The mechanisms and applications of Leao spreading depression of electroencephalographic activity.** Academia Praga., Czechoslovakia. pp.410.
- Bylung D. B., (1988) Subtypes of α_2 -adrenoceptors: pharmacological and molecular biological evidence converge. **TIPS** **9**: 356-361.
- Cedarbaum J. M. y Aghajanian G. K. (1976). Noradrenergic neurons of the locus coeruleus: inhibition by epinephrine and activation by the alpha-antagonist piperoxane. **Brain Res.** **112**: 413-419.
- Cedarbaum J. M. y Aghajanian G.K. (1978). Activation of locus coeruleus neurons by peripheral stimuli: modulation by a collateral inhibitory mechanisms. **Life Sci.** **23**: 1383-1392.
- Cesaro P., Nguyen-Legros J., Berger B., Alvarez C. y Albe-Fessard D. (1979). Double labelling of branches neurons in the central nervous system of the rat by retrograde axonal transport of horseradish peroxidase and iron dextran complex. **Neurosci. Lett.** **15**: 1-7.
- Chang T. H. (1973). Integrative actions of the thalamus in the process of acupuncture for analgesia. **Sci. Sin.** **16**: 25-60.

Coderre T. J., Katz J., Vaccarino A. L. y Melzack R. (1993). Contribution to central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. **Pain** **52**: 259-285.

Condés-Lara M., León-Olea M., Sánchez-Alvarez M. y Omaña-Zapata I. (1990). Mesencephalic projections to the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex: a WGA-HRP study. **Brain Res.** **509**: 321-324.

Condés-Lara M. y Omaña-Zapata I. (1988). Suppression of noxious thermal evoked responses in thalamic central lateral nucleus by cortical spreading depression. **Pain** **35**: 199-204.

Condés-Lara M., Omaña-Zapata I., León-Olea M. y Sánchez Alvarez M. (1989). Dorsal raphe and nociceptive stimulations evoked convergent responses on the thalamic centralis lateralis and medial prefrontal cortex neurons. **Brain Res.** **499**: 145-152.

Condés-Lara M., Omaña-Zapata I. y Sánchez-Moreno R. M. (1996). Influences on centralis lateralis thalamic activity evoked by carrageenin-produced inflammation. **Arch. Med. Res.** **27**: 265-273.

Condés-Lara M., Omaña-Zapata I. y Talavera E. (1991). Facilitating action of medial prefrontal cortex upon noxious thermally-evoked responses in thalamic centralis lateralis. **J. Physiol. (Paris)** **85**: 188-194.

Cooper I. S., Upton A. R. M. y Amin I. (1980). Reversibility of chronic neurologic deficit. Some effects of electrical stimulation of the thalamus and internal capsule in man. **Appl. Neurophysiol.** **43**: 244-258.

Dahlström A. y Fuxe F. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. **Acta Physiol. Scand. Suppl.** **232**: 1-55.

Darian-Smith I., Phillips G. y Ryan R. D. (1963). Functional organization in the trigeminal main sensory and rostral spinal nuclei of the cat. **J. Physiol. (Lond.)** **168**: 129-146.

Dennis S. G., Melzack R., Gutman S. y Boucher F. (1980). Pain modulation by adrenergic agents and morphine as measured by three pain tests. **Life Sci.** **26**: 1247-1259.

Dillier N., Laszlo J., Müller B., Koella W. P. y Olpe H. R. (1978). Activation of an inhibitory noradrenergic pathway projecting from the *locus coeruleus* to the cingulate cortex of the rat. **Brain Res.** **154**: 61-68.

- Dong W. Q., Qiao J. T., Skolnick M. y Dafny N. (1991). Focal dorsal raphe stimulation and pinneal electrical stimulation modulate spontaneous and noxious evoked responses in thalamic neurons. **Intern. J. Neurosci.** **57**: 123-140.
- Elam M., Yao T., Thoren P. y Svensson T. H. (1981). Hipercapnia and hipoxia: chemorreceptor mediated control of locus coeruleus neurons and splanchnic, simpatetic nerves. **Brain Res.** **222**: 373-381.
- Ervin F. R., Brown C. E. y Mark V. A. (1966). Striatal influence of facial pain. **Confin. Neurol.** **27**: 75-90.
- Faiers A. A. y Mogenson G. J. (1976). Electrophysiological identification of neurons in *Locus coeruleus*. **Exp. Neurol.** **53**: 254-266.
- Fisher B., Zornow M. H., Yaksh L. y Peterson B. M. (1991). Antinociceptive properties of intrathecal dexmedetomidine in rats. **Eur. J. Pharmacol.** **192**: 221-225.
- Foot S. L., Bloom F. L. y Aston-Jones G. (1983). Nucleus *Locus coeruleus*: new evidence of anatomical and physiological specificity. **Physiol. Rev.** **63** (3): 844-914.
- García R. (1937). La douleur dans les affections organiques du système nerveux central. **Reveu neurol.** **68**: 105-153.
- Giesler G. J., Menetrey D. Jr. y Basbaum A. I. (1979). Differential origins of spinothalamic tract projections to medial and lateral thalamus in the rat. **J. Comp. Neurol.** **184**: 107-125.
- Giesler G. J., Menetrey D., Guilbaud G. y Besson G. (1976). Lumbar cord neurons at the origin of the spinothalamic tract in the rat. **Brain Res.** **118**: 320-324
- Grenhoff J., Nisell M., Ferré S., Aston-Jones G. y Svensson T. H. (1993). Noradrenergic modulation of midbrain dopamine cell firing elicited by stimulation of the locus coeruleus in the rat. **J. Neural Transm. (GenSect).** **93**: 11-25.
- Grzanna R. y Molliver M. E. (1980) The locus coeruleus in the rat: an immunohistochemical delineation. **Neurosci.** **5**: 21-40.
- Guilbaud G., Oliveras L., Giesler G. Jr. y Besson J. M. (1977). Effects produced by stimulation of the centralis lateralis inferior nucleus of the raphe on dorsal horn interneurons in cat's spinal cord. **Brain Res.** **126**: 355-360.
- Hardy G. P. (1984). Analgesia elicited by prefrontal stimulation. **Brain Res.** **339**: 281-284.
- Hardy G. P. y Haigler H. J. (1985). Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route of pain modulation. **Brain Res.** **339**: 285-293.

Hartman B. K. y Uderfriend S. (1972). The application of immunological techniques to the study of enzymes regulating catecholamine synthesis and degradation. **Pharmacol. Rev.** **24**: 311-330.

Henry J. L. (1989). Concepts of pain sensation and its modulation. **J. Reumatol.** **16** (suppl.19): 104-112.

Holdefer R. N. y Jacobs B. L. (1994). Phasic stimulation of the locus coeruleus: effects on activity in the lateral geniculate nucleus. **Exp. Brain Res.** **100**: 444-452.

Igarashi S., Sosa M. y Takaori S. (1979). Convergence of sensory input from tooth pulp, optic chiasm and sciatic nerve onto locus coeruleus neurons in the rat. **Neurosci. Lett.** **12**: 189-193.

Jeanmonod D., Magnin M y Morel A. (1993). Thalamus and neurogenic pain. Physiological, anatomical and clinical data. **Neuroreport** **4/5**: 475-478.

Jones E. G. (1985). **The Thalamus**. Plenum Press. New York. pp. 935.

Jones S. L. (1991). Descending noradrenergic influences on pain. **Prog. Brain Res.** **88**: 381-394.

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

Kauppila T., Kempainen P., Tanila H. y Pertovaara A. (1991). Effect of systemic medetomidine, an alpha-2 adrenoceptor agonist on experimental pain in humans. **Anesthesiol.** **74**: 3-8.

Kayser V. y Guilbaud G. (1984). Further evidence for changes in the responsiveness of somatosensory neurons in the arthritic rats: a study of the posterior intralaminar region of the thalamus. **Brain Res.** **323**: 144-147.

Kazushige W. y Toyohiko S. (1979). Mechanism underlying prolonged inhibition of rat locus coeruleus neurons following anti- and orthodromic activation. **Brain Res.** **103**: 343-347.

Kerr F. W. L. (1975). The ventral spinothalamic tract and other ascending systems of the ventral funiculus of the spinal cord. **J. Comp. Neurol.** **159**: 335-356.

Korf J., Bunney B. y Aghajanian G. (1974). Noradrenergic neurons: morphine inhibition of spontaneous activity. **Eur. J. Pharmacol.** **25**: 165-169.

Kurosawa M., Sato A. y Zhou W. (1993). Cutaneous noxious mechanical sensory stimulation increases extracellular release of noradrenaline and serotonin in the cerebral cortex in anesthetized rats. **Biogenic Amines 10 (1)**: 27-37.

Lewin W. y Phillips C. G. (1952). Observations on partial removal of the postcentral gyrus for pain. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.** **15**: 143-147.

Loughlin S. E. y Fallon J. H. (1985). Locus Coeruleus. En: **The rat nervous system**. pp.220-231. Ed. Paxinos G. Academic Press. Australia.

Loughlin S. E., Foote S. L. y Grzanna R. (1986). Efferent projections of nucleus *locus coeruleus*: morphologic subpopulation have different efferent targets. **Neurosci.** **18**: 307-319.

Lund R. D. y Webster K. E. (1967). Thalamic afferents from the spinal cord and trigeminal nuclei: An experimental anatomical study in the rat. **J. Comp. Neurol.** **130**: 313-328.

Luppi P. H., Aston-Jones G., Akaoka H., Chouvet G. y Jouvet M. (1995). Afferents projections to the rat LC demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin-B subunit and *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin. **Neurosci.** **65**: 119-160.

Mantz J., Milla C., Glowinsky J. y Thierry A. M. (1988). Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. **Neurosci.** **27**: 517-526.

Mehler W. R. (1962). The anatomy of the so called "pain tract" in man an analysis of the course and distribution of the ascending fibers of the fasciculus anterolateralis. En: **Basic Research in Paraplegia**. pp. 26-55. Ed. Thomas Springfield.

Mehler W. R., Feferman M. E. y Nauta W. J. H. (1960). Ascending axons degeneration following anterolateral cordotomy. An experimental study in the monkey. **Brain** **83**: 718-751.

Melzack R y Casey K. L. (1968). Sensory, motivational and central control determinants of pain. En: **The skin senses**. pp. 423-443. Ed. Kenshalo, Thomas, Springfield.

Mitchell K., Oke A. F. y Adams R. N. (1994). In vivo Dynamics of norepinephrine release-reuptake in multiple terminal field regions of rat brain. **J. Neurochem.** **63**, 917-926.

Morrison J., Grzanna R., Molliver M. y Coyle J. (1978) The distribution and orientation of noradrenergic fibers in neocortex of the rat: an immunofluorescence study. **J. Comp. Neurol.** **181**: 17-40.

Nakamura S. (1977). Some electrophysiological properties of neurons of rat *locus coeruleus*. **J. Physiol. (Lond.)** **267**: 641-658.

Nakamura S. y Iwama K. (1975). Antidromic activation of the rat *locus coeruleus* neurons from hippocampus cerebral and cerebellar cortices. **Brain Res.** **99**: 372-376.

Nicholas A. P., Pieribone V. A. y Hökfelt T. (1993). Cellular localization of messenger RNA for beta-1 and beta-2 adrenergic receptors in rat brain: an in situ hybridization study. **Neurosci.** **56**: 1023-1039.

Olpe H. R., Glatt A., Laszlo J. y Schellenberg A. (1980). Some electrophysiological and pharmacological properties on the cortical, noradrenergic projection of the *locus coeruleus* in the rat. **Brain Res.** **186**: 9-19.

Olszewski J. (1952). **The thalamus of *Macaca mulata***. Karger, New York.. pp.152.

Paxinos G. y Watson C. H. (1985). **The rat brain in stereotaxic coordinates**. Academic Press, Sidney, pp.120.

Penfield W. y Boldrey E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. **Brain** **60**: 389-443.

Pertovaara A., Bravo R. y Herdeger T. (1993). Induccion and supression of immediate-early genes in the rat brain by a selective α -2 adrenoceptor agonist and antagonist following noxious peripheral stimulation. **Neurosci.** **54(1)**: 117-126.

Pertovaara A., Kauppila T., Jyväsjärvi E. y Kalso E. (1991). Involvement of supraspinal and spinal segmental α -2 adrenergic mechanisms in the medetomidine-induced antinociception. **Neurosci.** **44(3)**: 705-714.

Pertovaara A., Kauppila T. y Tukeva T. (1990). The effects of medetomidine, an alpha-adrenorreceptor agonist, in various pain tests. **Eur. J. Pharmacol.** **179**: 323-328.

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

Peschansky M. y Ralston H. J. III. (1985). Light and electron microscopic evidence of transneuronal labelling with WGA-HRP to trace somatosensory pathway to the thalamus. **J. Comp. Neurol.** **236**: 29-41.

Pieribone V. A., Nicholas A. P., Dagerlind A. y Hokfelt T. (1994). Distribution of α 1 adrenoceptors in rat brain revealed by *in situ* hybridization experiments utilizing subtype-specific probes. **J. Neurosci.** **14 (7)**: 4252-4268.

- Poggio G. F. y Mountcastle V. B. (1960). A study of the functional contributions of the lemniscal and spinothalamic systems to somatic sensibility. **Bull. John's Hopkins Hosp.** **106**: 266-316.
- Price D. D. y Dubner R. (1977). Neurons that subserve the sensory discriminative aspects of pain. **Pain** **3**: 307-338.
- Price D. D., Hayes R. L., Ruda M. A. y Dubner R. (1978). Spatial and temporal transformations of input to spinothalamic tract neurons and their relations to somatic sensations. **J. Neurophysiol.** **42**: 1590-1608.
- Proudfit H. K. (1988). Pharmacologic evidence for the modulation of nociception by noradrenergic neurons. **Prog. Brain Res.** **77**: 357-370.
- Qiao, J. y Dafny N. (1988). Dorsal raphe stimulation modulates nociceptive responses in thalamic parafascicular neurons via an ascending pathway: further studies on ascending pain modulation pathways. **Pain** **34**: 65-74.
- Reyes-Vázquez C., Qiao J. T. y Dafny N. (1989). Nociceptive responses in nucleus parafascicularis thalamic are modulated by dorsal raphe stimulation and microiontophoretic application of morphine and serotonin. **Brain Res.** **23**: 405-411.
- Richardson D. E. y Akil H. (1977). Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1 Acute administration in periaqueductal and periventricular sites. **J. Neurosurg.** **47**: 178-183.
- Rivner M. y Sutin J. (1981). Locus coeruleus modulation of the motor thalamus: inhibition in nuclei ventralis lateralis and ventralis anterior. **Exper. Neurol.** **73**: 651-673.
- Rodgers R. J. y Randall J. I. (1988). Environmentally induced analgesia: situational factors, mechanisms and significance. En: **Endorphins, Opiates and behavioural processes**. pp.107-142. Ed. Rodgers R. J. y Cooper S.J. John Wiley & Sons Ltd.
- Sánchez-Moreno R. M. (1993). Influencia cortical prefrontal sobre el núcleo central lateral del tálamo en el dolor crónico producido por carragenina en la rata albina. **Tesis para la obtención del título de Bióloga. U.N.A.M.**
- Sara S. J. y Hervé-Minvielle. (1995). Inhibitory influence of frontal cortex on locus coeruleus neurons. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.** **92**: 6032-6036.
- Saunier C.F., Akaoka H., de la Chapelle B., Charlety P. J., Chergui K., Chouvet G., Buda M. y Quintin L. (1993) Activation of brain noradrenergic neurons during recovery from halothane anesthesia. Persistence of phasic activation after clonidine. **Anesthesiol.** **79** /5: 1072-1082.

- Schmidek H. H., Fohanno D., Ervin F. R. y Swett W. H. (1971). Pain threshold alterations by brain stimulation in the monkey. **J. Neurosurg.** **35**: 715-722.
- Segal M. y Bloom F. E. (1974). The activation of norepinephrine in the rat hippocampus. II Activation of the input pathway. **Brain Res.** **72**: 99-114.
- Shimoji K., Matsuki M., Shimizu H., Maruyama Y. y Aida S. (1977) Dishabituation of mesencephalic reticular neurons by anesthetics. **Anesthesiol.** **47**: 349-352.
- Swanson L. W. (1976) The locus coeruleus: a citoarchitectonic, golgi and immunohistochemical study in the albino rat. **Brain Res.** **110**: 39-56.
- Swanson L. W. y Hartman B. K. (1985). The central adrenergic system. An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine-B-hidroxylase as a marker. **J. Comp. Neurol.** **163**: 467-506.
- Takinawa M. y Mogenson G. J. (1977). A study of inputs to antidromically identified neurons of the locus coeruleus. **Brain Res.** **135**: 217-230.
- Tasker R. R., Organ L. W. y Hawrylyshyn P. (1981). **The thalamus and midbrain of man. A physiological atlas using electrical stimulation.** Ed. Charles C. Thomas. Springfield, Illinois.
- Tasker R. R., Tsuda T. y Hawrylyshyn, P. (1983). Clinical neurophysiological investigation of deafferentation pain. **Adv. Pain Res. Ther.** **5**: 713-738.
- Unnerstall J., Kopajtic R. T. y Kuhar M. (1984). Distribution of α -2 agonist binding sites in the rat an human central nervous system: analysis of some functional, anatomic correlates of the pharmacology effects of clonidine and relate adrenergic agents. **Brain Res. Rev.** **7**: 69-101.
- Wilcott R. C. (1984). Prefrontal cortex and bulbar reticular formation and behavioural inhibition in the rat. **Brain Res. Bull.** **12**: 63-69.
- Willis W. D. Jr. (1985). Nociceptive transmission to thalamus and cerebral cortex. En: **The pain system.** pp.213-263. Pain and Headache Vol. 8, Karger. Switzerland.
- Withlock D. G. y Perl E. R. (1961). Thalamic projections of spinothalamic pathways in monkey. **Exp. Neurol.** **3**: 240-255.
- Young R. F., Jaques D. S., Rand R. W., Copcutt B. C., Vermeulen S.S. y Posewitz A.E. (1995). Technique of stereotactic medial thalamotomy with the Leksell Gamma Knife for treatment of chronic pain. **Neurol. Res.** **17**: 59-65.