

11261



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
División de Posgrado Maestrías y Doctorado
Centro Médico Nacional, IMSS

**EFFECTO DEL FENTANIL Y LA NALOXONA SOBRE UNA
RESPUESTA DOLOROSA PRODUCIDA POR LA
ESTIMULACION TALAMICA EN PACIENTES CON
EPILEPSIA INTRATABLE**

TESIS QUE PRESENTA

FRANCISCO BRITO BARRERA

**PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS BIOMEDICAS**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARCOS VELASCO**

MEXICO, D. F.

1997

**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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

DEDICO ESTA TESIS A MI HIJO:

FRANCISCO GIOVANNI BRITO

A MI HIJA:

ELIZABETH BRITO

GRACIAS A SU CARINO E PODIDO LLEGAR A ESTA ETAPA DE MI VIDA

AGRADEZCO INFINITAMENTE, A:

MI ESPOSA: CECILIA FUENTES

POR SU AMOR Y LEALTAD.

A MIS MAESTROS: POR SU CONFIANZA

A MIS AMIGOS: POR SU COMPRENSION

AL DR. MARCOS VELASCO CAMPOS Y FRANCISCO VELASCO CAMPOS

GRACIAS AL CUAL HA SIDO POSIBLE EFECTUAR ESTE TRABAJO,

CON RESPETO Y ADMIRACION POR TODAS SUS ENSEÑANZAS Y SU

DEDICACION A LAS CIENCIAS.

I N D I C E

P A G.

1.- RESUMEN.....	1
2.- INTRODUCCION.....	5
2.1.- ANTECEDENTES HISTORICOS.....	5
2.2.- ANATOMIA Y FISIOLOGIA.....	9
2.2.1 Fibras aferentes primarias y fascículos ascendentes de la sustancia blanca medular.....	9
2.2.2 Organización de las fibras aferentes primarias a nivel de la unión radiculomedular.....	12
2.2.3 Distribución de las fibras aferentes primarias (FAP) a la entrada de la médula.....	12
2.2.4 Transmisión nociceptiva espinal.....	14
2.2.5 Neuromediadores responsables de la transmisión entre las FAP y neuronas nociceptivas espinales.....	19
2.2.6 Control de la transmisión nociceptiva espinal.....	22
2.2.7 Vías nociceptivas ascendentes.....	27
2.3.- TALAMO.....	32
2.3.1 Anatomía macroscópica.....	32
2.3.2 Organización general: Nomenclatura de los núcleos talámicos.....	34
2.3.3 Núcleos talámicos.....	43
2.3.4 Núcleos intralaminares.....	57
2.3.5 Neurobioquímica de las conexiones talámicas.....	63
2.3.6 Organización sináptica del tálamo dorsal.....	67

I N D I C E

P A G.

3.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	74
4.-	OBJETIVO.....	75
5.-	HIPOTESIS.....	75
6.-	IMPORTANCIA.....	76
7.-	METODOS.....	76
8.-	RESULTADOS.....	80
8.1.-	Caracterización de la respuesta dolorosa.....	80
8.2.-	Efecto de los opioides agonistas y antagonistas.....	86
9.-	DISCUSION.....	87
9.1.-	Caracterización de la respuesta dolorosa.....	89
9.2.-	Compuestos opioides y la respuesta dolorosa.....	92

RESUMEN

La estimulación aguda de alta frecuencia (60/s) y alta intensidad (2100 - 2300 uA) de la porción mesial, caudal e inferior de la región del Núcleo Talámico Centromediano (CM) (posiblemente del núcleo parafascicular) produce una respuesta dolorosa tipo calambre intenso, localizada en la cara y en el hombro (estimulación medial) o en el brazo y en la mano (estimulación lateral) contralaterales al sitio de la estimulación, en 4 pacientes con Epilepsia intratable, a quienes se les implantaron electrodos cerebrales profundos como parte de un procedimiento neuroaumentativo para el control de sus crisis convulsivas.

Esta respuesta dolorosa inducida talámicamente estuvo siempre acompañada de signos clinicos objetivos (gesticulación facial y contracción de los músculos correspondientes) durante la estimulación talámica y de un incremento significativo en la frecuencia del electroencefalograma (EEG), del electrocardiograma (EKG), y de la respiración y del tono muscular EMG, en un periodo comprendido entre los 10 s. antes y a los 10 s. después de la estimulación talámica.

La administración de un agonista (Fentanil 5.0 ug/ml) y un antagonista opioide (Naloxona 3.5 ug/ml) utilizados en inducir y regular un estado de Neuroleptoanalgesia para la internalización subcutanea del sistema de estimulación crónica, mostro que el Fentanil disminuyó y la Naloxona aumentó los signos subjetivos y objetivos, así como los

cambios en el electroencefalograma y en otros parámetros somáticos y vegetativos que evaluaron la intensidad de la respuesta dolorosa. Los cambios en estos parámetros producidos por el Fentanil y la Naloxona fueron significativos cuando se comparó cuantitativamente los cambios EEG, EKG, respiración y EMG producidos por el Fentanil (disminuyó $P = 0.001$) y la Naloxona (aumento $P = 0.001$) con los producidos durante la solución Salina y durante la Línea de base. Estos datos sugieren que esta respuesta dolorosa inducida talámicamente es mediada por la inhibición o activación de los receptores morfínicos de las células talámicas primariamente relacionadas con el proceso del dolor.

SUMMARY

Acute high frequency (60/s) high intensity (2100-2300 uA) stimulation of the mesial, caudal and inferior portion of the Centromedian Thalamic Region within or close to the Parafascicular Nucleus produced a sharp, intense, cramp-like painful response localized to the face and shoulder (medial stimulation) or arm and hand (lateral stimulation) contralateral to the stimulation site in 4 intractable epileptic patients, in whom implanted depth electrodes were used as a part of a neuroaugmentive procedure for seizure control. This thalamically induced painful response was always accompanied by objective clinical signs (facial gesticulation and contraction of the corresponding muscles) during thalamic stimulation and significant increments in EEG, EKG and respiratory frequencies and EMG muscular tonus from 10 s. before to 10 s. after thalamic stimulation.

Opioid agonists (Fentanyl 5.0 ug/Kg) and antagonists (Naloxone 3.5 ug/Kg) were administered to induce and regulate a state of Neuroleptoanalgesia used for the subcutaneous internalization of the chronic stimulation systems. Under these circumstances we observed that Fentanyl greatly attenuated and Naloxone increased the subjective and objective signs as well as the EEG, Somatic

and Vegetative parameters evaluating such a painful response. Changes were significant when one compares the increments in EEG, EKG, Respiration and EMG under Fentanyl (decrease $p=0.001$) and Naloxone (increase $p= 0.01$) with those under Saline or no drugs during Baseline.

These data suggest that this thalamically induced painful response is mediated by inhibition or activation of the morphine receptors of the thalamic cells primarily related to the pain process.

2.- INTRODUCCION

El dolor ha sido una preocupación ancestral de la humanidad y la medicina, a lo largo de su historia se ha realizado un gran esfuerzo para entenderlo y controlarlo.

El dolor agudo es un sintoma que juega un papel protector importante, advierte al individuo que algo anda mal y orienta a los médicos a establecer su diagnóstico. Por el contrario, el dolor crónico es una condición patológica PER SE con una función oscura que produce un deterioro general en los pacientes.

El dolor es una experiencia sensorial que no sólo se asocia con sus componentes descriptivos como podría ser intensidad, duración, localización y calidad, sino que afecta de manera importante a la esfera emocional, produciendo sufrimiento, ansiedad y depresión. Afecta también a otros sistemas como el endocrino, produciendo liberación de hormonas, el muscular alterando los circuitos de retroalimentación, que permiten la relajación muscular, provocando así las contracturas asociadas con procesos dolorosos y a nivel circulatorio, cambiando la respuesta vascular. (Pellicer 1996).

El proceso sensorial del dolor se divide en dos etapas consecutivas sensación y percepción. Mientras que la sensación es constante, precisa y definida, la percepción varía de acuerdo a la edad, el sexo, la raza, la experiencia y la personalidad de cada individuo. (WOLFF 1980).

2.1.- ANTECEDENTES HISTORICOS

La gente prehistórica no tenía dificultad en entender el dolor asociado a una lesión o a un trauma, pero se le mistificaba cuando era causado por una enfermedad.

En China Huang Ti, el emperador amarillo (2600 a.c.) consideraba que el dolor y la enfermedad resultaban de un imbalance entre los fluidos corporales "YING y YANG" y que tal imbalance se corregía con la acupuntura (Veith I, 1949). La posición aristotélica (384-322 a.c.) de que el dolor es un estado emocional (contraparte de placer) que es percibido por el corazón y los vasos sanguíneos (Darwin E. 1974). Discutida por Herofilo (335-289 a.c.) fue el que planteó la hipótesis de que el cerebro es el órgano central del sistema nervioso y la sede de la inteligencia y de los sentimientos (Erb W.H., 1895). Así como Galeno (131 a 200 d.c.) reivindicó la importancia de los nervios centrales y periféricos, desarrolló una compleja teoría de las sensaciones y definió 3 clases de nervios los blandos con funciones sensoriales, los nervios duros con funciones motoras y los nervios encargados de sentir el dolor. El centro de la sensibilidad es el cerebro.

Sin embargo a pesar de las aportaciones de Herofilo y Galeno los conceptos Aristotélicos, prevalecieron por más de 20 siglos.

Así en la historia moderna Descartes (1569-1650 d.c.) en 1644 publicó su libro de Homine Figuris. En su obra concibe al sistema del dolor como una forma de sensación, donde los mensajes dolorosos se transmiten de la periferia al cerebro donde se activa una señal de alarma; el sujeto siente dolor y responde a él; planteó y dominó la primera teoría del dolor conocido como "alarma de campana" (fig. 1)

JOHANNES MÜLLER, propuso en 1842 que el cerebro está conciente del mundo exterior por medio de mensajes trasportados por nervios sensitivos: La experiencia entonces está asociada con la propiedad de estas. Con este concepto surge el fundamento de la doctrina de la energía específica de los nervios.

Müeller sólo reconoce 5 sensaciones clásicas y cree que estos son producto de una energía inherente en cada uno de los nervios sensitivos o de propiedades especiales en las áreas del cerebro en los cuales estos arriivan. Este concepto se refiere a la existencia de vías directas, desde el órgano sensorial hasta el centro del cerebro responsables de la sensación.

En 1894, MAX VON FREY publicó una serie de artículos que proponían una teoría para las sensaciones cutáneas, que se expandió durante los 50 años siguientes y fué la base de la teoría específica moderna. Planteó la existencia de 4 modalidades cutáneas; tacto, calor, frío y dolor que presumiblemente tendrán sus proyecciones específicas hacia el centro del cerebro, responsable de cada una, ampliando así la doctrina de müller.

Finalmente, VON FREY contaba con los datos obtenidos a través de técnicas quirúrgicas para los estudios macro y microscópicos de los tejidos; con ayuda de tenciones, dieron a conocer gran variedad de estructuras especiales, como los corpúsculos de MEISNER, RUFFINI, PACINI Y TERMINACIONES NERVIOSAS LIBRES.

VON FREY sólo se ocupó de la explicación sobre los receptores cutáneos, por lo cual su teoría fue ampliada posteriormente por BISHOP 1946, ROSE Y MOUTCASILE 1959, Y SINCLAIR 1964 quienes demostraron por medio de ingeniosos experimentos la existencia de una relación entre el tipo de receptor, el tamaño de la fibra y la cualidad de la experiencia. Agrupándose en fibras delgadas A (delta) y C por donde se transmite la información dolorosa y fibras más gruesas A<B, por las que se transmite información cutánea no dolorosa.

En 1957, Keele puntualizó la importancia del cuadrante anterolateral de la médula espinal para la percepción del dolor, ya que es el sitio por donde corre la vía espinotalámica lateral.



Figura 1. Grabado publicado en le *Homine Figuris*, donde **Descartes** define su concepto de vías del dolor. Al respecto escribe: ~Si, por ejemplo el fuego (A) esta cerca del pie (B), las minúsculas partículas de este fuego, que como se sabe se mueven a gran velocidad, tienen el poder de mover un punto de la piel del pie cuando la tocan, y de esta forma jalar unos delicados hilos (c) que se encuentran fijos en un punto de la piel, ellos abren, al mismo tiempo, en la parte superior un poro (d,e,f) que hace sonar una campana que se encuentra en el otro extremo de la cuerda.

GOLDSCHIEDER, inicialmente y conforme la teoría de VON FREY, fue el primero en sugerir que la intensidad del estímulo y un proceso sumatorio a nivel central son los principales determinantes en la percepción del dolor, conociéndose esta como la teoría de los patrones: propone también que el fenómeno de sumación especial trámite las señales dolorosas hacia el cerebro mediante una vía de conducción lenta, por medio de cadenas multisinápticas.

La teoría del patron periférico es la forma más simple de la teoría de los patrones, es decir, se considera que el dolor es provocado por un exceso de estimulación periférica que produce un patron de impulsos nerviosos. Interpretados centralmente como dolor. Esta teoría formulada por WEDDELL y SINCLAIR en 1953 se fundamenta en que las cualidades de la percepción cutánea son producidas por patrones especiales y temporales de impulsos nerviosos más que por rutas separadas de transmisión específica de cada modalidad.

LEVIGSTON fue el primero en proponer un mecanismo específico central para explicar el fenómeno de sumación en los diferentes síndromes del dolor (miembro fantasma, causalgia, neuralgia) supone que la estimulación patológica de los nervios sensitivos inicia la activación en circuitos reverberantes de las neuronas de la médula espinal, esta actividad anormal puede ser disparada por estímulos no nocivos y de esta forma generar una descarga de impulsos nerviosos "interpretados" o codificados centralmente como dolor conociéndose como la teoría de la sumatoria central.

La teoría de la interacción sensorial propone la existencia de un sistema de fibras de conducción rápida que inhibe la transmisión sináptica, de las señales dolorosas por medio de un sistema de conducción lenta, llamados por HEAD (1926) epicritic y protopático, también denominados por BISHOP (1959) como rápido y lento filogenéticamente nuevo y viejo.

Todas estas teorías prepararon el camino experimental e intelectual para dar paso a lo que denominaron la era actual del estudio del dolor. MELZACK y WALL publicaron en 1965 un modelo par, un circuito en el asta dorsal de la médula espinal, responsable de la transmisión dolorosa; llamaron a este modelo "SISTEMA DEL CONTROL POR COMPUERTA".

CERVERU y LAIRD (1991) publicaron algunas ideas substanciales al respecto no sólo sobre la clasificación sino en torno a la génesis del fenómeno algésico. La existencia de diversas modalidades nociceptivas dependen de la intensidad, de su temporalidad y de la calidad sensorial. Proponiendo que los mecanismos neurofisiológicos responsables del dolor se pueden dividir en tres fases abarcando la teoría de la temporalidad y de la especificidad.

FASE I.- Estímulos nociceptivos breves, sin importar la intensidad.

FASE II.- Las consecuencias del estímulo nociceptivo prolongado que conduce al daño del tejido e inflamación periférico.

FASE III.- Las consecuencias del daño neurológico incluyendo neuropatía periférica y dolor central (Fig. 2). Como hemos expresado, existen varias definiciones médicas del dolor pero la más aceptada es la de la Asociación Internacional para el estudio del dolor, quien la define como "UNA SENSACION FISICA Y EMOCIONAL DESAGRADABLE ASOCIADA A LA LESION TITULAR POTENCIAL O REAL, O BIEN, DESCRITA EN TERMINO DE ESTE TIPO DE LESION.

2.2.- ANATOMIA Y FISIOLOGIA

2.2.1 FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS Y FASCICULOS ASCENDENTES DE LA SUBSTANCIA BLANCA MEDULAR

Las fibras aferentes primarias (FAP) o (Neuronas de primer orden) son de 3 tipos principales (IGGO A. 1985) tabla 1.

I.- Las fibras A alfa y beta (α β) son de diámetro largo (6-20nm) mielinizadas y de conducción rápida (30 a 120 m/sec). Las fibras más finas transmiten la señal de los mecanoreceptores de bajo umbral cutáneo, responsables de la sensibilidad táctil epicrítica y articulares, responsables de la sensibilidad propioceptiva consciente (sentido de posición y de movimientos articulares). Las fibras más voluminosas transmiten la señal de los fascículos neuromusculares (fibras Ia) y los órganos tendinosos de Golgi (fibras Ib) cuya estimulación para el estiramiento muscular es el origen de la sensibilidad propioceptiva inconsciente.

II.- Las fibras A (delta) son de pequeño diámetro (1-5nm) y debilmente mielinizadas, su velocidad de conducción es de 4-30m/sec., transmiten la señal de los mecanoreceptores de umbral alto (mecanonociceptores) cutáneos, musculares y articulares (fibras tipo III), así como los nociceptores polimodales y los nociceptores para el frío. La activación de fibras A (delta) cutáneos activa un dolor inmediato tipo pinchazo, bien localizado llamado dolor epicrítico.

III.- Las fibras C son de pequeño diámetro (0.3-1.5 nm) no mielinizadas y de conducción lenta (0.4-2m/sec) son las más numerosas de las FAP representan alrededor del 60-80%, ellos transmiten la señal de los nociceptores polimodales cutáneos, articulares y musculares (fibras tipo IV) y los mecanonociceptores también transmiten la señal de los termoreceptores cutáneos del calor y el frío no nociceptivos y la mayor parte de las aferencias viscerales son fibras tipo C.

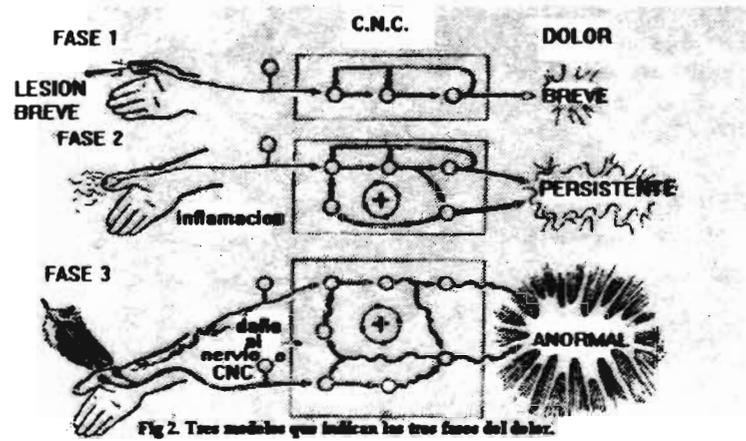


Fig 2. Tres modelos que indican los tres fases del dolor.

(tomada de Cervero F. y Laird J. 1991; NIPS 6.)

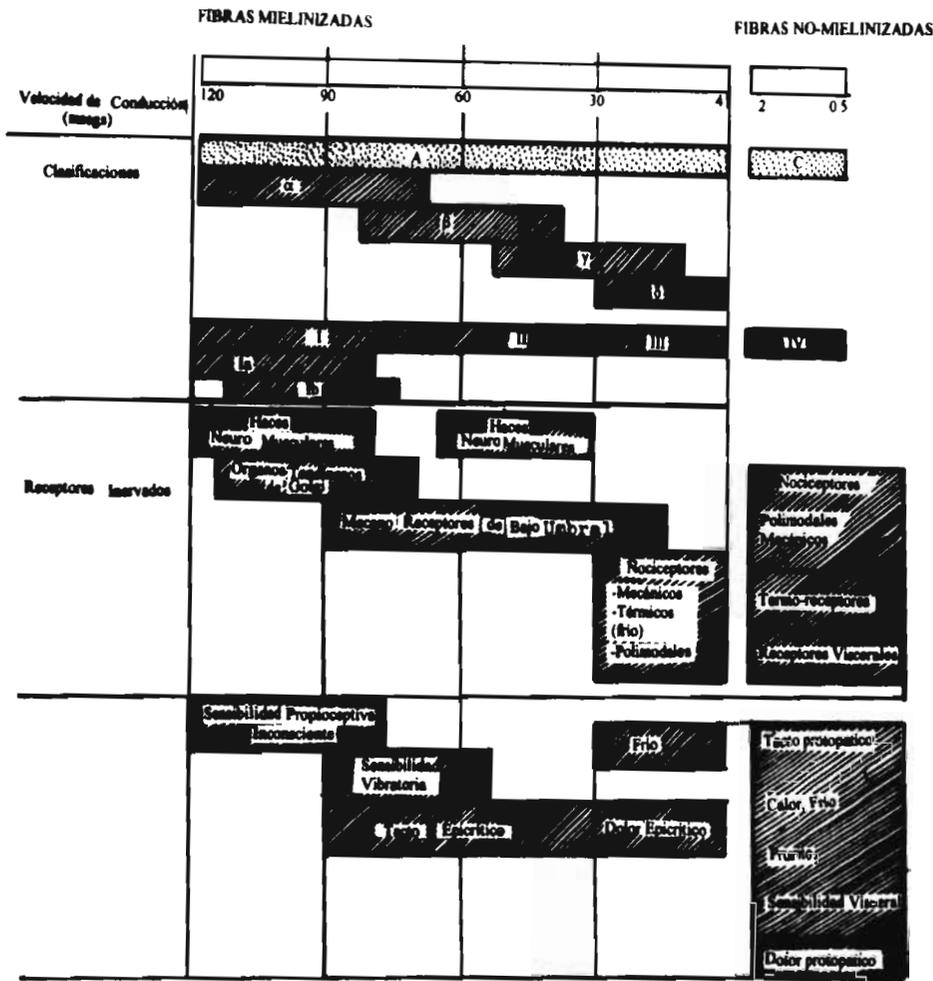


Tabla 1 Clasificaciones fisiológicas de las fibras aferentes (Según Iggo, 1985).

Las activación de fibras C cutáneos activa un dolor retardado difuso de tipo protopático (quemante). Estos diferentes tipos de fibras no tienen ninguna organización particular en el seno de los nervios periféricos y de las raíces posteriores pero a nivel de la unión radiculomedular se organizan en función de su tipo y esa organización es el principio de una segregación de señales nociceptivas y no nociceptivas, que se inicia a nivel de el cuerno posterior después en las vías ascendentes que se proyectan a las estructuras supraespinales. (vías nociceptivas, espino-cerebelosas, cordones posteriores).

2.2.2 ORGANIZACION DE LAS FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS A NIVEL DE LA UNION RADICULOMEDULAR (SINDOUT ET COL 1974).

Cada raíz comparte dos segmentos; uno periférico el cuál la glia es de origen shwanianno y un segmento central, el cuál la glia es de origen oligodendrocitario. El limite entre los dos segmentos situados a un mm próximo a la entrada de la raicicilla en el surco posterolateral de la médula es marcado por la presencia de un anillo pial.

A nivel de el anillo pial las fibras A (delta) y C se colocan en la superficie de la raicicilla, la mayoría en su borde lateral y las otras en su borde mediano. Las fibras A<B en el centro de la raicilla (fig 3). A nivel del segmento central las fibras A (delta) y C reagrupan al borde ventrolateral de la raicilla mientras que las fibras A<B ocupan una posición dorsomediana. También se encuentran costituidos dos fascículos de fibras. El fascículo lateral de la sensibilidad dolorosa y de la sensibilidad térmica no dolorosa, el fascículo mediano de la sensibilidad táctil epicrítica y de la sensibilidad propioceptiva conciente e inconciente. (Fig.4)

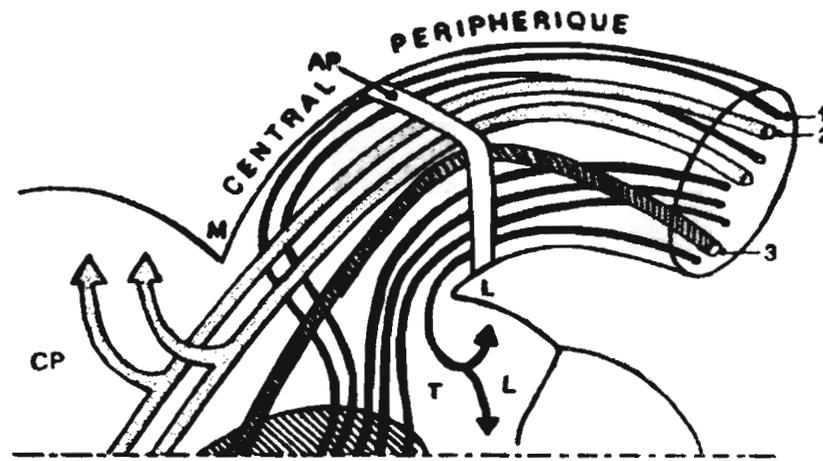
Esa organización permite el tratamiento de ciertos dolores rebeldes por lesiones selectivos de fibras laterales.

2.2.3 DISTRIBUCION DE LAS FIBRAS AFERENTES PRIMARIAS (FAP) A LA ENTRADA DE LA MEDULA (LIGHT Y PERL 1979, BESSON Y CHAOUCH 1987, MAXWELL Y RETHELYI 1987, CERVERO Y COL 1989, FITZGERALD 1989).

Las fibras del fascículo mediano penetran la médula en la parte posterolateral de el cordón posterior y bifurcan en un brazo ascendente y un brazo descendente largos.

Las fibras ascendentes las más largas alcanzan el núcleo de las columnas dorsales ipsilaterales donde ellas terminan; las otras fibras dan colaterales que penetran en la substancia gris a varios segmentos de distancia (10 a 12) de su nivel de entrada así ellos penetran el cuerno posterior a nivel de las capas I y II y la atraviezan en dirección ventral hasta las capas IV y V.

Las colaterales de las fibras Ia y Ib constituyen así la vía aferente de diversas reflejos monosinápticos.



1. Fibras Aδ y C.
2. Fibras AB
3. Fibras Aα

AP : Anillo Piel
 CP: Cordón Posterior
 TL: Tracto de Lissauer
 M: Mediano
 L: Lateral

Figura 3. Organización de los FAP al nivel de la unión radículo-medular

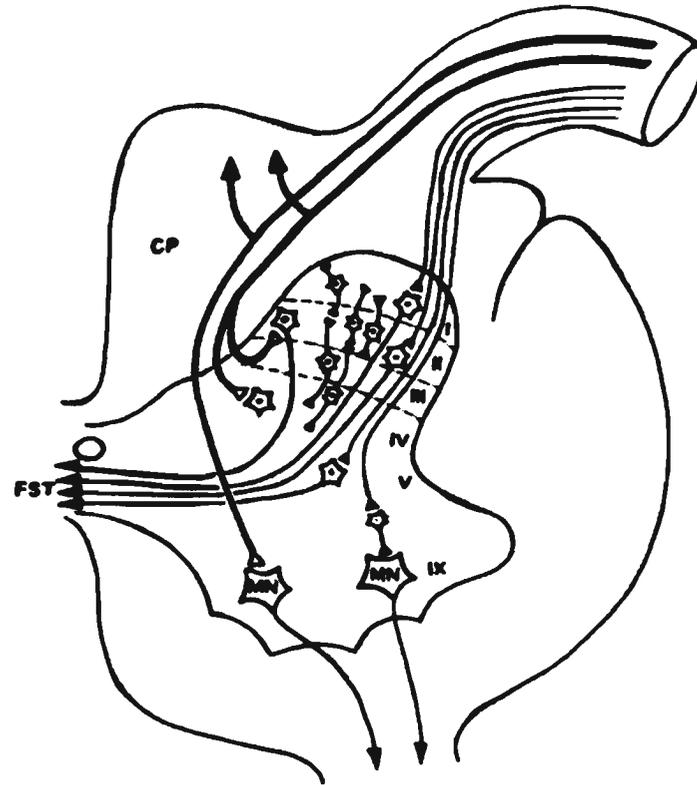
Otras colaterales de fibras A<B terminan principalmente en las capas III-V donde contactan con las dendritas de neuronas espinotálamicas, terminan igualmente en la capa II interna y VI (fig.4), así como las neuronas de origen del fascículo espinocerebeloso.

Las fibras del fascículo lateral penetran en la médula por la parte interna del tracto de Lissauer. Bifurcan en un brazo ascendente y un brazo descendente que recorren el tracto de Lissauer (5-6 segmentos) antes de que se colateralize y penetre en el cuerno posterior por sus capas superficiales. Las fibras de origen cutáneo terminan principalmente en las capas I y V donde ellas contactan las dendritas de neuronas espinotálamicas y en la capa 2 externa. Algunas terminan en las capas más profundas (VI-VII), y son así mismas activadas por interneuronas intermediarias de asociación, las motoneuronas de la capa IX están implicadas en los reflejos nociceptivos o reflejos de flexión. Las fibras de origen visceral y muscular tienen una distribución un poco diferente, ninguna termina en la capa II las eferentes musculares se distribuyen en las capas I, V y VI. Las eferentes viscerales se distribuyen tal vez de modo bilateral a las capas I, V, VII,IX.

2.2.4 TRANSMISION NOCICEPTIVA ESPINAL. (DUBNER Y BENNET 1983, BESSON Y CHAOUCH 1987, CERVERO ET AL 1989, WALL 1989).

Las fibras aferentes nociceptivas establecen contactos sinápticos con las neuronas nociceptivas de segundo orden (neuronas que responden a los estímulos nociceptivos y que transmiten las señales a las estructuras supraespinales) y con neuronas intrínsecas del cuerno posterior, tal vez esos contactos son de simple sinapsis axodendríticas (fig 5a), más siguiendo la terminación nociceptiva forma el elemento central de un complejo glomerular donde es presináptico a los elementos dendríticos y postsinápticos a las otras terminaciones axonales y a los elementos dendríticos que contienen vesículas (fig 5b) MAX WELL Y RETHELY 1987. El primer tipo de contacto permite una activación bastante selectiva de neuronas de segundo orden espinal, mientras que la segunda permite una difusión de señales nociceptivas; por el otro lado la existencia de glomerulos sinápticos permite la modulación de la transmisión nociceptiva por las interneuronas locales y las vías bulboespinales monoaminérgicas.

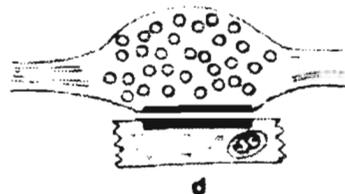
Los estudios electrofisiológicos (registro de respuestas neuronales a los estímulos periféricos nociceptivos, activación antidrómica a partir de estructuras supraespinales) y los estudios de trazo axonal en la rata y el simio han mostrado que existen 2 poblaciones de neuronas nociceptivas espinales y que esas 2 poblaciones son el origen de proyecciones en estructuras diferentes.



CP: Cerebro Posterior
 FST: Fascículo espino-telémico
 MN: Motoneurones

Figura 4. Organización de las fibras aferentes primarias

a) Sinápsis Axo-dendrítica



b) Glomérulos sinápticos. El botón aferente es pre-sináptico a las espinas dendríticas (S) o a las dendritas (d), es post-sináptica a otros elementos dendríticos que contienen vesículas (Sv) y a las terminaciones axonales (A)



Figura 5. Ultra-estructura de las terminaciones de fibras nociceptivas A o dentro del cuerno dorsal de la médula.
(Según Maxwell y Rethefy, 1987).

NEURONAS NOCICEPTIVAS ESPECIFICAS, están presentes en la capa I del cuerno posterior son exclusivamente activadas por estímulos nociceptivos, por lo general quizás de estímulo cutáneo; sin embargo algunos reciben igualmente signos nociceptivos de origen visceral. Sus campos receptores cutáneos son de pequeño diámetro, sin superponerse importantemente si son capaces de codificar la intensidad de estímulos nociceptivos (aquellos de naturaleza térmica) todavía está en discusión.

LAS NEURONAS CONVERGENTES están esencialmente situadas en la capa 5 así como en las zonas adyacentes de la capa 4 y 6; algunas están presentes en las capas superficiales del cuerno posterior.

Son activadas por los estímulos nociceptivos de todos los tipos y de todos los orígenes así como por los estímulos mecánicos de leve intensidad (no nociceptivos) por lo que reciben diversos nombres: **NEURONAS CONVERGENTES, CELULAS DE RANGO DINAMICO AMPLIO, CELULAS TRIGGER, NEURONAS MULTIRECEPTIVAS.**

Esta convergencia es el origen de fenómenos de sumación sensitiva, y ello explica que los dolores pueden ser percibidos en otros sitios que el sitio de activación de nociceptores (son los dolores proyectados como por ejemplo, el dolor en el brazo izquierdo en las crisis de angor o el dolor testicular de cólicos nefríticos).

Los campos receptores cutáneos de neuronas convergentes son más extendidos que aquellos de las neuronas nociceptivas específicas y se superponen de modo importante. Esto da como resultado un fenómeno de sumación especial inducido por la convergencia de influjos de las células de la capa IV sobre las células de la capa V (después las células de la capa V sobre las células de la capa VI) fig 6.

Sobre todo los campos receptores de neuronas convergentes, tienen una organización compleja de el centro a la periferia (fig 7).

I.- Una zona excitatoria, donde los estímulos térmicos y mecánicos de toda intensidad pueden activar la neurona, el aumento de la intensidad de estímulos se traduce por un aumento de la duración y de la frecuencia de descargas de la neurona activa. Las neuronas convergentes parecen ser capaces de codificar la intensidad de estímulos periféricos.

II.- Una segunda zona excitatoria donde sólo los estímulos nocivos son eficaces.

III.- Finalmente una zona periférica, inhibitoria inconstantemente observada, donde los estímulos mecánicos de leve intensidad pueden inhibir la activación de la neurona convergente por la estimulación de su campo receptor excitatorio.

Esa inhibición se explica por los efectos inhibitorios de las neuronas de la capa II y de interneuronas contactadas por las

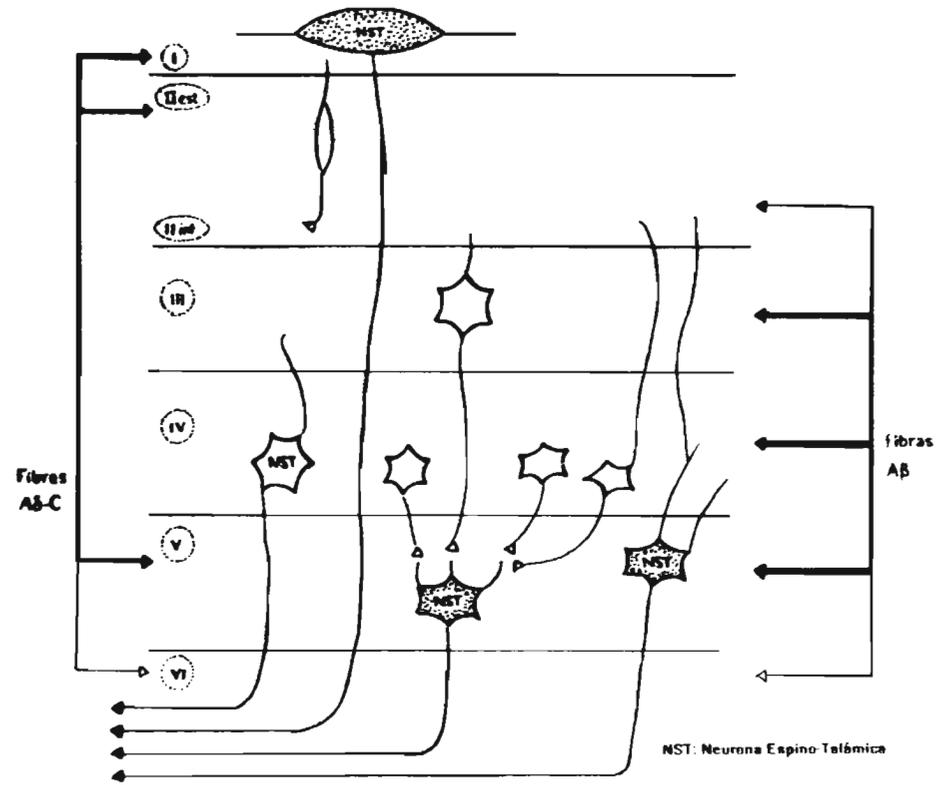


Figura 6. Esquemática de la distribución de los FAP dentro del cuerno posterior.

colaterales de fibras A<B, sin duda de naturaleza GABAERGICA o GLICERINERGIA. Esa organización y el hecho que los campos receptores de neuronas convergentes se superponen explican que un estímulo nociceptivo activa más neuronas convergentes que un estímulo no nociceptivo aplicado en la misma región. Se explica también que el dolor puede ceder con una estimulación no nociceptiva aplicada en el mismo dermatoma (vibraciones, estimulación eléctrica trascutánea).

NEURONAS NOCICEPTIVAS están igualmente presentes en las capas VII y VIII de el cuerno ventral, son activadas por estímulos muy intensos y sus campos receptores son muy extensos tal vez bilaterales.

2.2.5 NEURONMEDIADORES RESPONSABLES DE LA TRANSMISION ENTRE LAS FAP Y NEURONAS NOCICEPTIVAS ESPINALES (BESSON Y CHAOUCH 1987, HALEY WILCOX 1992, LEVINE Y COL 1993).

Se puede actualmente afirmar la intervención de la transmisión nociceptiva por algunos de los mensajeros (ácido amino excitatorios, takininas, Peptido relacionado al Gen de la Calcitonina (CGRP), somatostatina y quizá galanina) los cuales se ha mostrado que son liberados en el cuerno dorsal durante los estímulos nocivos o durante la estimulación eléctrica de FAP de tipo C modificando las características membranales de neuronas nociceptivas y que su administración intratecal tiene efectos pronociceptivos (o antinociceptivos) mientras que sus antagonistas tienen efectos inversos (tabla 2).

EL GLUTAMATO ejerce poderosos efectos excitatorios sobre las neuronas nociceptivas transmitidas por los receptores de tipo AMPA Y NMDA. Los receptores AMPA rápidamente sensibilizados transmiten efectos excitatorios rápidos y breves los receptores NMDA no intervienen más que en el momento de la estimulación repetida de las FAP, los cuales han sido previamente desactivados por la despolarización membranal inducida por la activación de receptores AMPA (o por los receptores de las takininas) la estimulación de los receptores NMDA permite la entrada en las neuronas de cantidades importantes de iones de calcio donde produce diversas cascadas enzimáticas e inducción de genes inmediatos precoces. Esto da como consecuencia una modificación en la transmisión sináptica entre fibras aferentes nociceptivas y neuronas nociceptivas; estas últimas son progresivamente depolarizadas y sus respuestas son más y más amplias (fenómeno de WIND-UP), un punto a señalar es que solo la estimulación repetida de fibras C puede inducir un fenómeno de wind up. La estimulación repetida de fibras A (delta) no produce ese efecto.

LAS FIBRAS AFERENTES NOCICEPTIVAS contienen las 3 takininas derivadas de la preprotakinina A substancia P, Neurokinina A (NK A), Neuropetido K (NP-K) en contraste la neurokinina B (NK-B) derivada de la preprotakinina B, está ausente.

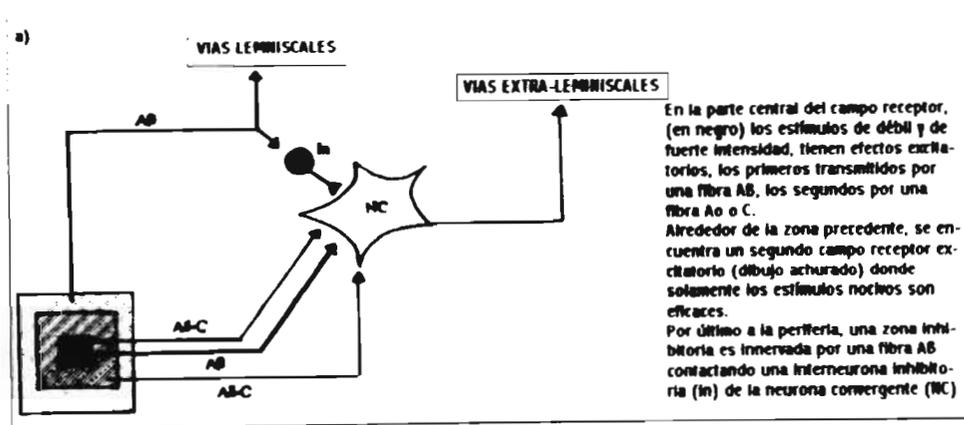


Figura 7. Organización de los campos receptores cutáneos de las neuronas convergentes del cuerno posterior.

ACIDOS AMINO- EXCITATORIOS	Glutamato/Aspartato
ATP	
NEUROPEPTIDOS	Substancia P, Neuroquinina A, Neuropeptido K CGRP Colecistoquinina NPY VIP Somatostatina Galanina Dinorfina, Enkefalina Vasopresina, Oxitocina Bombesina Secretina GH-RH CRF(?)
ACIDOS AMINO-INHIBIDORES	GABA (?)
AMINAS	Serotonina (?), Dopamina (?), Acetilcolina (?)

Tabla 2. Neuromediadores presentes dentro de las fibras aferentes primarias nociceptivas

I.- La sustancia P y la NK-A, que son muy probablemente coliberados ejercen sobre las neuronas nociceptivas efectos excitatorios retardados y prolongados, transmitidos (respectivamente) por los receptores NK-1 y NK-2, acoplados a la fosfolipasa C.

II.- La SP (y sin duda la NK-A) potencializa los efectos de el glutamato y los receptores NK-1, como los receptores NMDA, son implicados en el fenómeno de wind up.

III.- La SP ejerce igualmente los efectos excitatorios sobre las interneuronas inhibitorias de los espejes, donde una inhibición de neuronas de segundo orden puede abarcar el 30%.

IV.- Los efectos de la takininas son transmitidos por las uniones no funcionales. Los receptores NK-1 de las neuronas de segundo orden son reagrupadas en largos paquetes (Patches) membranales separados por regiones estrechas. Esos patches son raramente contactadas por terminaciones que contienen la sustancia P.

La SP es rapidamente degradada por la encefalinasa y en su difusión la extensión de sus efectos es limitada. Ese no es el caso de la NK-A el cual su vida media es mas larga y que puede difundir a gran distancia de su sitio de liberación. Por lo cual ejercen sus efectos excitatorios sobre una gran población neuronal.

V.- Es conveniente añadir que los hechos farmacológicos dejan pensar que existe sobre las terminaciones centrales de fibras nociceptivas autoreceptores para la sustancia P cuya estimulación modula la liberación de SP, más esto no ha sido evidenciado en sitios de unión para la SP sobre las terminaciones sensitivas.

VI.- Los efectos de la liberación de SP son sin duda limitados en el tiempo. En efecto, si se repite la administración intratecal de SP, hay desinsebilización Compartamental es decir un embotamiento progresivo de el comportamiento doloroso inducido (raspadura y modadura de las patas traseras).

La CGRP es capaz de inducir una despolarización lenta y durable de neuronas nociceptivas de el cuerno dorsal. Más esos efectos fisiológicos tienen esencialmente una potencialización de los efectos de la SP sus mecanismos permanecen oscuros, sin embargo se había mostrado que la CGRP puede facilitar la liberación de SP (por la activación de corrientes de calcio dependientes de voltaje) retardando la liberación.

LA SUMATOSTATINA podria tener efectos antinociceptivos: en vivo la infusión en el cuerno dorsal inhibe la actividad de neuronas nociceptivas; y de estudios in vitro han mostrado que induce una hiperpolarización de esas neuronas, quizás por intermediarios dando una inhibición de corrientes de calcio.

En la ausencia de antagonistas específicos, es actualmente difícil de probar que esos efectos fisiológicos se manifiestan por la liberación fisiológica de somatostatina.

LA GALANINA es capaz de modular la transmisión nociceptiva espinal, su administración intratecal puede tener los efectos antinociceptivos o pronociceptivos (los resultados varían según las dosis utilizadas, las pruebas y las modalidades nociceptivas estudiadas). Sin embargo no se conoce los estímulos capaces de inducir liberación.

2.2.6 CONTROL DE LA TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA ESPINAL.

La transmisión nociceptiva espinal es sometida a dos tipos de control inhibitorio. Uno es segmentario ejercido por las neuronas de el cuerno posterior, por el otro lado es suprasegmentario ejercido por las vías descendente bulboespinales, que salen principalmente de el núcleo Raphe Magno y de el núcleo Coeruleus.

Los neuromediadores presentes en esos sistemas de control son bastante bien conocidos (tabla 3), más su importancia exacta y su mecanismo de acción son muy discutidos (BESSON Y CHAOUCH 1987, FIELDS Y BASBAUM 1989, YAKSH Y AJMONE 1989).

LAS INTERNEURONAS DE LAS CAPAS I Y II de el cuerno posterior juegan sin duda un papel esencial en el control segmentario. La mayoría de ellas contienen los neuromediadores inhibitorios. GABA, Glicina y péptidos opiáceos (dinorfina y encefalina en la capa I, encefalina en la capa II) y los receptores para esos mediadores están presentes en abundancia en el cuerno posterior, su administración intratecal o sus agonistas inhiben de modo dosis dependiente la activación de neuronas espinales por los estímulos nociceptivos. Por el otro lado la inactivación de neuronas endorfinicas por la naloxona induce una facilitación de respuestas de neuronas nociceptivas, lo que permite pensar que ellos ejercen una inhibición tónica sobre la transmisión nociceptiva espinal. La inhibición segmentaria es a la vez presináptica (inhibición de la liberación de neurotransmisores por las FAP nociceptivas) y postsináptica (reducción de la excitabilidad de neuronas nociceptivas). La existencia de efectos presinápticos está bien demostrado por los hechos siguientes.

I.- Solo las respuestas a la activación de fibras nociceptivas son inhibidas por los opiáceos (o el GABA), las respuestas a los estímulos no nocivos y la actividad neuronal espontánea no son modificados.

II.- Existen receptores opiáceos y receptores GABAÉRGICOS sobre las terminaciones de las FAP (60-75% de receptores opioides del cuerno posterior son de receptores presinápticos).

Neurotransmisores	Localización		Sitio de los efectos (receptores)	
	Interneuronas	Vías descendentes	Presinápticas	Postsinápticas
Enkefalina	+	+	+(μ , δ)	+(μ , δ)
Dinorfina	+	+	-	+(κ)
β -Endorfina	?	+	+(μ , δ)	+(μ , δ)
Noradrenalina	-	+	+(α 2)	+(α 2)
Dopamina	-	+	+(D2)	
Serotonina	-	+	+(5HT1)	+(5HT3)
Acetilcolina	-	+	?	+(M3,M2)
GABA	+	-	+(GABA-A)	+(GABA-A2-B)
Glicina	+	-	?	?
Neurotensina	+	-	?	?
NPY	-	+	?	+
Adenosina	+	-	-	+(A3,A2)

Tabla 3 +Neurotransmisor, efectos presentes. -Neurotransmisor, efectos ausentes ?Resultados contradictorios

III.- En vitro y en vivo la aplicación local de agonistas opiáceos Mu o Delta en el cuerno posterior reduce la liberación de sustancia P. Más el substrato anatómico de esa inhibición presináptica no está identificado, según JESSELL Y IVERSEN (1977) probablemente son sinápsis axoaxónicas. De hecho ese tipo de contactos son raros en el cuerno posterior y no se han observado entre las terminaciones encefalinérgicas y terminaciones aferentes, quedando la hipótesis de las sinápsis dendro-axónicas o de contactos no funcionales (fig 8). La aplicación de opiáceos (o de agonistas GABAÉRGICOS) en el cuerno posterior hiperpolariza la membrana de neuronas nociceptivas y reduce su respuesta a los estímulos nociceptivos. Esos efectos postsinápticos son transmitidos por las sinápsis axodendríticas que han sido evidenciadas en el microscopio electrónico.

Los mecanismos que emplean controles segmentarios son muy debatidos. En 1965 MELZACK Y WALL modalizaron un sistema de compuerta "GATE CONTROL" (fig 9).

Las colaterales de las fibras A<B, A (delta) y C activan las neuronas espinotalámicas, las primeras activan las neuronas de la capa II (cerrando la compuerta) y las segundas la inhiben (abriendo la compuerta).

Un estímulo mecánico de poca intensidad activa las fibras A<B. Las primeras señales atraviezan la compuerta, todavía abierta y activan las neuronas espinotalámicas, sin embargo la activación simultánea de neuronas inhibitorias cierra rápidamente la compuerta. El resultado es una sensación táctil breve discriminativa.

Un estímulo mecánico intenso activa las fibras A<B, A (delta) y C, dando un conflicto entre un sistema que cierra la compuerta y otro que abre. Las fibras gruesas siendo de adaptación rápida, sus señales se agotan y el sistema de habertura gana dando una sensación dolorosa intensa y prolongada.

Así la transmisión de la señal nociceptiva está en función de la importancia respectiva de las señales excitatorias (de origen periférico) y de señales inhibitorias (de origen central) y el dolor sobresaliente el cual tiene una ruptura del equilibrio en favor de señales excitatorias (por exceso de nocicepción, o por déficit de control inhibitorios).

Esta modalización puede explicar los efectos antiálgicos segmentarios de la estimulación eléctrica de poca intensidad y alta frecuencia de los nervios periféricos o de la estimulación de cordones posteriores (en este caso las neuronas inhibitorias son activadas de modo antidrómico).

Sin embargo hay un desacuerdo con diversos hechos anatómicos experimentales y clínicos que se pueden resumir del modo siguiente (DUGGAN Y NORTH 1984).

I.- La esquematización de las conexiones no está totalmente corroborado por el estudio de la sinaptología del cuerno posterior.

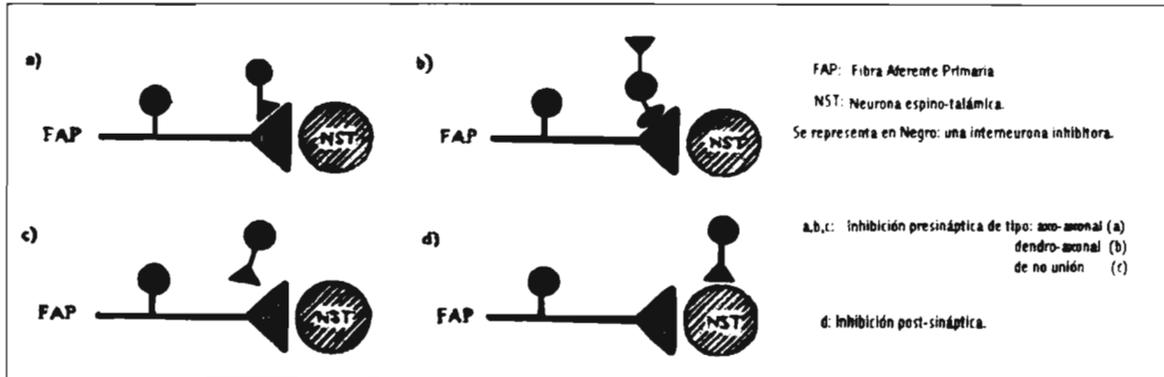


Figura 8. Los posibles mecanismos de la inhibición segmentaria de la transmisión nociceptiva espinal.

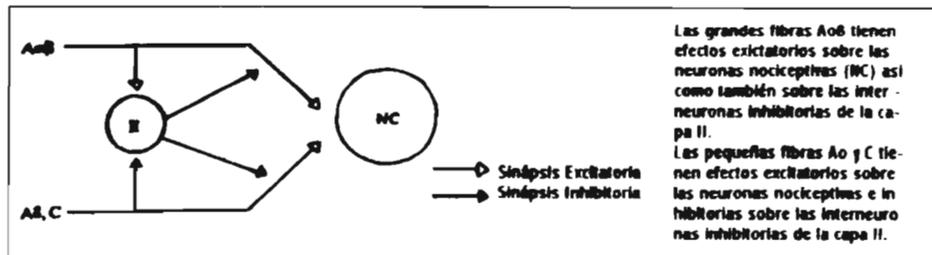


Figura 9. El sistema del control de la compuerta (Melzack y Wall, 1965)

II.- Las células de la capa II forman una población muy heterogénea morfológicamente, neurobioquímicamente y electrofisiológicamente de tal suerte que es imposible atribuirle funciones unívocas.

III.- La estimulación eléctrica de fibras AκB no aumenta la liberación de endorfinas en el cuerno posterior del animal espinalizado, esto es una aproximación al hecho que en el hombre, la naloxona no revierte efecto antiálgico segmentario de una estimulación eléctrica transcutánea de poca intensidad y alta frecuencia. En el animal, la naloxona no revierte los efectos inhibitorios de una estimulación de cordones posteriores (en cambio si podía revertir por una estimulación AκB).

IV.- En el hombre los efectos antiálgicos de la estimulación eléctrica son prolongados durante muchas horas, en el animal los efectos inhibitorios en la transmisión nociceptiva espinal cesan cuando los estímulos están interrumpidos.

V.- En fin la activación de las fibras A & (delta) C (por ejemplo por una estimulación eléctrica de fuerte intensidad y de baja frecuencia) tiene efectos antinociceptivos mucho más poderosos a AκB, tanto en el animal (inhibición de respuesta nociceptivas espinales) como en el hombre (efectos antiálgicos). también es revertida por la naloxona y se acompaña de una liberación de péptidos opiáceos en el cuerno posterior.

EN RESUMEN: Las neuronas implicadas en la inhibición segmentaria de la transmisión nociceptiva espinal parecen estar colocadas en juego no solamente por las aferencias periféricas AκB si no también por las aferencias periféricas A & C y por las vías descendentes que salen del centro de control supraespinal, activadas por los influjos ascendentes nociceptivos (extralemniscales) y no nociceptivos (lemniscales). Esta conclusión es corroborada por el hecho que las neuronas de la capa II están conectadas por fibras serotoninérgicas y noradrenérgicas.

Las vías bulboespinales serotoninérgicas (salen del núcleo rafe magnus) y noradrenérgicas (salen del núcleo ceruleus y parabraquial) constituyen la vía final de controles inhibitorios de origen supraespinal. Sus fibras descienden en el cordón dorsolateral de la médula y terminan en el cuerno posterior donde contactan las neuronas nociceptivas, las neuronas inhibitorias de la capa II y las terminaciones de FAP nociceptivas. La importancia respectiva de esos contactos, los mecanismos de sus efectos inhibitorios sobre la transmisión nociceptiva y los receptores implicados son muy mal conocidos.

2.2.7 VIAS NOCICEPTIVAS ASCENDENTES (o VIAS EXTRALEMNISCALAS). (BESSON Y CHAOUCH 1987, WILLIS 1989, ROY Y COL 1992, BERNARD Y BESSON 1990).

Las observaciones anatomoclínicas del síndrome de Brown Sequard (hemisección de la médula) y de siringomelia (lesiones de la sustancia gris periependimaria) han demostrado desde hace mucho tiempo que la mayoría de los axones de las neuronas nociceptivas espinales (aproximadamente 85%) se decusan por la comisura gris anterior para seguir el cordón anterolateral contralateral de la médula (o fascículo) y la cordotomía anterolateral ha sido el tratamiento quirúrgico de dolores rebeldes.

Sin embargo los pacientes cordotomizados frecuentemente queda una sensación dolorosa del tipo de pinchazo, cuando los estímulos nociceptivos son aplicados en una región analgésica. Eso demuestra la existencia de vías ascendentes nociceptivas en otras regiones de la médula, su existencia ha sido demostrada gracias a los estudios electrofisiológicos (activación antidrómica) y anatómicas (trazo axonal retrograda) en el animal (Willis y Col 1978, 1979). Los hechos actuales permiten describir 6 vías ascendentes nociceptivas espinales.

El fascículo espinotalámico transmite esencialmente señales resultantes de la activación de nociceptores (somáticos y viscerales) y de receptores del calor y frío, mas algunos resultados muestran que podría igualmente transmitir las señales de la activación de mecanoreceptores de bajo umbral.

El origen de las neuronas están situados en las capas I, IV, VI, VII, VIII, la casi totalidad de las fibras decusan a nivel del segmento medular y ascienden por el cordón anterolateral.

Los axones salen del cuerno posterior formando el neoespinotalámico que ocupa la parte externa de la médula espinal donde están topográficamente organizadas (Las fibras origen mas caudal están situadas lateralmente con relación a las fibras de origen mas rostral), por el otro lado las fibras de la sensibilidad térmica son mas posteriores que la de la sensibilidad dolorosa. Después de atravesar el tronco cerebral en la cara lateral de la formación reticular, se coloca en el borde dorsal de el lemnisco medio y terminan en el tálamo lateral, a nivel de el núcleo ventroposterolateral, del grupo posterior y el núcleo submedio.

Los axones que terminan en el núcleo submedio salen de neuronas situadas exclusivamente en la capa I y que no responden más que a los estímulos nocivos (Crain y Dostryvsky 1991).

El fascículo neoespinotalámico, está implicado en las sensaciones táctiles y en la localización de sensaciones dolorosas, por el otro lado por sus proyecciones sobre el

núcleo submedio, participa en los aspectos emocionales y afectivos de la sensación dolorosa.

Los axones que salen del cuerno ventral forman el fascículo paleoespinal que ocupa la parte interna de el cordón anterolateral y cuya organización topográfica es menos precisa que la del fascículo neoespinal, terminan en el tálamo mediano a nivel de los núcleos intralaminares. El fascículo paleoespinal está implicado en el código de la intensidad de estímulos dolorosos, así como la puesta en juego de las estructuras límbicas y corticales responsables de la conducta dolorosa. Conviene señalar que la separación entre los dos no es más que relativa pues una misma neurona espinal puede proyectar a la vez sobre el tálamo lateral y el tálamo mediano.

EL FASCÍCULO ESPINORETICULAR tiene las mismas regiones que el fascículo espinal, más una proporción importante de sus fibras no se decusan.

Está situado en la parte interna del cordón anterolateral de la médula y termina (en forma bilateral) en la formación reticular en particular a nivel de el núcleo reticular gigantocelular y reticularis lateralis, ambas aferentes de las neuronas de las capas VII-VIII; su importancia es comparable a la del fascículo paleoespinal. En la rata recientemente se ha descrito las proyecciones de neuronas nociceptivas del cuerno posterior sobre un núcleo de la formación reticular bulbar caudal (SUBNUCLEOS RETICULARIS DORSALIS) que está sin duda implicado en la puesta en juego de controles inhibitorios descendentes.

LAS VIAS ESPINOPONTOMESENFALICAS, antes asimilado en las vías espinoreticulares, se han descrito como entidades distintas, esencialmente por razones funcionales.

- Las neuronas de origen son neuronas nociceptivas localizadas en el cuerno posterior.

- Las fibras salen de las capas I, IV, V suben con el fascículo espinoreticular hasta la sustancia gris periacueductal.

- Las fibras que salen de la capa I suben en el cordón dorsolateral para terminar en la región parabraqueal.

- Esos dos contingentes juegan sin duda una importancia esencial en la puesta en juego del control inhibitorio descendente de la transmisión nociceptiva espinal. Así como en los aspectos emocionales y afectivos de la sensación dolorosa.

LAS NEURONAS situadas principalmente en la capa I y las capas V, X se proyectan al núcleo solitario y podrían participar en las reacciones vegetativas desencadenadas por los estímulos nociceptivos.

EL FASCICULO ESPINOCERVICOTALAMICO fué primero descrito en el gato, está igualmente presente en las otras especies, los primates, sin embargo parece inconstante en el hombre. Las neuronas de origen están situadas en las capas IV y V, las fibras toman el cordón dorsolateral ipsilateral para terminar en el núcleo cervical lateral situado a nivel de los dos primeros segmentos cervicales de la médula, en el cordón lateral por encima de el cuerno posterior. Las proyecciones de ese núcleo se decusan para reunirse al lemnisco medio y terminan en el núcleo ventroposterolateral del tálamo (CRAIG Y BURTON 1979). La importancia funcional de la vía espinocervicotalámica es desconocida, podría participar en la integración entre estímulos nocivos y respuestas motrices.

Las neuronas convergentes de las capas III, IV situadas principalmente a nivel del ensachamiento cervical y lumbar, emiten axones que ascienden en el cordón posterior ipsilateral para terminar en los núcleos de las columnas dorsales (BENNET 1983, BRQW 1981, RUSTIONI 1979).

En fin GEISLER y COL han reportado la existencia en la rata de una vía nociceptiva espinohipotalámica directa. Las neuronas de origen están situadas en las zonas marginal, la zona intermedia, la sustancia gris intermedia y el núcleo parasimpático sacro, se proyectan bilateralmente sobre la casi totalidad de núcleos hipotalámicos y algunos se proyectan igualmente sobre los núcleos sensitivos del tálamo. Hay que notar que las mismas regiones espinales envían igualmente proyecciones directas a diversas estructuras telencefálicas (pálido ventral, sustancia inmiada, amígdala, núcleos septales, corteza orbitaria). La vía espinohipotalámica podría estar implicada en las respuestas vegetativas, neuroendocrinas, emocionales, y motivacionales a los estímulos nociceptivos; todavía falta verificar su existencia y como evaluar su importancia funcional en el primate (BURSTEIN 1987, 1990a,b; LILIFFER Y COL 1991).

En total la diversidad de las vías nociceptivas ascendentes y de sus proyecciones permite la transmisión de señales nociceptivas a las estructuras implicadas en la elaboración de diversos componentes de la sensación dolorosa (perspectiva, emocional, afectiva y cognoscitiva). Así las estructuras participan en el control de la transmisión nociceptiva. Según sus células de origen se pueden distinguir dos grupos de vías nociceptivas espinales (fig 10).

I.- Las vías de salida de el cuerno posterior, donde las características funcionales de las neuronas nociceptivas tienen la capacidad de discriminación y de codificación están implicadas en el componente perceptivo de el dolor, terminan esencialmente en la formación reticular Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) y el tálamo lateral.

Según los sitios de terminación

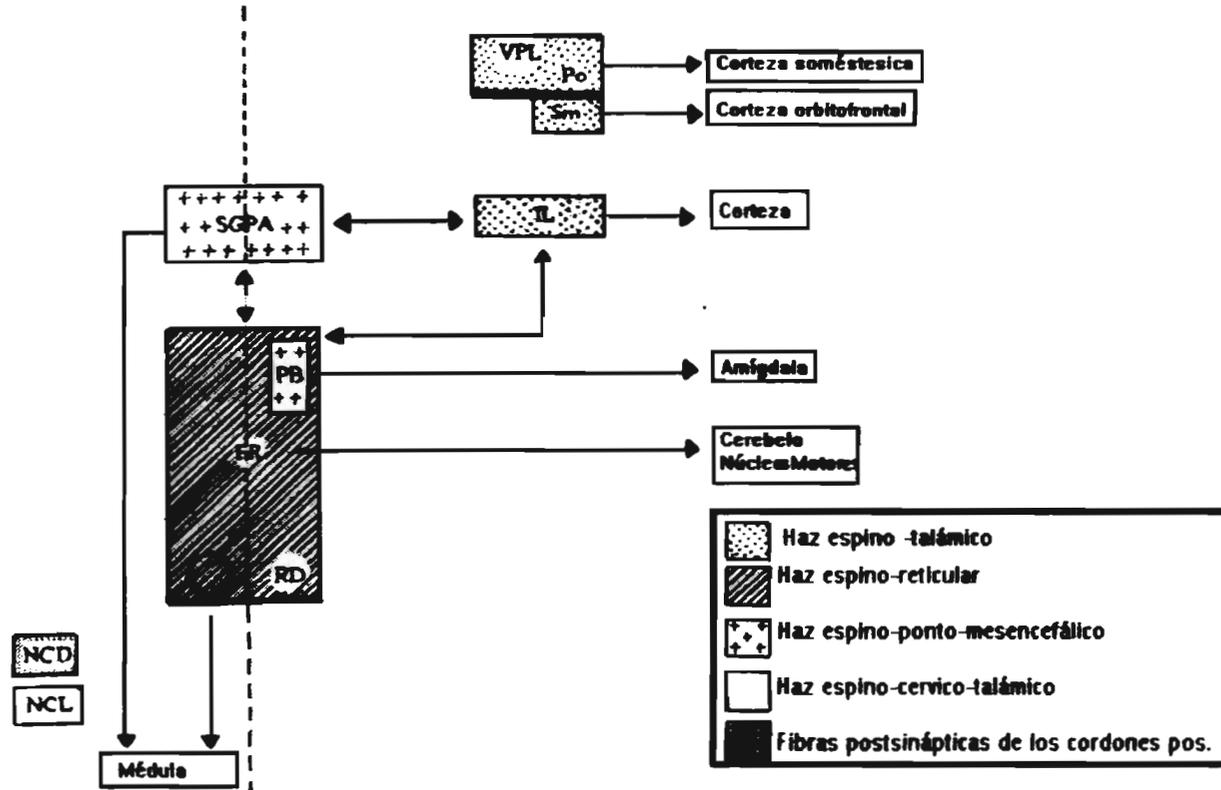


Figura 10a. Esquemática de las vías nociceptivas espinales.

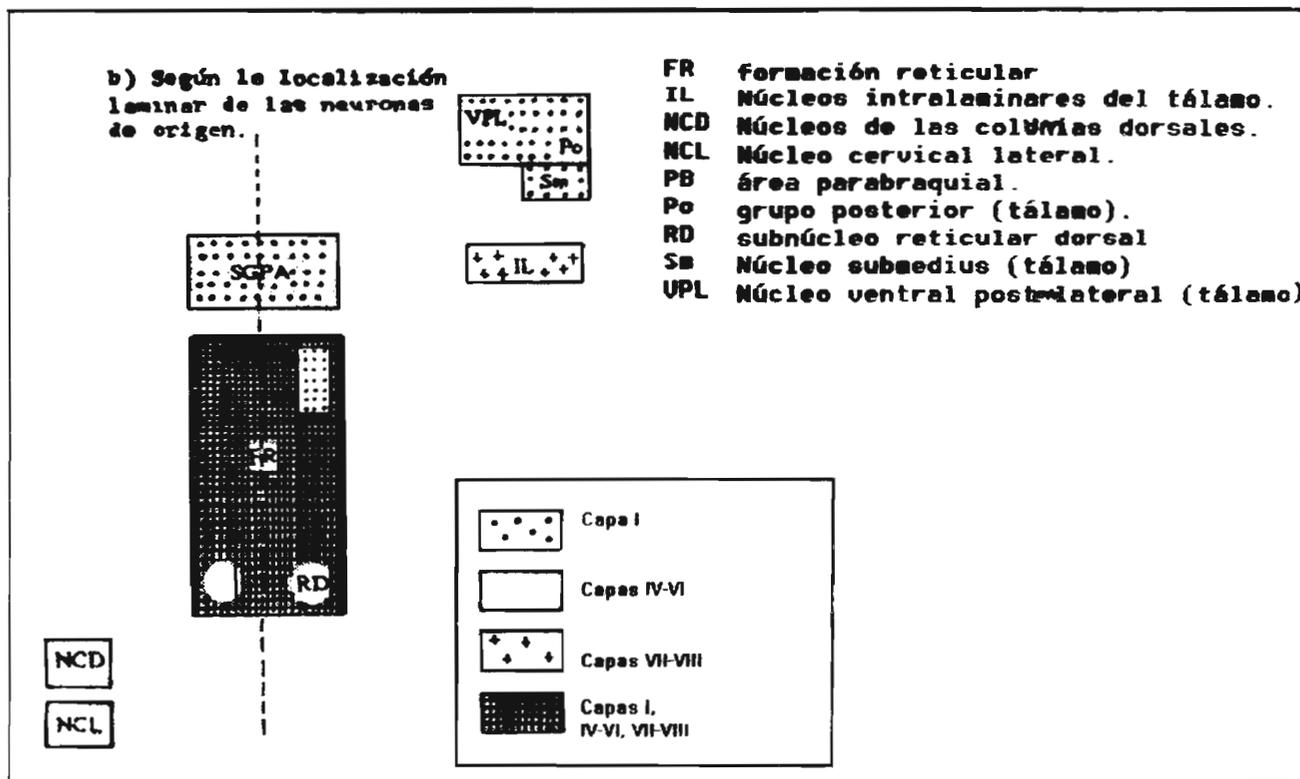


Figura 10. b Esquematización de las vías nociceptivas espinales.

II.- Las vías que salen de el cuerno anterior, donde las neuronas nociceptivas no tienen practicamente ninguna capacidad discriminativa no estan implicadas en el componente perceptivo del dolor; en cambio juegan probablemente un rol importante en sus componentes afectivos y emocionales asi como, en las reacciones vegetativas motrices a los estímulos nociceptivos.

2.3.- T Á L A M O

El diencefalo, situado en la parte rostral del tronco cerebral, comparte 4 subdivisiones (el tálamo dorsal, el tálamo ventral, el epitálamo y el hipotálamo) derivado de dos zonas germinativas.

I.- La eminencia dorsal es el origen de la casi totalidad de los núcleos del tálamo dorsal (son excepción ciertos núcleos talámicos).

II.- La eminencia ventral origina el tálamo ventral constituido de el núcleo reticular, de el ganglio geniculado ventral y el núcleo perigeniculado, así como las estructuras subtalámicas (núcleo subtalámico o cuerpo de luy, zona incierta, núcleos del campo de forel).

Este capítulo habla del tálamo, es decir el tálamo dorsal asociado a los núcleos medianos y al núcleo reticular que derivan de la eminencia ventral, sin embargo su topografía y sus funciones se relacionan al tálamo dorsal.

2.3.1 ANATOMIA MACROSCOPICA

EL TALAMO O TALAMO OPTICO, es un complejo nuclear situado en el piso de la parte central del ventriculo lateral, atras del fóramen interventricular y por dentro del brazo posterior de la cápsula interna el cuál es separado por la lámina medular externa (fig 11).

De forma ovoide su gran eje está orientado hacia adelante y adentro, de tal forma que existe un ángulo de separación posterior, que está ocupado por los tuberculos cuadrigéminos por lo que la parte anterior de los dos tálamos no estan más que separados por los pilares anteriores del fornix, sus dimensiones en el hombre son de 4 cm de largo, 2 cm de ancho y 2.5 cm de altura.

La cara superior del tálamo, recubierta por la membrana ependimaria del ventriculo lateral, es libre casi en su totalidad, su limite externo es trazado por el surco tálamo estriado que separa el tálamo del núcleo caudado, su limite interno es un cordon blanco, el pediculo anterior de la epifisis o pineal; hacia atrás la pineal delimita con el borde superointerno del tálamo un espacio triangular ocupado por el ganglio de la habenula, se encuentra igualmente a esa nivel las fibras de la estria medular.



1. Ventrículo Lateral
2. Fornix
3. Núcleo Lateral Dorsal
4. Núcleo Dorsomediano
5. Núcleo Ventral Lateral
6. Núcleo Reticular
7. Cápsula Interna
8. Núcleo Ventral Posterior Lateral
9. Globus Pallidus
10. Putamen
11. Centro Mediano
12. Tercer Ventrículo
13. Núcleo Rojo
14. Núcleo Sub-Talámico
15. Substancia Negra
16. Protuberancia

Figura 11. Corte Coronal pasando por el Tálamo, el pedúnculo cerebral y la protuberancia.

La cara interna comparte una vasta región, libre, recubierta de la membrana ependimaria y forman la pared lateral del tercer ventrículo.

La cara inferior es separada por la zona incierta, adelante el hipotálamo y atrás una región donde se encuentran formaciones grises (núcleos del campo de forel, núcleo subtalámico) así como, 3 fascículos blancos que divergen desde la región hipotalámica para formar los campos de forel.

La cara externa de el tálamo corresponde hacia adelante el brazo posterior de la cápsula interna y hacia atrás a su segmento retrolenticular. La parte anterior limita el agujero de Monro con el pilar anterior del fornix. La parte posterior reposa sobre los cuerpos geniculados externos e internos.

Las fibras que conectan recíprocamente el tálamo y la corteza constituyen las radiaciones talámicas reagrupadas en 4 pedúnculos (fig 12).

- El pedúnculo talámico anterior (o frontal) conecta la corteza frontal a los núcleos talámicos anteriores y medianos, está situado en el brazo anterior de la cápsula interna.

- El pedúnculo talámico superior (o parietal) conecta el área rolandica, a las áreas frontales y parietales vecinas a los núcleos talámicos ventrales, está situado en el brazo posterior de la cápsula interna.

- El pedúnculo talámico posterior (o occipital) conecta la parte caudal de el tálamo a la corteza occipital y parietal posterior, comparte en particular las radiaciones ópticas, está situado en la parte retrolenticular del brazo posterior de la cápsula interna.

- El pedúnculo talámico inferior (o temporal) de pequeño tamaño conecta el tálamo con la corteza temporal y la insula, contienen las radiaciones auditivas y está situado en la parte sublenticular del brazo posterior de la cápsula interna.

2.3.2 ORGANIZACION GENERAL; NOMENCLATURA DE LOS NUCLEOS TALAMICOS.

LA NOMENCLATURA de los núcleos talámicos se organiza alrededor de la lámina medular interna, una delgada lámina curvilínea de fibras mielinizadas se extiende en casi toda la dimensión rostrocaudal de el tálamo en plano oblicuo hacia atrás, abajo, adentro (figura 13).

Se distinguen 3 principales grupos nucleares.

El grupo nuclear anterior se encuentra en la parte rostral de la lámina medular interna donde forma una dilatación conocida bajo el nombre de **tubérculo anterior**.

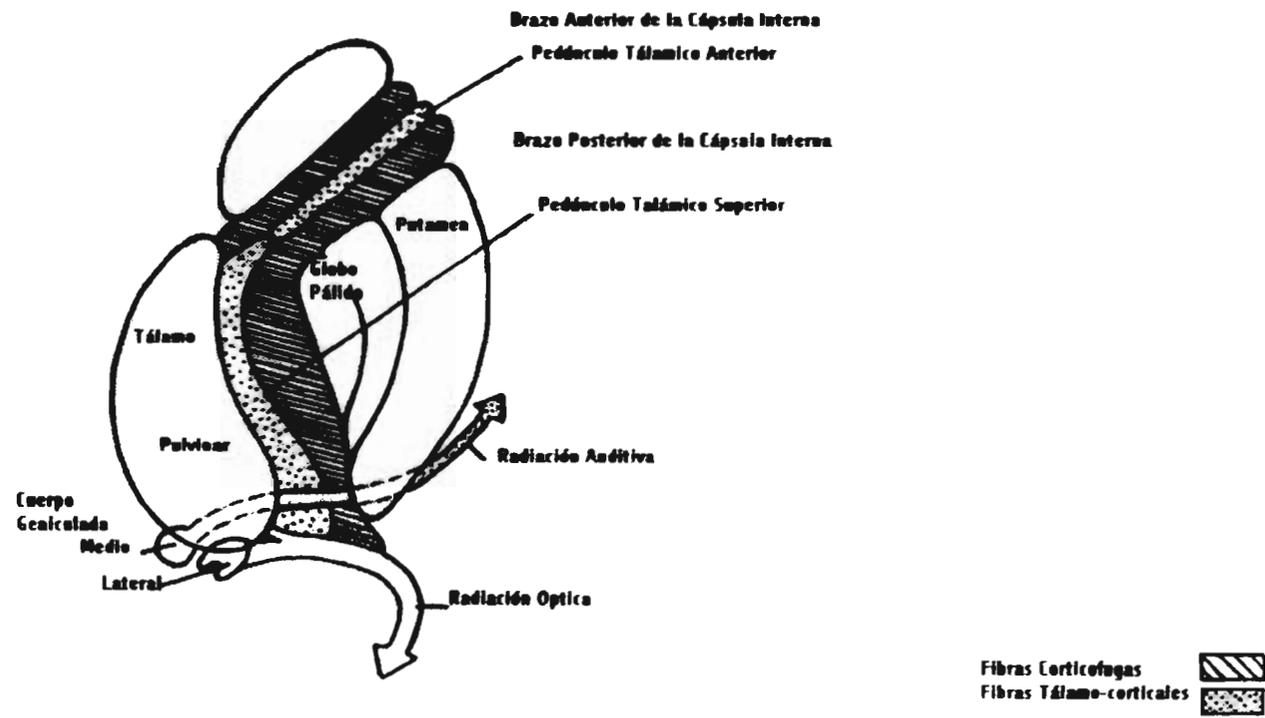


Figura 12. Sección horizontal de la cápsula interna derecha (Según Carpenter et Subin, 1983)

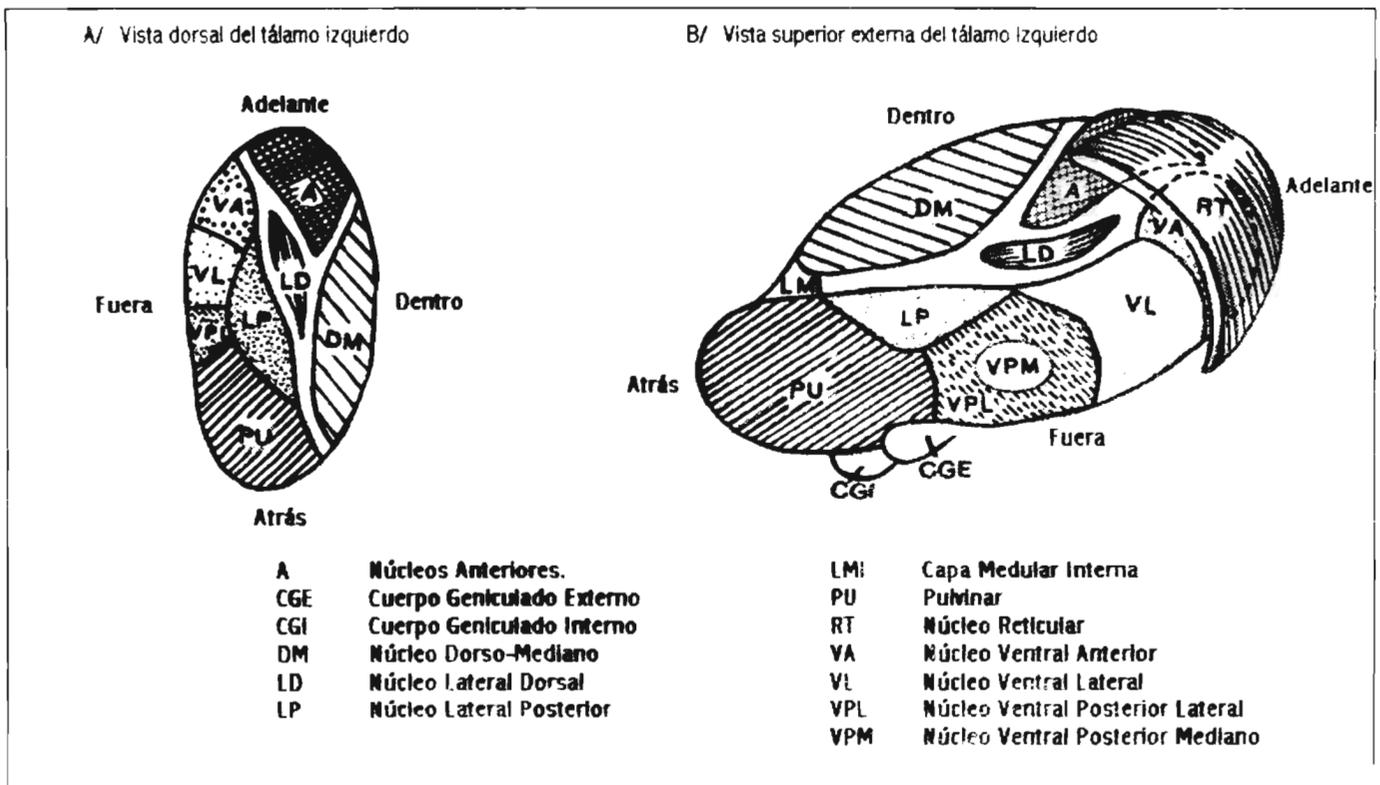


Figura 13. Los Núcleos del Tálamo.

El grupo nuclear mediano está situado abajo y adentro de la lámina medular interna (el núcleo dorsomediano).

El grupo lateral situado afuera y debajo de la lámina medular interna está subdividida en dos subgrupos: Uno situado en su parte ventral y forma el grupo de núcleos ventrales; el otro está en posición dorsal con relación a el precedente y forma los núcleos laterales propiamente dicho.

- Los otros grupos talámicos son: I). Los cuerpos geniculados externos e internos, que se forman en su parte caudal del tálamo denominado METATALAMO; II). Los núcleos intralaminares situados en la lámina medular interna; III). Los núcleos de la línea media situados en la sustancia gris periventricular; IV). Y el núcleo RETICULAR que envuelve la cara externa del tálamo dorsal el cual es separado por la lámina medular externa.

- Desde el punto de vista filogenético el núcleo más antiguo ya presente en los peces es el núcleo reticular (arquitálamo), los núcleos Anteriores, Intralaminares y los de la Línea media forman el paleotálamo, son los más desarrollados en los mamíferos inferiores. Los núcleos laterales y mediales constituyen el neotálamo son progresivamente más desarrollados, paralelamente al proceso de telencefalización y esos son los más importantes en los primates.

Si esa clasificación global fuese la unánime, no hubiese diferentes nomenclaturas de los núcleos talámicos. La diversidad de las clasificaciones tiene dos razones principales.

- La primera es la existencia de importantes variaciones interespecies (ratas, gato, chango, hombre) en cuanto a la individualización y la importancia de los núcleos.

- La segunda es la evolución de las técnicas y los criterios utilizados para individualizar los núcleos talámicos. En el animal en un principio se había recurrido a los estudios citoarquitectónicos después a los estudios de degeneración postlesional y sobre todo a los estudios de trazo axonal han permitido utilizar los criterios de las conexiones aferentes y eferentes. Paralelamente el desarrollo de técnicas electrofisiológicas permitieron introducir las características funcionales de neuronas talámicas entre los criterios para la delimitación de los núcleos. En fin las técnicas de marcaje inmunohistoquímico han venido aportar las precisiones suplementarias (OLSEWSKI 1952, JONES 1985, HIRAI y JONES 1989).

Contrastando con esos progresos rápidos en el animal, la nomenclatura de los núcleos talámicos en el hombre se usa habitualmente la establecida en 1954 por Hassler basada en hechos clínico patológicos y mieloarquitectónicos (tabla 4).

Nomenclatura de Olszewski En el Mono	Nomenclatura de Jones En el Mono y en el Humano	Nomenclatura de Hassler En el Humano (*)
Núcleo Antero Ventral (AV) Núcleo Antero Mediano (AM) Núcleo Antero Dorsal (AD) Núcleo Alaris	Núcleo Antero Ventral (AV) Núcleo Antero Mediano (AM) Núcleo Antero Dorsal (AD) Parte del AM	Núcleo Anterior Principal (A Pr) Núcleo Anteromediano (A m) Núcleo Anterodorsal (Ad) Núcleo Anteroinferior (A if)
Núcleo Dorsomediano (DM) Magnocelular (mc) Parvocelular (pc) Densocelular (dc)	Núcleo dorsomediano (DM) magnocelular lateral (parte de CL)	Núcleo Medialis Dorsalis (M) Fibrosus (M fl) Fascicularis (M fa) Paralamellaris (M pl.)
Núcleo Lateral Posterior (LP) Lateral Dorsal (LD) Pulvinar (P) Pars medialis (Pm) Pars lateralis (Pl) Pars inferior (Pi) Pars oralis (Po)	Núcleo Lateral Posterior (LP) Núcleo lateral dorsal (LD) Pulvinar (P) parte mediana (Pm) parte lateral (Pl) parte inferior (Pi) parte anterior (Pa)	Núcleo dorso-caudalis (D c) Núcleo dorsalis superficialis (D sf) Núcleo pulvinaris (Pu) pars medialis (Pu m) pars lateralis (Pu l) pars intergeniculatus (Pu ig) pars ventralis (Pu v) pars suprabrachialis (Pu sh) pars oralis (Pu o)
Centro Mediano (CM) Núcleo parafascicular (Pf) Núcleo central lateral caudal (CLc) Núcleo central lateral (CL) Núcleo paracentral Núcleo reunis Núcleo paratenial (Pt) Núcleo paraventricular	Centro Mediano (CM) propriadamente dicho parte fusionada con Pf Núcleo parafascicular (Pf) Núcleo central mediano (CeM) Núcleo central lateral (CL) Núcleo paracentral (Pc)] Núcleo medioventral (MV) Núcleo paratenial (Pt) Núcleo paraventricular (Pv)	Núcleo Centralis (Ce) parvocellularis (Ce pc) magnocellularis (Ce mc) Núcleo parafascicularis (Pf) Núcleo commissularis (Co) Núcleo intralamellaris (ILa) Núcleo enymalis (Edy) Núcleo paratenialis (Pt) Núcleo paramedianus (Pm)
Núcleo ventral lateral (VL) oralis (Vlo) caudalis (Vlc) superficialis (VLps) "área x" + Vplo medialis (Vlm) (?)	Núcleo ventral lateral (VL) parte anterior (Vla) parte posterior (Vlp) (VMP)	Núcleo ventro-oralis (V O post anterior) [Núcleo dorso intermedio (D im) Núcleo dorso intermedius magnocellularis (D im mc) Núcleo ventro-oralis (V o internus)
Núcleo ventral anterior (VA) Núcleo ventral posterior lateral (VPL) caudalis (VPLc) oralis (VPLo)	Núcleo ventral anterior (VA) Núcleo ventral posterior lateral (VPL) anterior (VPLa) posterior (VPLc) (parte ventral de VLP)	Núcleo latero-polaris (L po) N ventrocaudalis posterior externo (Vcpe) N ventrocaudalis anterior externo (Vcae) N ventro intermedius (V im) N ventrocaudalis anterior internus (V cai)
Núcleo ventraposterior mediano (VPM)	Núcleo ventraposterior mediano (VPM)	N ventrocaudalis parvocellularis externus (V cpc e)
(VLM) (VPM parvocellularis)	Núcleo Ventral Mediano (VM) principal (VMp) basal + submedio (VMB)	Núcleo Ventro-oralis medialis (V o m) N ventrocaudalis parvocellularis internus (V cpc i)
Cuerpo Geniculado Lateral (CGL) Cuerpo Geniculado Mediano (CGM) parvocelularis magnocelularis	Cuerpo Geniculado Lateral (CGL) Cuerpo Geniculado Mediano (CGM) [dorsal [ventral magnocelular	Cuerpo Geniculatum lateral (G l) Cuerpo Geniculatum medial (G m) fibrosus (G m fi) fasciculosus (G m fa) magnocelularis (G m mc)

(*) Las subdivisiones introducidas por Hassler no están todas citadas

Tabla 4. Correspondencias entre las nomenclaturas de los núcleos talámicos en el mono (Olszewski, 1959; Jones, 1985), en el hombre (Hassler, 1959) (según Hiras y Jones, 1989)

Por lo que Dewulf (1971) estableció una nomenclatura de el tálamo humano combinándolo con la del simio la cual no fué muy útil; sin embargo el desarrollo de la neurocirugía funcional del tálamo (lesiones estereotáxicas, electroestimulación) dan una adecuación exacta entre la nomenclatura del simio y la nomenclatura del hombre puesto que sólo los estudios en el simio permiten precisar las conexiones y las características funcionales de neuronas talámicas y sus conexiones más exactas entre las regiones talámicas delimitadas por citoarquitectura. Con estas técnicas JONES describió el tálamo humano comparándolo con la del simio, (1985) (tabla 4).

ORGANIZACION general del tálamo dorsal, sus conexiones obedecen a 3 principios.

1.- Las aferencias vienen de vías del sistema subcortical.

2.- Las eferencias son destinadas a la corteza cerebral; dando colaterales al núcleo reticular.

3.- Las proyecciones talamocorticales son recíprocas corticotalámicas dando colaterales al núcleo reticular.

Según las características de esas conexiones se distinguen clásicamente 3 tipos de núcleos talámicos participando en funciones diferentes, los núcleos de relevo, los núcleos asociativos y los núcleos no específicos (MEHLER 1971, JONES 1985).

- Los núcleos de relevo (o núcleos específicos) son característicos por la especificidad de sus conexiones y de sus funciones, motrices o sensoriales. Sus sistemas aferentes (vías espinotalámicas, lemnisco medio, vías cerebelotalámicas, vías de salida de los circuitos de los ganglios de la base, radiaciones ópticas y auditivas) aportan una información sensorial o motriz precisa de esta manera aseguran el análisis y la integración se proyectan sobre una área cortical bien definida principalmente a nivel de las capas III y IV algunas a nivel de las capas I y VI, las proyecciones corticotalámicas recíprocas nacen de la capa VI. Correspondiendo por ejemplo a ese grupo, el núcleo ventral lateral, ventral posterior y los cuerpos geniculados.

- Los núcleos asociativos tienen conexiones y funciones menos específicas sus aferencias principalmente salen de núcleos del tronco cerebral y de el sistema límbico, transmitiendo una información polimodal ya parcialmente integrada, se proyectan de modo divergente sobre varias áreas de la corteza asociativa unidas por conexiones cortico-corticales y son así mismas activadas por redes funcionales extensas. Los núcleos de ese grupo son el PULVINAR, el DORSOMEDIANO y el núcleo LATERAL.

-Los núcleos no específicos tienen conexiones difusas y no están implicados en la transmisión de una información; sin embargo regulan la actividad de la corteza cerebral. Sus aferencias vienen de la formación reticular de el tronco cerebral y se proyectan de modo difuso en la corteza cerebral. Este grupo está constituido de los núcleos de la línea media y de los núcleos intralaminares. De hecho la oposición entre los núcleos específicos y núcleos no específicos no es tan tajante. Las conexiones de los núcleos no específicos son de hecho organizadas. La actividad sincrónica de las neuronas talamocorticales de núcleos de relevo juegan un papel determinante en el control de la excitabilidad cortical y en sus variaciones en función del nivel de alerta.

CITOLOGIA

Los núcleos del tálamo dorsal contienen dos tipos de células. Las neuronas talamocorticales o neuronas de relevo, de tamaño más grande, son aquellos en el cual los axones salen del tálamo para terminar en la corteza (o en estructuras subcorticales). Las interneuronas son de pequeño tamaño y sus ramificaciones axonales quedan confinadas al tálamo: todas son gabaérgicas.

Las neuronas de relevo constituyen una población heterogénea, en el plano morfológico y en el plan inmunohistoquímico. En cambio tiene todas las propiedades membranales idénticas, queda por identificar sus neurotransmisores para saber si hay una heterogenicidad neurobioquímica.

Las diferencias morfológicas parecen corresponder a diferencias funcionales. Por ejemplo YEN y COL (1985b) han identificado en el núcleo ventroposterolateral del gato dos tipos de neuronas de relevo.

Las más numerosas tienen arborizaciones dendríticas muy densas "frondosas o tupidas" sin espesamiento y sus axones son de grueso calibre; responden de modo fásico a una estimulación periférica. Las otras tienen dendritas más finas que se dividen de modo dicotómico y que presentan espesamientos localizados; sus axones son más finos; responden de modo tónico a una estimulación periférica.

Las neuronas de relevo del tálamo dorsal expresan dos proteínas citosólicas que fijan calcio la CALBIDINA y la PARVALBUMINA, y son marcadas por el anticuerpo CAT-301 dirigido contra un proteoglicano de superficie (Las células inmunoreactivas para la parvalbumina son marcadas por la CAT-301); las interneuronas gabaérgicas no contienen ninguna de esas 3 proteínas. En contraste las neuronas gabaérgicas del núcleo reticular contienen la parvalbumina y son marcadas por la CAT-301 (JONES 1991).

- El marcaje inmunohistoquímico permite no solamente distinguir entre los núcleos talámicos sino también identificar subpoblaciones de neuronas de relevo en el seno del mismo núcleo.

Así ciertos núcleos no son marcados por una de las dos proteínas que fijan el calcio (por ejemplo el núcleo lateral dorsal para la calbidina y el centro mediano por la parvalbumina) mientras que otros son marcados por las dos proteínas, (fig 14) (JONES Y HENDRY 1989).

Del mismo modo la CAT-301 no marca más que algunos núcleos (núcleo anterodorsal, núcleos intralaminares rostrales, grupo posterior, núcleo ventral posterior, núcleo ventral lateral, cuerpo geniculado lateral y parte magnocelular de el cuerpo geniculado medial (HENDRY Y COLL 1988).

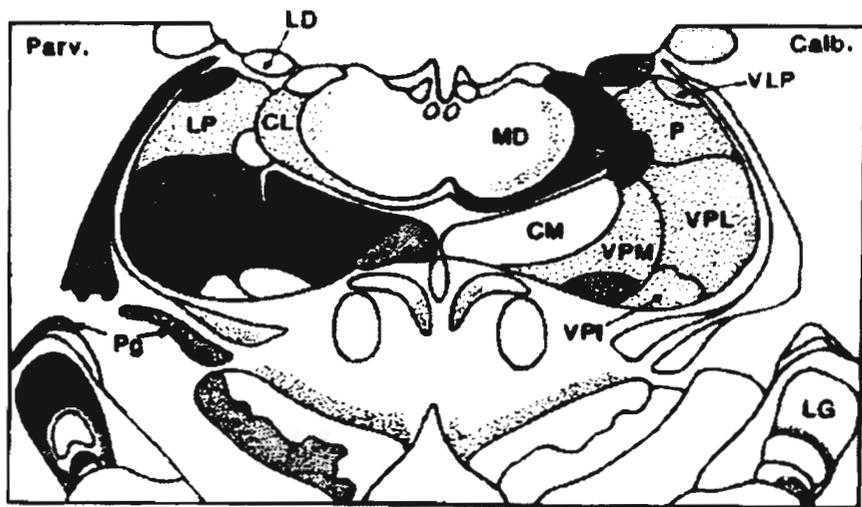
Por lo que las dos proteínas que fijan el calcio que coexisten en un mismo núcleo están contenidas en poblaciones celulares distintas en el cual las distribuciones son muy variables. Por lo tanto existe una segregación neta que puede tomar varios aspectos: en los núcleos intralaminares rostrales las neuronas de relevo contienen la parvalbumina que están agrupadas en pequeños islotes dentro de una matriz en el cual las neuronas de relevo contienen la calbidina; en el cuerpo geniculado lateral, la parvalbumina y la calbidina se encuentran solamente en las láminas parvocelular y magnocelular; dentro de el núcleo ventral, posterior, mediano las neuronas marcadas por la parvalbulina están dispuestas en largas bandas alargadas en el sentido anteroposterior dentro de una matriz marcada por la calbidina, a lo mejor, como en el núcleo ventral posterior lateral, los marcajes por la calbidina y la parvalbumina se superpone.

- La presencia de cantidades abundantes de proteínas que fijan el calcio en las neuronas de relevo de el tálamo dorsal exponen un problema de interpretación funcional. En efecto a partir de hechos concernientes a las células de la corteza cerebral se piensa que la presencia de este tipo de proteínas corresponde a un tipo de actividad celular en picos rápidos (MC CORMICK Y COLL 1986). O en el tálamo dorsal son sin duda las interneuronas Gabaergicas, deprovistas de calbidina y parvalbumina, que tienen ese tipo de actividad.

En contraste es probable que la presencia de esos diferentes antígenos en las neuronas de relevo sea ligado a su conectividad, como lo sugieren los hechos siguientes:

I.- Las neuronas de relevo que contienen la parvalbumina o la calbidina reciben las aferencias que contienen la misma proteína.

II.- Las fibras aferentes que contienen la parvalbumina están situadas en el brachium de el colículo superior, la vías ópticas y el lemnisco medio (la parvalbumina es por otra parte un marcador específico de la unión del sistema lemniscal); las fibras aferentes que contienen la calbidina están situadas en las vías ópticas y los fascículos ascendentes que salen del tegmentum mesencefálico.



- CL Núcleo central lateral
- CM Centro Mediano
- LD Núcleo lateral dorsal
- LG Cuerpo geniculado lateral
- LP Núcleo lateral posterior
- MD Núcleo dorso mediano
- P Pulvinar
- Pg Núcleo perigeniculado
- VPI Núcleo ventral posterior inf.
- VPL Núcleo ventral posterior lat.
- VPM Núcleo ventral posterior med.

Figura 14. Marcaje de los núcleo talámicos dorsales en el mono para la calbindina (CALB, a la derecha) y para la parvalbumina (PARV, a la izquierda) (Según Jones y Hendry, 1989).

III.- Solo los núcleos talámicos interconectados con las áreas corticales fuertemente marcados por la CAT-301 son marcados por esos anticuerpos.

Las neuronas de relevo están conectadas al nivel de sus dendritas y de sus cuerpos celulares por diversos tipos de terminaciones aferentes.

I.- Las terminaciones de proyección pretalámicas, hay diferencias morfológicas y estas corresponden a diferencias funcionales como lo muestra por ejemplo el estudio de Hirai y Col (1988) en el núcleo ventroposterolateral del gato: Las terminaciones lemniscales activadas por los movimientos articulares tienen las arborizaciones menos desarrolladas y numerosos botones terminales menos importantes; aquellos que responden de modo tónico a los estímulos mecánicos cutáneos intensos tienen por el contrario arborizaciones muy desarrolladas y botones terminales muy numerosos; aquellos que responden de modo tónico o fásico a los estímulos mecánicos ligeros tienen características intermedias.

II.- Las terminaciones de proyección corticotalámica.

III.- Las terminaciones de aferencias aminérgicas que salen del tronco cerebral.

IV.- Los axones y las dendritas presinápticas de interneuronas locales.

V.- Los axones de neuronas del núcleo solitario.

2.3.3 NUCLEOS TALAMICOS

Aquí solamente nos referimos a los núcleos donde hace relevo las vías nociceptivas.

NUCLEOS VENTRALES.

La nomenclatura del grupo nuclear ventral es aquella que de hecho da lugar a las más grandes discordancias. Los autores distinguen 3 núcleos VENTRAL ANTERIOR (VA), VENTRAL LATERAL (VL) Y VENTRAL POSTERIOR (VP) asociados al grupo posterior, sus subdivisiones son totalmente diferentes (tabla 4. fig. 15) esto da como resultado algunas dificultades de síntesis de la lectura en la literatura que justifican que se detallen las dos nomenclaturas principales utilizadas en el simio: OLSZEWSKY (1952), y de JONES (1985, 1990, 1991) el problema particular de la nomenclatura de los núcleos talámicos ventrales en el hombre se discutirá más tarde.

La nomenclatura de Olszewsky establecida esencialmente sobre los criterios citoarquitectónicos es el siguiente:

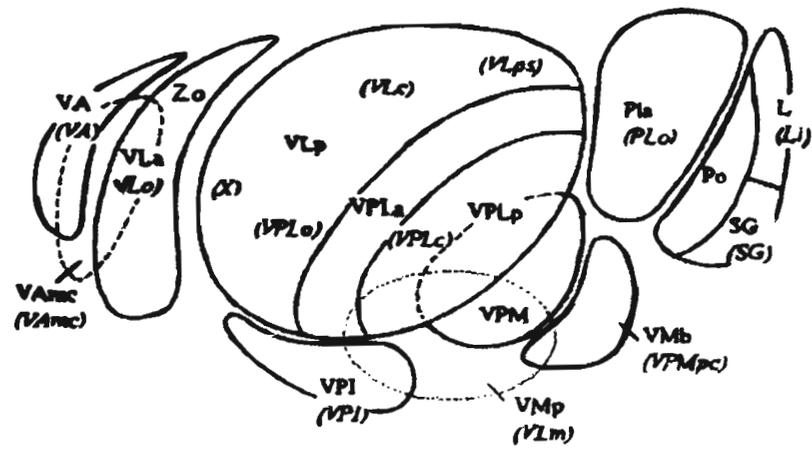


Figura 15. Nomenclatura de los núcleos talámicos ventrales en el mono (ver el texto para las abreviaciones) según Jones (en letras mayúsculas) y según Olsewski (entre paréntesis).

I.- El núcleo ventral anterior tiene una parte principal (VAPC) conteniendo células multipolares poco numerosas, de tamaño variable que están fácilmente reagrupadas en pilas y una parte magnocelular (VAMC); menos extensa, situada en la parte ventral de el núcleo, conteniendo células más voluminosas y más fuertemente marcadas con la coloración de NISSL.

II.- El núcleo ventral lateral comparte numerosas subdivisiones. La pars oralis (VLO) es el más voluminoso y contiene células muy densas y fuertemente marcadas en coloración de NISSL. La pars Caudalis (VLC) y superficialis (VLPS) ocupan la parte dorsal de el VL, sus células son de gran tamaño, poco numerosas. La pars medialis, con densidad celular más débil. La Área X ocupa una región muy limitada, justamente atrás de VAMC.

III.- En fin el núcleo ventral posterior comparte de hecho 3 núcleos. El núcleo ventroposterolateral el más voluminoso está subdividido en una pars oralis (VPLO) caracterizado por células de gran tamaño y débil densidad y una pars caudalis (VPLC), cuyas células de tamaño variable son muy numerosas. El núcleo Ventral Posterior Mediano (VPM) o núcleo arqueado también está subdividido en una parte principal (el VPM propiamente dicho) y una parte parvocelular (VPMpc) situado en posición caudomediano y conteniendo pequeñas células débilmente marcadas.

- La unión de el examen citoarquitectónico de técnicas de trazo axonal y de marcaje inmunohistoquímico condujo a Jones a subdivisiones diferentes (Jones 1990, Hirai y Jones 1989).

I.- La primera diferencia concierne al núcleo ventral anterior, sólo su parte principal, débilmente marcados por la acetilcolinesterasa constituye el VA. La parte parvocelular, fuertemente marcada por la acetilcolinesterasa se incluye a los núcleos intralaminares.

II.- La segunda diferencia concierne al núcleo ventral Lateral que no tiene más que dos partes; una anterior (VLA) es fuertemente marcada por la acetilcolinesterasa y comprende al VLO. La otra posterior (VLP) es débilmente marcada por la acetilcolinesterasa y reagrupa al VLC, VLPS, la Área X así como el VPLO. El VLM está incluido en otro núcleo ventral.

III.- Las diferencias más sensibles son aquellas concernientes al núcleo ventral posterior. Por una parte el VPL no corresponde solo al VPLC; por otra parte el VPM no corresponde al VPM propiamente dicho, el núcleo VPMpc está incluido en otro núcleo ventral.

IV.- En efecto Jones introdujo un cuarto núcleo ventral, el núcleo ventral mediano constituido de dos partes; su parte principal (VMP) que corresponde al VLM y su parte basal, asociado a el núcleo Submedio, corresponde a VPMpc.

El núcleo Ventral anterior (VA) pertenece al talamo palidal, recibe en efecto sus aferencias de la parte rostrocaudal del globo palido interno; sin embargo algunas proyecciones vienen de los núcleos cerebelosos profundos contralaterales.

El VA está reciprocamente conectado a la corteza prefrontal así como a la corteza premotora (area 6); sus conexiones están organizadas de tal modo que las partes laterales y medianas del VA están reciprocamente asociadas a las regiones caudales y rostrales de la corteza (KIEVIT y KYPUS 1973).

VA es pues un elemento de la circuiteria compleja de los núcleos grises centrales. En esa circuiteria se encuentra igualmente la subdivisión VAMC de Olszewski, aferentada por la parte rostromediana de la pars reticulata de la substancia negra y conectada de modo reciproco a la área oculomotris (Área 8) y a la corteza orbitaria.

El VA también envia proyecciones sobre el estriatum sin embargo son menos numerosas que aquellas que salen de los núcleos intralaminares.

Las dos subdivisiones de el núcleo Ventral Lateral (VL) tienen conexiones diferentes.

VLA recibe aferencias palidales que nacen de la parte caudoventral del globo pálido interno y que se distribuyen de modo organizado a el núcleo talámico (DE VITO y ANDERSON 1982; PARENT y DE BELLEFVILLE 1982). Está asociado a la corteza premotora, o sea la área motora suplementaria (SHELL y SIRICK 1984). VLA pertenece pues también al talamo palidal y se integra al circuito motor de los núcleos grises centrales. La parte principal de VM (VLM según Olszewski), aferentada por la parte caudolateral de la pars reticulata de la substancia nigra y conectada a la corteza premotora correspondiendo a ese mismo circuito (GOLDMAN RAKIC y COL 1985).

VLP corresponde al talamo cerebeloso recibe en efecto aferencias desde los 3 núcleos cerebelosos profundos contralaterales que se distribuyen de modo organizado (ASANOMA y COL 1983). Su parte Ventral (que corresponde al VPLO según Olszewski) es aferentada por la parte rostral de los núcleos cerebelosos; recibe igualmente aferencias de origen espinal, trigemino y vestibulares todas esas proyecciones se superponen a las proyecciones cerebelosas.

Está reciprocamente conectado a la corteza motora primaria (Área 4) en una región donde las neuronas tienen campos receptores cutáneos.

Su parte dorsal (VLC y VLPS según Olszewski) está también asociado a la corteza motora primaria pero esas conexiones conciernen a la región donde las neuronas tienen campos receptores profundos, musculares y articulares.

En fin su parte anteromediana (Área X) está asociada a la corteza premotora.

Una proporción importante de esas proyecciones talamocorticales emiten colaterales de tal suerte que una región cerebelosa de hecho actúa no solamente sobre una región

cortical cerebral controlando una articulación sino también sobre regiones corticales que controlan las articulaciones más o menos próximas; tal organización constituye sin duda un elemento importante para la sinergia de movimientos pluriarticulares y la sinergia postural (RISPAL-PADEL y COL 1987). Se puede decir que las señales palidales y las cerebelosas llegan al tálamo motor (VA y VL) y que esa segregación de señales es continua con las proyecciones talamocorticales. La integración de las actividades striatopalidales y de las actividades cerebelosas se realiza a nivel de la corteza cerebral gracias a las asociaciones cortico-corticales.

El núcleo ventroposterolateral (VPL) está definido como el sitio de la terminación del lemnisco medio (IRACEY y COL 1986), así como el complejo posterior recibe aferencias lemniscales también recibe aferencias no lemniscales.

- La aferentación de el VPL por el lemnisco medio presenta las características siguientes: (JONES 1983; BERKLEY 1986; BERKLEY y COL 1986; OHORA y COL 1987).

I.- Las neuronas que se proyectan sobre el VPL son numerosas de gran tamaño reagrupadas en pilas en el centro de los núcleos de las columnas dorsales. Las fibras que nacen del núcleo gracile y cuneiforme terminan (respectivamente) en las partes laterales y mediales del VPL.

II.- Después de su penetración en el VPL, las fibras lemniscales se ramifican abandonándolo; las ramificaciones se reagrupan en fascículos que continúan en un mismo plano lateromediano, pero pueden estar separados en el plano rostrocaudal y dorsoventral.

Cada fibra aferente crea numerosos contactos sinápticos asimétricos con las dendritas proximales de una sola neurona de relevo, así como arborización dendrítica de muchas interneuronas. Esto da como resultado arreglos sinápticos complejos, con un particular arreglo triádico.

III.- La distribución de las proyecciones lemniscales obedece a una organización funcional muy precisa; cada neurona del VPL no responde más que a una sola modalidad sensitiva de estimulación y cada modalidad sensitiva es representada separadamente según una organización anteroposterior; las neuronas de la misma modalidad y de campos receptores comparables están dispuestos en bandas anteroposteriores (KASS y COL 1984, JONES y COL 1986).

Globalmente las neuronas de la parte anterodorsal de el VPL responden a la estimulación de receptores musculares y articulares y sus campos receptores son más bien proximales;

las neuronas de la parte central de el VPL responden a la estimulación de receptores cutáneos y sus campos receptores, de pequeño tamaño son más bien distales (JONES Y FRIEDMAN 1982; HIRAI y COL 1988).

Según Jones (1991) esas dos regiones funcionales no representan diferencias citoarquitectónicas en el simio sin embargo esa opinión es discutida, porque es probable que correspondan en el hombre a las subdivisiones VPLA y VPLP que han sido establecidos sobre criterios arquitectónicos (VPLA esta caracterizado por la predominancia de voluminosas células, y VPLP se encuentran células de pequeño, mediano y gran tamaño).

Por otro lado, cualquiera que sea su localización (y también su modalidad). Las neuronas de el VPL pueden responder de modo fásico o tónico a una estimulación periférica. Un estudio en gatos dejo pensar que esas diferencias funcionales podrían estar correlacionadas a diferencias morfológicas. (Yen Y Col 1985B).

IV.- En fin las fibras lemniscales se distribuyen en el VPL con una organización somatotópica muy precisa, sin embargo las cartografías somatostásicas de el VPL son un poco diferentes entre el simio y el hombre (Fig 16 y 18).

En resumen la organización de proyecciones lemniscales en el VPL le permiten transmitir a la corteza cerebral información muy precisa, codifican la topografía, la modalidad, la intensidad y la duración del estímulo somatostásico.

El VPL recibe igualmente las fibras del fascículo espinotalámico, fascículo espinocervicotalámico y de fibras que salen del núcleo espinal del trigémino. Las proyecciones espinotalámicas sobre el VPL presentan las características siguientes.

I.- Nacen de neuronas situadas en las láminas I y V del cuerno dorsal, que son en la mayoría activadas por estímulos nociceptivos de modo específico o no (WILLIS y COL 1979; SURWIEIER y COL 1988).

II.- En el VPL se encuentran neuronas de relevo reagrupadas "en archipiélagos" sobre secciones coronales y en columnas sobre las reconstrucciones tridimensionales lo que podría demostrar proyecciones selectivas sobre las columnas corticales. (JONES y COL 1982; RALSTON 1984; APKARIAN y HODGE 1989).

III.- Como las terminaciones lemniscales, las terminaciones espinotalámicas contactan las dendritas proximales de neuronas talamocorticales, así como el soma y toda la arborización dendríticas de interneuronas.

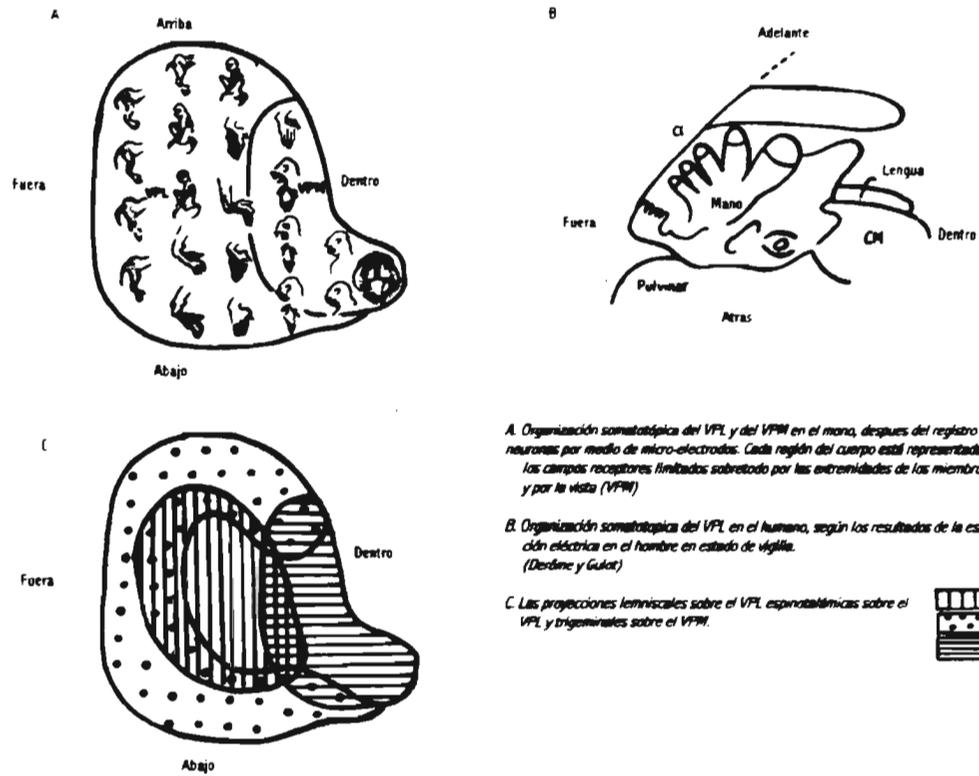


Figura 16. El núcleo ventral posterior lateral (Según Cesaro y Cols., 1991)

Globalmente las fibras espinotalámicas crean menos sinápsis axosomática y contactan las dendritas de neuronas de relevo de modo más distal (MA y COL 1986). Sobre todo la existencia de arreglos triádicos bien demostrado en la rata, es discutido en el simio (RALSTON 1991).

IV.- En fin las fibras espinotalámicas se distribuyen en el VPL con una organización somatotópica precisa. Un punto muy importante concierne a la segregación de señales lemniscales y espinotalámicas en el VPL. Esta segregación de echo está considerada en término de regiones y de subpoblaciones celulares.

Globalmente las proyecciones espinotalámicas son más numerosas en la parte superior externa y posterior del VPL rodeando de modo concéntrico a las proyecciones lemniscales, existen pues zonas de proyección preferencial para cada uno de los dos sistemas y zonas de recubrimiento, en estas zonas las neuronas de relevo son aferentadas por señales de uno y otro tipo. Más algunas de ellas (10%) reciben señales convergentes de los dos sistemas con una aferencia funcional predominante (CHUNG y COL 1986, MA y COL 1987a).

El marcaje inmunohistoquímico del VPL ha confirmado esa segregación parcial de señales lemniscales y espinotalámicas (RUSELL y COL 1992), después del marcaje por la citocromo oxidasa (CO), el VPL se presenta como una unión heterogénea de compartimientos de fuerte o débil actividad enzimática. Las de fuerte actividad por CO contienen neuronas de relevo de gran tamaño, inmureactivas por la parvalbumina, que son contactadas por aferencias lemniscales (además inmureactivas por la parvalbumina), así como las neuronas de relevo de pequeño tamaño, inmureactivas por la calbindina, son contactadas por aferencias espinotalámicas. Los compartimientos de débil actividad a la CO no contienen neuronas de relevo de segundo orden, se piensa que ese compartimiento es comparable al VPM.

- El VPL está recíprocamente conectado con la corteza postcentral esencialmente la área somestésica primaria S1 (subdividida en 4 bandas estrechas, con un sentido rostrocaudal de las áreas 3a, 3b, 1 y 2) y el área somestésica secundaria SII situada a el pie del giro postcentral. Las proyecciones del VPL sobre S1 son organizadas topográficamente y funcionalmente.

I.- Las áreas 3a, y 2 reciben señales que salen de los mecanorreceptores profundos, musculares y articulares, el área 3b y el área 2 reciben señales de receptores cutáneos de diferentes modalidades (tacto, temperatura, nocicepción, etc) cada modalidad activan grupos neuronales distintos dispuestos en columnas (Fredman y Jones 1982; Jones y Col 1982). Por otro lado las neuronas de pequeño tamaño que contienen la calbindina se proyectan sobre la capa I de la corteza mientras que las neuronas de relevo las de gran tamaño que contienen la parvalbumina se proyectan sobre las capas III y IV (RUSELL y COL 1992).

Las terminaciones que contienen la parvalbumina se reagrupan formando microzonas que pueden estar implicadas en la formación de columnas funcionales (DE FELIPE y JONES 1991).

II.- Las proyecciones en cada una de las áreas corticales tiene una organización somatotópica.

En resumen hay pues en S1 4 cartografías somatostésicas; el área de S11 contiene globalmente una presentación somestésica multimodal paralela a la de S1. Dos puntos deben ser señalados; por una parte las neuronas talámicas que se proyectan sobre S1 y aquellas que se proyectan a S11 son diferentes, ninguna envía colaterales a la otra área. Por otra parte S11 recibe la mayoría de sus aferencias no por VPL si no de S1 y de la corteza motora.

El núcleo Ventral Posteromediano (VPM) o núcleo arqueado es el relevo principal de vías sensitivas trigeminales. VPM recibe 3 tipos de aferencias que salen de los núcleos trigéminos sensitivos.

I.- El lemnisco trigeminal está formado de fibras que nacen de la parte ventral del núcleo sensitivo principal contralateral, así como de la pars oralis e interporalis del núcleo espinal contralateral que han cruzado la línea media para reunirse en el lemnisco medio; lleva la sensibilidad epicrítica de la cara, de la mucosa bucal y los dientes.

II.- El fascículo trigeminotalámico dorsal es un fascículo directo, formado de fibras que nacen de la parte dorsal del núcleo principal y transmiten señales del mismo tipo que el lemnisco trigeminal.

III.- El fascículo trigemino talámico lateral es un fascículo cruzado que nace de la pars caudalis del núcleo espinal contralateral, sus fibras se reúnen al fascículo espinalotalámico transmiten las señales de la sensibilidad protopática (BURTON Y CRAIG 1979).

- VPM tiene una forma de L con un brazo vertical largo y un brazo horizontal corto, dirigido hacia dentro. El fascículo cruzado se proyecta de modo difuso y con largas imbricaciones sobre la parte vertical que contiene una representación completa de la mitad contralateral de la cara, de la cabeza y de la cavidad bucal; el fascículo directo se proyecta sobre la parte horizontal, que contiene una representación ipsilateral de la cavidad bucal y los labios.

- El VPM se proyecta esencialmente de modo organizado sobre la corteza somestésica primaria, a la parte basal, ventrolateral de la circunvolución parietal ascendente, donde existe también una representación de la hemicara contralateral y una representación bilateral de la región perioral, envía igualmente algunas proyecciones sobre la corteza somestésica secundaria.

- Las dos partes del VPM pueden estar divididas en dos compartimientos histoquímicos, bien evidenciados gracias al marcaje por la citocromo oxidasa o acetilcolinesterasa (JONES y HENDRY 1989; RAUSELL y JONES 1989, 1991a,b). Existen zonas de marcaje importantes extendidas en largas bandas longitudinales sobre todo la dimensión anteroposterior de el VPM que corta sobre el fondo, una matriz, mucho mas debilmente marcado. Las bandas coinciden con la distribución de neuronas talamocorticales (LIU y COL 1989) y las neuronas de una misma banda tienen campos receptores, situados en la misma región periférica. Por el otro lado las bandas de fuerte actividad CO contienen la mayoría de cuerpos celulares gabaérgicos de el VPM y la totalidad de neuronas de relevo que contienen la parvalbumina; en cambio las neuronas de relevo que contienen la calbidina están exclusivamente situadas en la matriz. Los dos compartimientos histoquímicos tienen conexiones diferentes.

El compartimiento de fuerte actividad CO recibe las aferencias de salida del núcleo sensitivo principal del V y se proyecta sobre las capas III-IV de la corteza somestésica. El compartimiento de debil actividad CO recibe las aferencias de salida del núcleo espinal y se proyecta sobre la capa I de la corteza somestésica.

- En resumen la organización funcional del VPM es comparable a la del VPL; se realiza sobre el modelo medular, las señales lemniscales y las señales espinotalámicas forman parte de conductos talámicos diferentes y terminan sobre capas diferentes de la corteza.

Tres puntos merecen ser señalados:

I.- La proyección preferencial de las señales nociceptivas de relevo por las neuronas marcadas por la calbidina sobre la capa I de la corteza cerebral posee el problema de su significación funcional. En efecto los estudios electrofisiológicos han mostrado que la mayoría de las neuronas nociceptivas de la corteza somatosensitiva están situadas en la capa IV y que son activadas por señales directas (KHENSHALO y CUI 1988). Por lo que si la vía neuronal de relevo calbidina capa I de la corteza pertenece a las vías de dolor, debe intervenir mas bien como un sistema de despertar cortical que como un sistema que transmite información en cuanto a la localización, la intensidad y del tipo de estímulo nociceptivo.

II.- La parvalbumina es un marcador característico de el sistema lemniscal, está en efecto presente en las fibras ascendentes de los cordones posteriores, en las neuronas de los núcleos de las columnas dorsales y sus prolongaciones, en las neuronas de el VP que recibe las señales lemniscales, en contraste la calbidina es un marcador mucho menos específico de el sistema espinotalámico, en efecto no está presente en todas las neuronas espinotalámicas y está ausente en las fibras espinotalámicas.

III.- En fin se puede diferenciar el sistema lemniscal (y trigemino lemniscal) del sistema espinotalámico (y las proyecciones de el núcleo trigeminoespinal). El primero es un sistema de proyección limitada, concentrico, preciso. El segundo es un sistema de proyección mas difuso cuyo relevo talámico no obedecen a las limitaciones de las subdivisiones nucleares (el fascículo espinotalámico por ejemplo termina no solamente en el VPL si no también en el grupo posterior, los núcleos intralaminares y el VPI). Más globalmente las vías palidales, cerebelosas y lemniscales tienen relevos talámicos bien limitados a un grupo nuclear mientras que el fascículo espinotalámico tienen varios núcleos talámicos de relevo.

EL NUCLEO VENTRAL POSTERIOR (VPI) situado ventralmente entre el VPL y el VPM es el más pequeño de los núcleos que constituyen el núcleo ventral posterior. Sus conexiones son mal conocidas, sin embargo parece que reciben aferencias de los núcleos vestibulares (asi como de núcleos cerebelosos profundos y del lemnisco medio) y que están asociados por sus proyecciones reciprocas a la corteza postcentral, a la función de las áreas 2 y 5 (DEECKE y COL 1974, 1977).

EL GRUPO POSTERIOR (PO) esta situado atras del VPL adentro de la parte posterior del pulvinar y por encima del cuerpo geniculado mediano (Fig 17). Se trata de un complejo nuclear, formado de el núcleo suprageniculado, de el núcleo limitans y de el núcleo posterior. Recibe algunas aferencias auditivas (en su parte lateral) asi como aferencias polisensoriales (en su parte intermedia) más lo esencial de sus aferencias son de tipo sensitivo, otorgadas por los núcleos sensitivos de el V, el fascículo espinocervicotalámico, sobre todo el lemnisco medio y el fascículo espinotalámico.

- Las aferencias lemniscales nacen de neuronas situados en la periferia de los núcleos de las columnas dorsales, que se proyectan sobre el VPL (BERKLEY y COL 1986). Las señales espinotalámicas nacen de las neuronas situadas en el cuerno dorsal (láminas I y V) y son casi exclusivamente de tipo nocivo las neuronas del PO que las reciben ocupan la parte mediana de el complejo; sus características son diferentes de las neuronas de el VPL en particular sus campos receptores son muy estrechos, muy complejos, naturalmente bilaterales y el PO no es el centro de una representación somatosensitiva (RALSTON y RALSTON 1992). tambien se distribuyen en "parches", las regiones de débil actividad citocromo oxidasa (ROUSELL y COL 1992) según el tipo de señales recibidas por las aferencias, el PO está asociado a la corteza somatosensitiva (S1 y S11), a la corteza auditiva y a la corteza silviana (JONES y BURTON 1976).

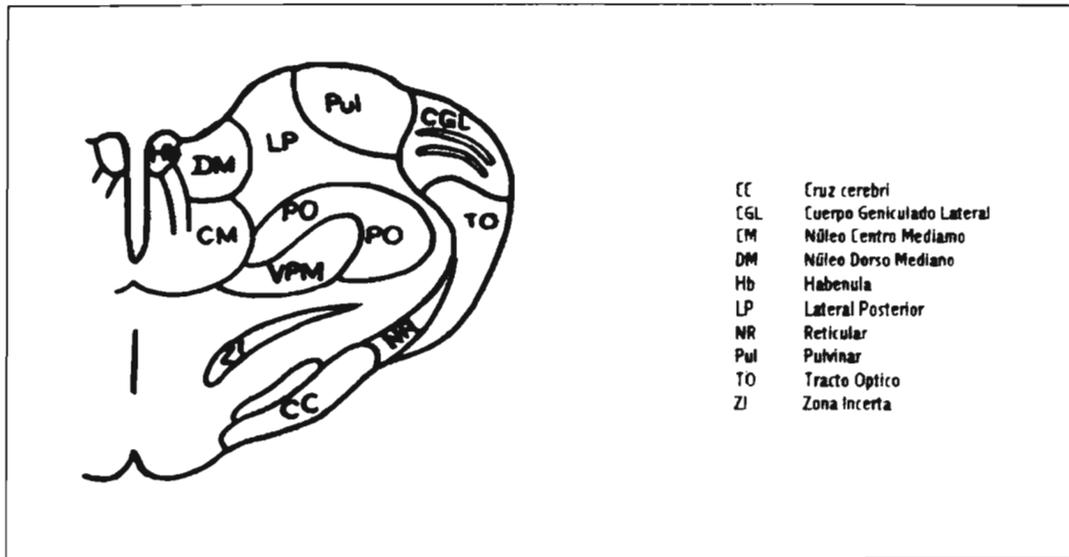


Figura 17. Situación de un Grupo Nuclear Posterior (PO) (De Jones, 1985)

EL NUCLEO SUBMEDIO (SM) está situado debajo de la lámina medular interna, en contacto de el Vmp (adelante) y de el Vmb (atras), en el hombre ocupa una posición más ventral que en las otras especies en razón de la expansión ventral de el CM-PF debajo del cuál está situado; pertenece clásicamente a los núcleos mediales del tálamo (Núcleos intralaminares y núcleos de la línea media) según Jones debe estar individualizado por estar asociado a la parte basal de el núcleo ventral mediano. (HIRAI y JONES 1989a).

- Su parte ventral (SMV) pertenece al sistema olfativo, recibe aferencias de las proyecciones de la corteza preperifórmica (área SI) y de la parte medial de la amígdala (aferentadas por las fibras olfativas secundarias) y se proyecta a la corteza orbitofrontal, a nivel de la área 13 que juega muy probablemente un rol esencial para la discriminación olfativa (Takagi, 1986).

- La conexión de su parte dorsal (SMd) con las vías sensitivas recientemente identificadas tienen el problema de su rol funcional en el sentido de las vías del dolor (CRAIG 1987).

I.- El SMd recibe señales de origen espinal y trigeminal. Su localización de las neuronas espinales que se proyectan sobre el SMd varía con las especies en la rata se trata de las neuronas situadas en las láminas VI-VII de la sustancia gris, sin embargo en el gato y en el simio se trata de neuronas exclusivamente situadas en la lámina I y en la cuál la mayoría responde específicamente a los estímulos nocivos. Las neuronas sensitivas trigeminales que se proyectan sobre el SMd pertenecen a la pars caudalis de el núcleo espinal y la mayoría responden a los estímulos nocivos algunas veces de modo específico.

II.- En el SMd la mayoría de las neuronas no responden más que a los estímulos nocivos (DOSTROVSKY y GUILBAUD 1986). Los contactos sinápticos con las aferencias espinales y trigeminales han sido estudiadas en la rata (MA y COL 1988), así como en el gato (BLOMQUIST y COL 1992), son bastante comparables a las fibras espinotalámicas en el complejo VB o en núcleos central lateral.

III.- El SMd se proyecta sobre las capas medianas de la corteza orbitaria ventrolateral, una región que en el gato está interconectado con la corteza somestésica; así como con la corteza adyacente (esta última recibe netamente aferencias que vienen del DM y de la Amígdala). Por el otro lado en la rata como en el gato esa región cortical responde a los estímulos nocivos (BODKONJA y MILITIE 1991, SNOW y COL 1991). La unión de estos hechos anatómicos demandan ser confirmados en el primate, se puede pensar que el SMd juega un rol en los aspectos afectivos y emocionales de la sensación dolorosa.

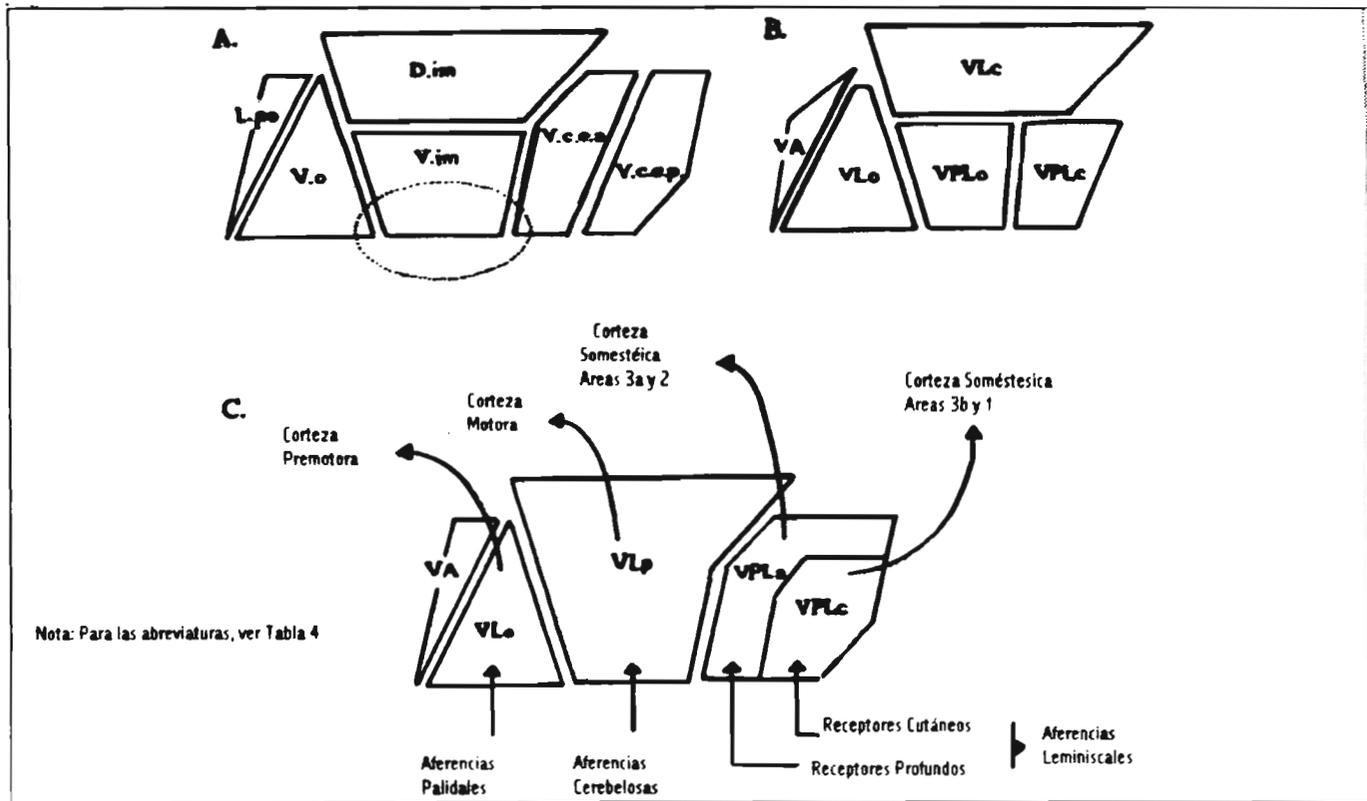


Figura 18. Las correlaciones entre las diferentes nomenclaturas de los Núcleos Ventrales. a) En el hombre según Hassler b) En el mono según Olszewski c) En Mono y Hombre según Jones

2.3.4 NUCLEOS INTRALAMINARES

LOS NUCLEOS INTRALAMINARES son grupos celulares más o menos bien individualizados incluidos en la lámina medular interna (fig 19). El núcleo centromediano (LM) es el más voluminoso y el mejor definido: está situado en el tercio caudal del tálamo entre el núcleo dorsomediano (arriba) y el núcleo Ventral Posterior (abajo).

El núcleo parafascicular (Pf) está situado adelante de el CM con el cual está más o menos fusionado en su parte caudal.

Los núcleos central lateral, central mediano y paracentral son más rostrales, sus células son más voluminosas y frecuentemente multipolares que las del complejo CM-Pf. Sobre todo el marcaje inmunohistoquímico muestra que los núcleos rostrales contienen la mayoría de las células que contienen la calbindina, repartidas de modo bastante difuso, donde se distinguen algunas islotes celulares marcados por la parvalbumina, el complejo CM-Pf no contiene células marcadas por la parvalbumina (JONES y HENDRY 1989).

Las conexiones de los núcleos intralaminares se hacen con numerosas estructuras. Esa difusión junto a la ausencia aparente de una organización precisa han conducido a la noción de núcleos talámicos "no específicos" que no tienen a cargo la regulación de una región cortical cerebral bien delimitada mas bien un control global de la actividad de la corteza cerebral. Los estudios recientes de trazo axonal permiten pensar que esa noción clásica debe ser revisada; en efecto los núcleos intralaminares se integran probablemente en una serie de circuitos bien organizados entre corteza, tálamo y estriado (BENTIVOGLIO y COL 1988, GROENEWEGEN y COL 1990).

Las aferencias de los núcleos intralaminares son variadas:

- Las más numerosas vienen de las formación reticular bulbar y mesencefálica y de grupos celulares monoaminérgicos.

- Las fibras espinotalámicas aferentan todos los núcleos intralaminares sin embargo las terminaciones más numerosas están situadas en el núcleo central lateral a nivel de su parte parvocelular. Estas proyecciones poseen dos características que las distinguen fundamentalmente de las proyecciones espinotalámicas sobre el complejo ventrobasal.

I.- En las neuronas de origen la mayoría no está situada en el cuerno dorsal espinal, se encuentran en el cuerno ventral, a nivel de las láminas VI-VIII (WILLIS y COL 1979; GIESLER y COL 1981); responden a estímulos nocivos de modo específico o no, y sus campos receptores son amplios, complejos y naturalmente bilaterales (GIESLER y COL 1981).

II.- Las terminaciones espinotalámicas se distribuyen en los núcleos intralaminares sin organización somatotópica.

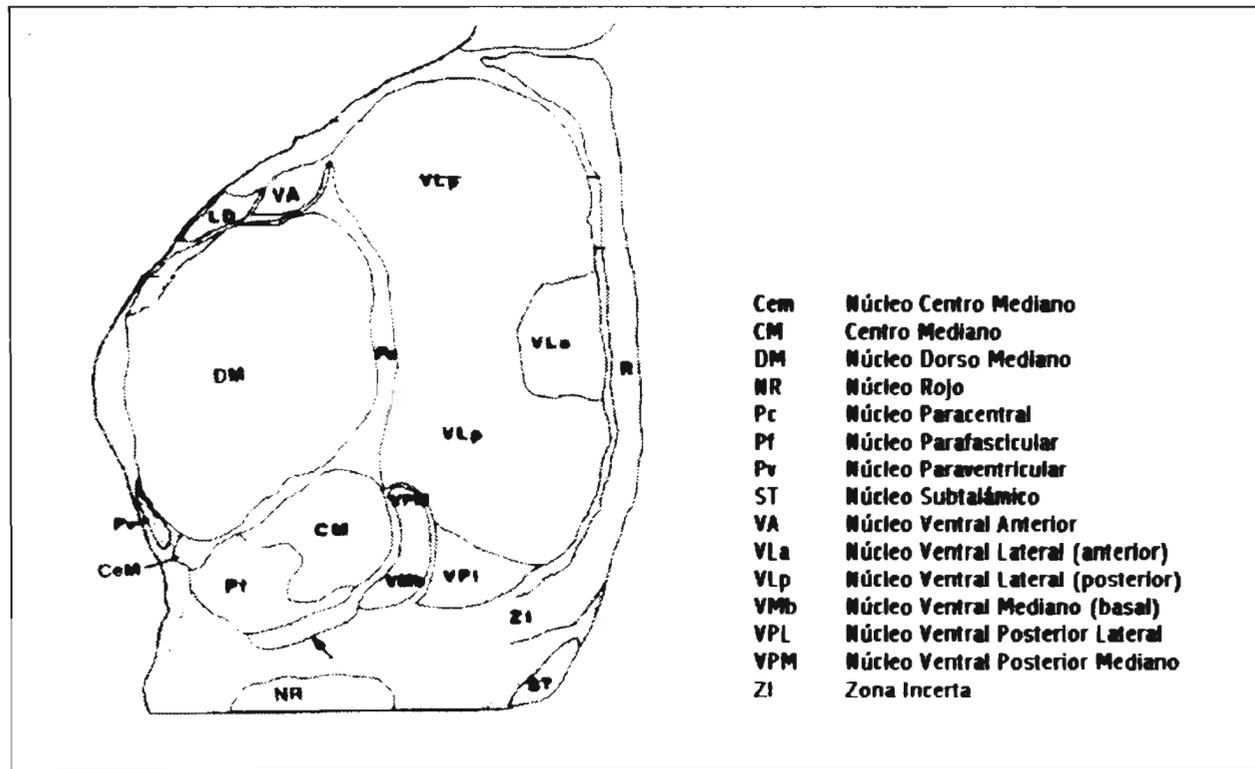


Figura 19. Los Núcleos intralaminares del tálamo en el hombre (Según Hirai y Jones, 1989)

- Otras aferencias de origen subcortical vienen de los núcleos cerebelosos profundos, del globo pálido interno. Las primeras se distribuyen sobre todo a el núcleo parafascicular y a la parte magnocelular del núcleo central lateral, las segundas son de colaterales de las proyecciones palidales sobre el VA y el VL, terminan principalmente en el Centro Mediano.

Los núcleos intralaminares están conectados de modo recíproco a numerosas regiones de la corteza cerebral; claro es que esas asociaciones son bastantes difusas, sin embargo existe una cierta sistematización; el CM está preferencialmente asociado a la corteza motora, el núcleo central lateral y el núcleo parafascicular a la corteza premotora, el núcleo paracentral, central mediano a la corteza límbica y prefrontal. (JONES y LEAVIT; MACCHI y COL 1984; ROYCE y COL 1989).

Las proyecciones talamocorticales terminan en la capa VI y accesoriamente en la capa I; las proyecciones corticotálamicas recíprocas nacen de la capa V.

Las aferencias más importantes de los núcleos intralaminares están destinadas al estriatum y al tronco cerebral.

- Las proyecciones sobre el estriatum son topográficamente organizadas (PARENT y COL 1983; BECKSTEAD 1984); y esa organización es bastante precisa como lo muestran los resultados recientes de Sadikot y Col 1990.

I.- Después de la inyección de un trazador anterogrado en el CM se observa un marcaje masivo de el putamen donde los campos terminales se disponen en bandas paralelas en su cara dorsolateral; existe igualmente un marcaje mucho menos importante y más difuso en el borde dorsolateral del núcleo caudado.

II.- Después de la inyección de un trazador en el PF dorsal se observan "parches" marcados en el núcleo caudado ventromediano; inyección en el PF ventral es seguido de un marcaje en el estriatum ventral (núcleo acumbens).

El campo striatal de el CM corresponde a la corteza sensoriomotora, mientras que el campo striatal de el PF corresponde a la corteza asociativa y la límbica. En otras palabras las regiones corticales y las regiones de los núcleos intralaminares que están recíprocamente conectadas envían proyecciones convergentes sobre una misma región striatal. Se debe señalar también que las neuronas intralaminares que se proyectan sobre el estriatum envían colaterales a la corteza.

- Las proyecciones sobre el tronco cerebral asocian principalmente la formación reticular y la SGPA. En resumen los núcleos intralaminares constituyen sin duda alguna un relevo mayor de la formación reticular activatris; sin embargo en situación "en paralelo" sobre los circuitos motores extrapiramidales (cerebelo y estriatopalidades) les permite también controlar su funcionamiento.

NUCLEO RETICULAR

El núcleo reticular forma una fina envoltura celular alrededor de las caras lateral, anterodorsal y anteroventral del tálamo dorsal. Está constituido de neuronas GABAÉRGICAS con diferentes características a las interneuronas del núcleo del tálamo dorsal.

- En el plan morfológico se trata de células ovoides o fusiformes, de gran tamaño, cuyo soma y las dendritas son alargadas dando el aspecto laminar (OHARA y LIBERMAN 1985; YEN y COL 1985).

- En el plan neurobioquímico, contienen la parvalbumina y son marcadas por la CAT-301 contienen diferentes neuropeptidos variables de una especie a la otra.

- En el plan funcional, su soma y sus dendritas son contactadas por terminaciones gabaérgicas que son colaterales de axones o dendritas presinápticas de neuronas vecinas y que aseguran sin duda la sincronización de la actividad de las neuronas reticulares (DESCHENES y COL 1985; MULLE y COL 1986 1986), por otro lado las neuronas reticulares tienen la particularidad de ser inhibidas por la acetil colina, inhibición transmitida por receptores muscarínicos de tipo M2 y debido a una hiperpolarización membranar (MC CORMICK y PRINCE 1986; PINAULT y DESCHENES 1992).

Las aferencias de el núcleo reticular vienen la mayoría de la corteza cerebral y de el tálamo dorsal; otras proyecciones salen de la formación reticular de el tronco cerebral, de colaterales de axones talamoestriales o de axones palidotálamicos (CORNWALL y COL 1990).

La totalidad de las aferencias del núcleo reticular son destinadas a el tálamo dorsal.

El núcleo reticular se diferencia de otros núcleos talámicos por su ausencia de proyecciones directas sobre la corteza cerebral o el striatum. Es importante señalar que el núcleo reticular se proyecta sobre la casi totalidad de los núcleos del tálamo dorsal; sin embargo ciertos núcleos, tales como los núcleos anteriores son desprovistos de aferencias reticulares. Las conexiones de el núcleo reticular con la corteza cerebral y el tálamo dorsal se establecen en una doble organización, topográfica y laminar (JONES 1985).

I.- Las fibras talamocorticales nacen de un núcleo talámico dado y determinado a una área cortical dada abandonando sobre su trayecto colaterales que terminan en una región dada del núcleo reticular. Las fibras corticotálamicas recíprocas envían igualmente colaterales a esa región del núcleo reticular. En fin esta última reenvía una inervación inhibitoria (Gabaérgica) a el núcleo talámico que lo aferenta. (HARRIS 1987, SHUSAKO y COL 1989).

En otros términos sobre cada región del núcleo reticular convergen las aferencias que vienen de una subdivisión talámica y de su área cortical asociada y el núcleo reticular ejerce un retrocontrol inhibitorio sobre la actividad talámica (fig 20).

II.- El núcleo reticular puede así ser dividido en sectores visual, auditivo, somatosensitivo, motor y límbico respectivamente aferentados por el área cortical correspondiente.

Por el otro lado en cada sector de el núcleo reticular las células son en la mayoría de modalidad específica; mas algunas son polimodales netamente a nivel de los límites entre dos sectores adyacentes.

III.- Los diferentes sectores del núcleo reticular son el centro de representaciones topográficas, que se ha demostrado a nivel visual (MONTIERO y COL 1977), somatosensitivo (CRABTREE 1992), auditivo (CONLEY y COL 1991), motor (CIRCIATA y COL 1990) Límbico (CORNWALL y COL 1990). Las representaciones pueden ser complejas, una misma área cortical puede ser representada en dos zonas de el núcleo reticular y dos áreas corticales pueden inversamente ser representadas en una misma zona del núcleo reticular.

IV.- En fin las proyecciones de el núcleo reticular sobre el tálamo dorsal son organizadas a partir de esas representaciones (CRABTREE y KILLACKY 1989; HERTING y COL 1991).

- LA ORGANIZACION topográfica de las conexiones del núcleo reticular con la corteza cerebral y el tálamo dorsal han conducido a una revisión conceptual en cuanto a su rol funcional. En efecto por mucho tiempo se consideró al núcleo reticular como la "extremidad rostral de la formación reticular" conectada de modo difuso y no específico al tálamo dorsal y a la corteza cerebral. El correlato funcional de tal concepción fué que los cortes topográficos dados en el tálamo por sus aferencias de origen periférico (retina, coclea, piel, etc.) y después transferidos a la corteza cerebral eran perdidos a nivel del núcleo reticular; así se pensaba que el núcleo reticular no podía asegurar las funciones de integración global dentro de una misma modalidad o entre diferentes modalidades.

En particular es un hecho que el núcleo reticular es el que marca la actividad talámica (y también la actividad cortical) en el curso del ciclo sueño vigilia (STERIADE y DESCHENES 1984; MC CORMICK 1992).

Esa función largamente documentada por los estudios electrofisiológicos, no podría ser rechazada, sin embargo la existencia de representaciones topográficas dentro del núcleo

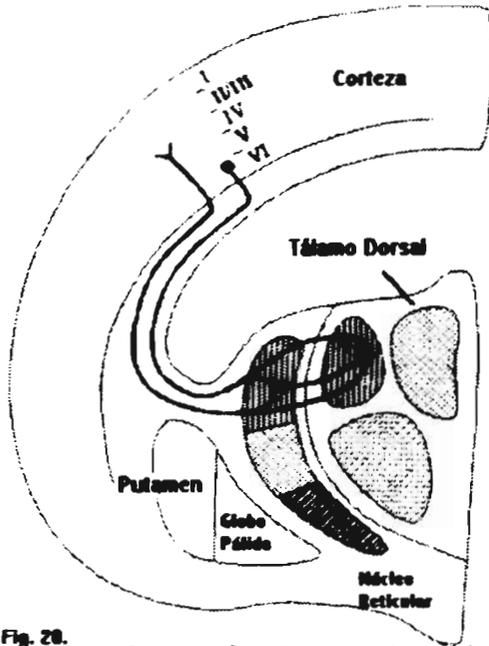


Fig. 28.
 Representación esquemática de las conexiones del núcleo reticular del tálamo con la corteza cerebral y el tálamo dorsal.
 (Según Mitrofanis y Gullery, 1953)

- El núcleo reticular recibe numerosas aferencias bajo la forma de colaterales de axones talamo - corticales y cortico-talámicos.
- Los colaterales de un sistema particular terminan dentro de un sector dado del núcleo reticular.
- Sobre el esquema sólo están representados 3 núcleos talámicos y sus zonas de proyección dentro del núcleo reticular.

reticular debe ser considerado en otras funciones más específicas, por ejemplo autores tales como Mitofranis y Guillery (1993) hacen al núcleo reticular un mediador de la atención selectiva, capaz de intensificar específicamente un sistema de señales talamocorticales como lo había ya sugerido Crick (1984).

2.3.5 NEUROBIOQUÍMICA DE LAS CONEXIONES TALÁMICAS

El tálamo es ricamente inervado por los sistemas ascendentes difusos; recibe en efecto las proyecciones noradrenergicas desde el núcleo ceruleus, las proyecciones serotoninergicas desde el núcleo dorsal y medio del Raphe, las proyecciones histaminérgicas desde el hipotálamo y las proyecciones colinérgicas desde el tronco cerebral y el procencéfalo basal. Estas últimas son las más numerosas y su función en el control de la actividad talamocortical justifica que sean precisas. (STERIADE y BUZSAKI 1990).

I.- LAS NEURONAS COLINÉRGICAS que se proyectan al tálamo pertenecen principalmente a los núcleos parabraquial y tegmental laterodorsal del mesencéfalo caudal, las otras proyecciones nacen en el núcleo de la bandaleta diagonal y en el núcleo basal Meynert.

II.- Todos los núcleos talámicos reciben una inervación colinérgica desde los núcleos del tronco cerebral, para los núcleos de relevo específicos motores (VA y VL), sensitivos (Complejo VB) visual (CGL) y auditivos (CGM), así como para el núcleo reticular, las aferencias colinérgicas representan 85-95% de las proyecciones que salen de la formación reticular. En contraste para los núcleos de relevo menos específicos (núcleo DM, núcleos anteriores) y para los núcleos intralaminares las aferencias colinérgicas representan el 10-30% de las aferencias reticulares.

III.- Solo algunos núcleos talámicos reciben una inervación colinérgica desde el procencéfalo basal. Los núcleos anteriores, el núcleo Dorso Mediano y sobre todo el núcleo reticular; las proyecciones colinérgicas a el núcleo reticular representan solamente el 20%, el 80% restante son de naturaleza Gabaérgica.

Los neurotransmisores de las neuronas de relevo no se han identificado, sin embargo se ha establecido que las interneuronas y las neuronas del núcleo reticular son de naturaleza Gabaérgica (JONES 1985).

Recientemente HUNT y COL (1991) han llevado a cabo un estudio densitométrico de neuronas gabaérgicas de los principales núcleos talámicos del simio Macaco utilizando un anticuerpo monoclonal y midiendo no solamente el número de células marcadas por unidad de superficie examinada, sino también su número por unidad de volumen tisular.

Este segundo modo de hacerlo permitió en efecto tomar en cuenta el hecho que las células GABAérgicas son menos voluminosas que las neuronas de relevo. Parece en efecto (tabla 5) que la población celular GABAérgica de los núcleos intralaminares no es más que discretamente menos importante que los núcleos relevo y pues que los mecanismos inhibitorios GABAérgicos juegan un rol también importante en los dos tipos de núcleos.

Los neurotransmisores clásicos de las aferencias talámicas no son del todo bien conocidas pero existen argumentos sólidos para decir que los Ácidos Amino excitatorios aseguran la transmisión corticotalámica y que el GABA está presente en las proyecciones palidotalámicas (JONES 1987).

En contraste los hechos concernientes a los neuropeptidos son mas numerosos, donde gracias al marcaje por anticuerpos específicos se han estudiado, la distribución intratálámica de la inmunoreactividad para la Substancia P (SP), la colicistoquinina (CCK), el neuropeptido y (NPY) y la Somatostatina (SRIF) en el simio (Molinari y Col 1987) y para las taquininas y la proencefalina A1 el precursor de la encefalina, en el hombre (HIRAI y JONES 1989).

Sus resultados pueden ser reunidos en el modo siguiente, (tabla 6).

I.- La distribución de la inmunoreactividad para la encefalina y de las taquininas se identifica en el hombre, por el otro lado la distribución de la inmunoreactividad es comparable en el simio y en el hombre, a excepción hecha de ausencia de inmunoreactividad del núcleo submedio en el simio.

II.- En las dos especies no se ha puesto en evidencia los cuerpos celulares inmunoreactivos para los diferentes peptidos estudiados y solo el núcleo reticular contiene células inmunoreactivas para la somatostatina. Sin embargo existen probablemente diferencias interespecies muy importantes, así como una relación en la existencia en los núcleos intralaminares del gato de neuronas que contienen SP, la encefalina, la CCK, (SUGIMOTO y COL 1984; WHELE y COL 1985; COWEL y COL 1986).

III.- Las fibras aferentadas que contienen los neuropeptidos estudiados abordan al tálamo por 3 trayectos diferentes.

- El primer grupo de fibras (que salen del Hipotálamo, de la Amígdala o del Área Preóptica) vienen del Hipotálamo periventricular y penetran en el tálamo por su cara anterior.

- Un segundo grupo de fibras menos numerosas, aborda el tálamo por el asa peduncular y el asa letincular; entre ellas las fibras que contienen la SP son probablemente proyecciones palidales.

	Porcentaje de células GABAérgicas.	
	por mm ²	por mm ²
Núcleo central mediano	25.4	33.6
Núcleo central lateral	27.9	35.6
Centro Mediano	27.4	33.8
Núcleo parafascicular	28.2	36.8
Núcleo ventral posterior mediano	33.1	41.0
Núcleo ventral lateral (Vlp)	34.3	43.8
Núcleo anteromediano	39.5	47.8
Núcleo dorsomediano		
lateral	40.8	48.5
mediano	23.9	31.8

Los resultados están expresados en porcentajes por unidad de superficie (mm²) de corte de tejido de 10µm de espesor examinada e por unidad de volumen de tejido (mm)

Tabla 5. Porcentaje de neuronas GABAérgicas dentro de los núcleos talámicos de un mono macaco del estudio de Hunt y Cols. (1991).

Péptido	Fibras inmunoreactivas		
	Numerosas	Suficientes	Raras o ausentes
SP Encefalina	<ul style="list-style-type: none"> • N. intralaminares (CeM, CL, Pc) • N. línea media • N. DM • N. Reticular • N. Submedias • N. anteriores • grupo posterior 	<ul style="list-style-type: none"> • VA • VPM, VPLa, VPL • VLA 	<ul style="list-style-type: none"> • Centro Mediano • LD • VLP • CGL
CCK	<ul style="list-style-type: none"> • N. intralaminares (CeM, CL, Pf, Pc) • N. línea media • N. DM • N. Reticular • N. VM (VMp, VMb) • N. AM 	<ul style="list-style-type: none"> VPM VPL 	<ul style="list-style-type: none"> Centro mediano LP
Somatostatina	<ul style="list-style-type: none"> • N. intralaminares • N. línea media • N. reticular 	<ul style="list-style-type: none"> VM (VMp, VMb) 	<ul style="list-style-type: none"> VA VL VPL, VPM
Neuropéptido Y	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo posterior • N. DM • N. VM (VMb) • Pulvinar 	<ul style="list-style-type: none"> N. Reticular N. intralaminares N. Línea mediana 	<ul style="list-style-type: none"> VA VL

Tabla 6. Distribución de las fibras inmunoreactivas para la SP, la encefalina (en el mono y en el hombre), la CCK, la somatostatina y la NPY (en el hombre) (Según Molinari y Cols., 1987; Hirai y Jones, 1989).

- El tercer grupo de fibras el más importante; salen del tronco cerebral (locus ceruleus, núcleo del raphe, región parabraquial, complejo nuclear trigeminal núcleos de las columnas dorsales) y de la médula; llegan al tegmento mesencefálico lateral, atraviesan la región subtalámica para penetrar en la parte ventral de la lámina medular interna, la CCK no ha sido observada en esa vía y los hechos obtenidos en la rata permiten pensar, que está localizada en las proyecciones de los núcleos de las columnas dorsales.

IV.- El análisis de la distribución de fibras peptidérgicas (tabla 6) parece ser que se distribuyen según dos modelos. Uno es en un modo difuso y concierne a los núcleos intralaminares, los núcleos vecinos, y el núcleo reticular.

A excepción del núcleo centromediano. El otro es un modo focal, específico tal como la inervación de el VPM por fibras que contienen SP que salen del núcleo sensitivo del V y la inervación del VPL y del VPM por las fibras que contienen la CCK que son sin duda de fibras lemniscales.

V.- Por regla general los núcleos que contienen las fibras inmunoreactivas para la SP (y de fibras encefalinergicas) y las que no la tienen son respectivamente fuerte o debilmente macados por la acetil colinesterasa.

2.3.6 ORGANIZACION SINAPTICA DEL TALAMO DORSAL (JONES 1985; OHARA y COL 1985).

Las neuronas talamocorticales son conectadas por fibras pretalámicas, fibras corticotalámicas, axones de neuronas reticulares y de interneuronas, dendritas presinápticas de interneuronas.

Las terminaciones de las fibras corticotalámicas son las más numerosas (80% aproximadamente) son de pequeño tamaño y contienen numerosas vesículas redondas, crean contactos sinápticos asimétricos con las dendritas distales de las neuronas de relevo.

Las terminaciones axonales de interneuronas y de neuronas reticulares representan aproximadamente el 10% de las aferencias de las neuronas de relevo, contienen vesículas aplanadas y pleomorficas y crean contactos sinápticos simétricos difusos, con los cuerpos celulares de las dendritas proximales y de las dendritas distales de las neuronas de relevo. Terminaciones de fibras pretalámicas representan menos del 10% de las aferencias de neuronas talamocorticales, son de gran tamaño, contienen numerosas vesículas redondas y se distinguen de los otros dos tipos por la presencia de numerosas mitocondrias, crean contactos sinápticos asimétricos con los cuerpos celulares, las dendritas primarias y las espinas dendríticas de las neuronas de relevo, cuyos contactos proximales permiten una transmisión fiel de la información aferente.

Muy frecuentemente las sinapsis entre las terminaciones pretalámicas y las neuronas de relevo están aisladas del resto del neuropilo por una cápsula glial más o menos espesa constituida de prolongaciones astrocitarias (glomerulos sinápticos).

Esta arquitectura permite aislar las sinapsis y quizás asegurar una segregación de señales de orígenes diferentes (Por ejemplo en el VPL está aferentado por diversos fascículos de origen espinal).

Por otro lado los "Glomerulos sinápticos" contienen prolongaciones neuronales de otros tipos, formando arreglos sinápticos más o menos complejos en forma de "triada" donde la terminación pretalámica contacta simultáneamente dendritas de una neurona de relevo y un elemento dendrítico de una interneurona presináptica con relación a una neurona de relevo (fig.21). Los elementos dendríticos presinápticos son apéndices esféricos situados sobre las dendritas distales de las interneuronas, las cuales son unidos para un proceso fino; son así relativamente aisladas eléctricamente del resto de las interneuronas; por el otro lado; de hecho su pequeño tamaño, su elevada resistencia hace que aumente la eficacia de sus señales aferentadas para liberar los neurotransmisores. Un punto muy importante es que solo las neuronas pretalámicas, se integran en las triadas, las terminaciones corticotalámicas contactan las interneuronas afuera de los glomerulos. En fin las interneuronas se contactan entre si por sinapsis axosomáticas, axodendríticas y dendrodendríticas.

LAS NEURONAS DE RELEVO son sometidas a tres tipos de control inhibitorio ejercido por las interneuronas y neuronas reticulares (fig 21).

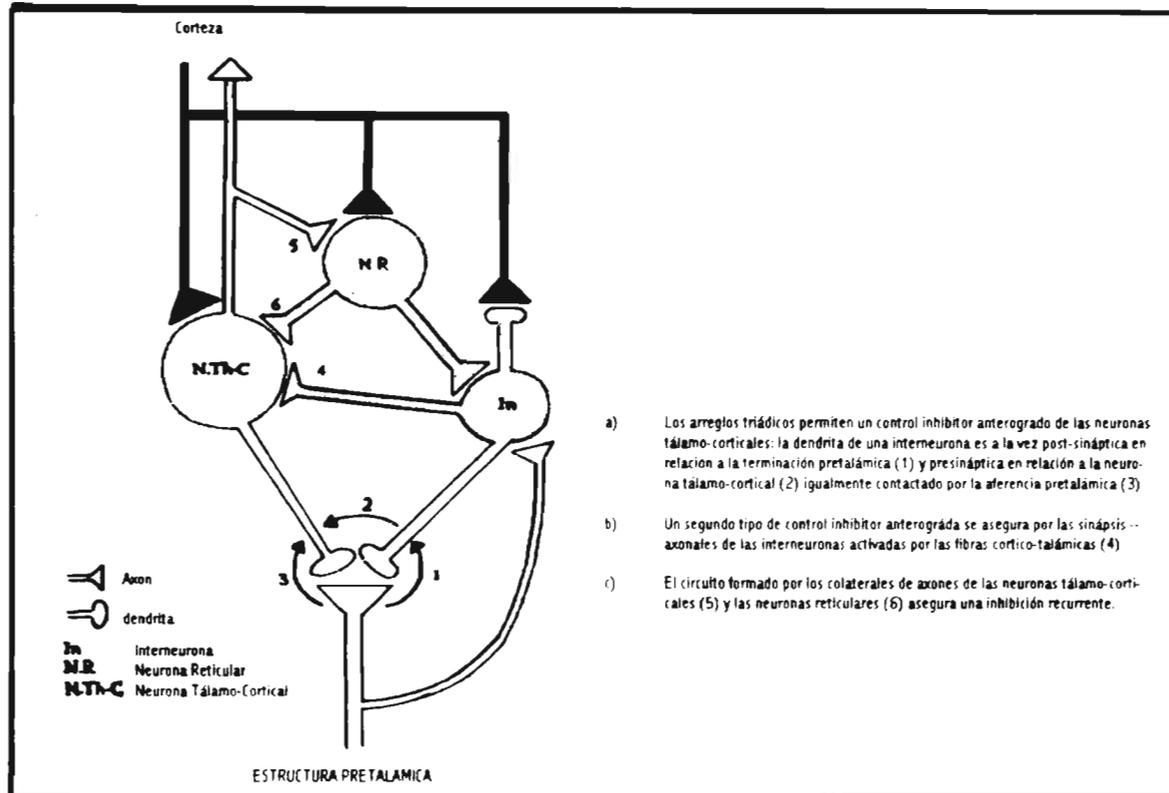
I.- El primero es un control anterogrado pasando por las dendritas presinápticas contactadas por las terminaciones pretalámicas.

II.- El segundo por los axones de las interneuronas activadas por las terminaciones corticotalámicas; quizá igualmente de un control anterogrado, sin embargo mucho menos intenso que el precedente ya que la señal de origen cortical debe inducir el potencial de membrana de el soma de la interneurona a el umbral de descarga a fin de generar un potencial de acción transmitido por el axon.

III.- La tercera es una inhibición recurrente iniciada por los contactos entre colaterales de axon de las neuronas de relevo y neuronas reticulares.

ACTIVACION DE LAS NEURONAS DE RELEVO

Las neuronas de relevo de el talamo dorsal reciben dos tipos de aferencias excitatorias, las proyecciones corticotalámicas y las fibras pretalámicas, los estudios inmunohistoquímicos han demostrado que los primeros contienen glutamato y/o aspartato.



- Los arreglos triádicos permiten un control inhibitorio anterogrado de las neuronas tálamo-corticales: la dendrita de una interneurona es a la vez post-sináptica en relación a la terminación pretalámica (1) y presináptica en relación a la neurona tálamo-cortical (2) igualmente contactado por la aferencia pretalámica (3)
- Un segundo tipo de control inhibitorio anterogrado se asegura por las sinápsis axonales de las interneuronas activadas por las fibras cortico-talámicas (4)
- El circuito formado por los colaterales de axones de las neuronas tálamo-corticales (5) y las neuronas reticulares (6) asegura una inhibición recurrente.

Figura 21. Organización sináptica de los núcleos del tálamo dorsal (Según Crunelli y Leresche, 1991)

Es probable que lo mismo para los segundos, es el mismo caso para las aferencias somatosensitivas que llegan al VPL en la rata, como lo mostró Salt y Col (EATON y SALT 1987, 1990, 1995; SALT y EATON 1989).

I.- Los receptores neuronales del VPL a los estímulos mecánicos cutáneos son antagonizados por la aplicación inotrópica de antagonistas NO-NMDA O NMDA.

II.- En la transmisión de señales no nocivas de hecho intervienen los receptores NO-NMDA Y NMDA; estos últimos no intervienen más que de modo retardado a los estímulos prolongados.

III.- La transmisión de señales nocivas es esencialmente asegurado por los receptores NMDA.

IV.- Los agonistas NMDA Y NO-NMDA tienen los mismos efectos sobre todo las neuronas del VPL, nociceptivos o no Nociceptivos, inducen un tren regular de potenciales de acción. Esto es muy particular puesto que en otras regiones cerebrales (corteza, Hipocampo, Striatum) sólo los agonistas NO NMDA inducen ese tipo de respuesta neuronal. Los agonistas NMDA inducen una actividad en accesos asociado a las variaciones rítmicas del potencial de membrana. Es muy posible que esa singularidad de las neuronas de revelo talámicas sea funcionalmente muy importante puesto que una respuesta en accesos alteraría la fidelidad de la transmisión de la información talámica. Resta saber si la transmisión pretalámica de otras modalidades y la transmisión corticotalámica presentan la misma particularidad.

En los últimos años se ha observado que los ganglios basales intervienen en la percepción del dolor junto con las estructuras mencionadas. Los ganglios basales consisten de un número de núcleos dentro del cerebro que están idealmente situados para permitir la integración sensorimotora nociceptiva. Esto se ha demostrado neurofisiológicamente, neuroanatómicamente y neuroquirúrgicamente. Las neuronas de los ganglios basales responden a estímulos nociceptivos y no nociceptivos de la piel (BERNARD 1992, CHUDLER 1993); esta información sensorial puede ser usada para seleccionar o modificar el movimiento en respuestas a demandas ambientales particulares. El significado funcional de la integración sensorimotora nociceptiva en los ganglios basales falta entenderla (CHUDLER 1995).

En la figura 22 se observa la representación esquemática del complejo pretectal donde el núcleo pretectal anterior (APTn) y sus conexiones son importantes en las funciones somatosensoriales y motoras (RESS H. 1993).

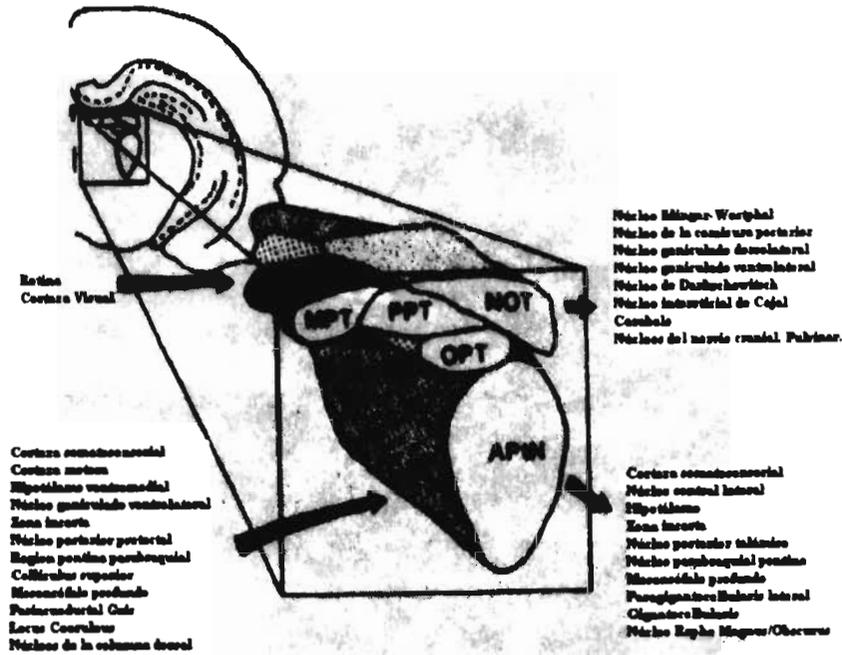


Fig. 22. Representación diagramática del complejo pretectal reconstruida a partir de secciones en serie del cerebro de la rata. Las conexiones aferentes y eferentes son representadas por las flechas. Las conexiones visuales están predominantemente hacia y desde los núcleos que se encuentran ubicados dentro de las partes dorsales del complejo pretectal, particularmente hacia el NOT, OPT y MPT. Las conexiones somatosensoriales están hacia el APIN.

Abreviaturas.

APIN: Núcleo pretectal anterior; MPT: núcleo pretectal medio; NOT: núcleo del tracto óptico; OPT: núcleo pretectal olivario; PPT: núcleo pretectal posterior.

(Tomado de H. Rass y M.H.T. Roberts, 1987)

Hay varias razones para creer que el efecto antinociceptivo de la estimulación del núcleo anterior (APLN) y la sustancia gris periacueductal (PAG) son dos sistemas distintos anatómicamente y fisiológicamente.

La estimulación de la PAG o del núcleo rafe magno deprimen las respuestas a estímulos cutáneos intensos de las neuronas del asta dorsal superficial y profunda (GEBHERI y COL 1983b; GRAY y COL 1984).

La parte dorsal del complejo pretectal, particularmente el núcleo del tracto óptico (NO1), el núcleo pretectal medial (MPT), el núcleo pretectal olivar (OPT) y el núcleo pretectal posterior (PPT) se relacionan con la vía visual mientras que el APLN, se relaciona con el dolor ya que inhibe a las células profundas del asta dorsal (REES H. 1987). Las lesiones medulares ventromediales reducen la efectividad de la estimulación de PAG, pero no tienen efecto en la respuesta de la estimulación del APTN (REES H. 1993).

MELZACK y CASEY 1968, dividieron la experiencia dolorosa en 3 dimensiones distintas pero interrelacionadas: la discriminación sensorial, afectivo-emocional y cognocitiva.

- La discriminación sensorial envuelve la intensidad, duración, calidad y localización de un estímulo nociceptivo.

- La dimensión afectivo-emocional se observa respuestas aversivas, emocionales y autónomas, así como la forma o manera de reducir el dolor.

- La dimensión cognocitiva ejerce un poderoso control sobre las dimensiones afectivo-emocional y discriminación sensorial, o sea a través del mecanismo de atención, aprendizaje y memoria asigna la importancia del evento nocivo.

Así la sensación y la percepción son dos etapas normales del proceso de las diferentes modalidades sensoriales, durante la sensación los estímulos ambientales son detectados, mientras que en la percepción son analizados, reconocidos y comprendidos; ver vs. observar; oír vs. escuchar; sentir vs. palpar son las diferencias entre sensación y percepción en las modalidades sensorial, visual, auditiva y somatosensorial. La atención selectiva es un filtro funcional localizado entre la sensación y la percepción a través de una asa retículo-talamo-cortical, el cual bloquea los estímulos irrelevantes para producir respuestas sensoriales mnésicas y motoras (MELZACK 1968, HASSLER 1970, VELASCO 1973, 1975, 1979, 1980, 1982, 1984a, b, JONES 1974, 1982, STERIADE 1990, TSUBOKAWA 1991, CHUDLER 1993).

El análisis de la integración de la experiencia dolorosa parece fundamental establecer precisamente la región anatómica donde los estímulos dolorosos son filtrados o discriminados. En el futuro esto permitirá desarrollar procedimientos médicos y quirúrgicos para un mejor control de la sensación y percepción del dolor.

En 1965 MELZACK, propuso la teoría de la compuerta en el asta dorsal de la médula espinal, en 1968 refirió mecanismos de compuertas diencefálicas y telencefálicas en el control del dolor a través de la atención, aprendizaje y memoria. El Dr. F. Velasco y M. Velasco (1973, 1975b, 1980, 1984a, b) apoyaban estas teorías, así como Hasleer 1970, Canavero 1993 y Chudler 1993; sin embargo en la actualidad existen controversias para aceptar estas teorías sobre todo por los avances de la neurobioquímica y en la sinaptología compleja de la transmisión nociceptiva.

En la actualidad la teoría de Cervero 1991, sobre el dolor es la más aceptada, en donde une la teoría de la especificidad y de la temporalidad hablando de 3 fases, en donde afirma que probablemente la fase I, donde intervienen vías específicas y habla del dolor breve exacto preciso, es donde aparentemente la teoría de la compuerta se puede aceptar. Por lo que en este trabajo se da pauta a que efectivamente la teoría de la compuerta es el inicio de la transmisión dolorosa en la asta dorsal de la médula espinal, a través de la capa II donde se realiza la modulación por receptores opioides y competencia de la señal, la señal nociceptiva pasa a la capa I donde se encuentran las neuronas nociceptivas específicas (NS) de aquí la señal asciende por vías específicas (Neoespinotalámico) al tálamo donde probablemente llega al VPL y aquí por modulación de sustancias algésicas tal vez las encefalinas pasa a un núcleo específico, que como se verá a lo largo del trabajo corresponde a unas coordenadas que están próximas al núcleo parafascicular (PF) que correspondería al núcleo submedio descrito por Craig en ratas (1987) y situado por Hirai (1989) en el mono y comparándolo con los núcleos talámicos en el hombre cerca del núcleo parafascicular separándolo de los núcleos intralaminares. De aquí la señal nociceptiva pasa a la corteza somatosensorial, todo esto ocurre en la fase I y en la fase II donde el proceso de inflamación, con la liberación de diferentes neurotransmisores se da el fenómeno de hipersensibilidad neuronal o WIND UP y el proceso de sumación espacial donde la señal se vuelve difusa e imprecisa y si estos fenómenos no se controlan por la presencia o la persistencia de la señal nociceptiva pasa a la fase III o dolor patológico.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Velasco et al (1987, 1993a, 1993b, 1995a) han mostrado que la estimulación eléctrica crónica del Núcleo Talámico Centromediano (CM) disminuye significativamente el número de crisis parciales motoras y tónico clónico generalizadas y la actividad epileptiforme ictal en el EEG de pacientes que sufren de epilepsia intratable. En trabajos posteriores, Velasco et al (1996) mostraron que el área del núcleo CM cuya estimulación produce un efecto antiepilético óptimo se localiza en la porción central del CM (Magno y Parvocelular) en donde la estimulación aguda de baja (6/s) y alta frecuencias (60/s) produjo respuestas electrocorticales reclutantes y aumentantes y desincronización EEG predominantes en la región craneal central y frontal ipsólateral al sitio estimulado. Utilizando intensidades de estimulación umbrales y supraumbrales, estas respuestas electrocorticales no se acompañaron de cambios conductuales y sensoriales evidentes. Por lo contrario, la estimulación supraumbral de alta frecuencia de la porción mesial, caudal inferior del núcleo CM talámico dentro o cerca del núcleo Parafascicular, produjo una desincronización electrocortical generalizada que se acompañó de una respuesta dolorosa intensa, localizada a la cara y hombro o brazo y mano contralaterales al sitio de estimulación. En otro tipo de experimentos Adams (1976) ha reportado que la Naloxona (antagonista opioide) bloquea el efecto analgésico inducido por la estimulación eléctrica aguda

de la sustancia gris adyacente al tracto tegmental central en pacientes con dolor intratable, interpretando estos resultados como el bloqueo del sistema eferente regulador del dolor por acción de la Naloxona sobre receptores endorfinicos mesencefálicos.

4.- OBJETIVO

Contando con un modelo de dolor agudo talámicamente inducido en el hombre, el presente trabajo tiene por objeto investigar si el Fentanil (agonista opioide) y la Naloxona (antagonista opioide) modifican la respuesta dolorosa mencionada a las dosis usualmente empleadas en los procedimientos de Neuroleptoanalgesia convencionales y que en este caso fueron utilizados en la internalización subcutanea definitiva del sistema de estimulación.

5.- HIPOTESIS

Asumiendo que esta respuesta este mediada por sustancias algesicas esperamos encontrar que el Fentanil disminuya mientras que la Naloxona aumente la intensidad de la respuesta dolorosa. En este caso, estaremos en posición de afirmar que los compuestos opioides modifican la sensación y percepción del dolor a un nivel talámico y no solamente a nivel de la compuerta del asta posterior de la médula espinal (Melzack 1965).

6.- I M P O R T A N C I A

El conocimiento de la anatomía, fisiología y farmacología de los mecanismos diencefálicos del dolor abre la posibilidad teórica de una compuerta superior a la respuesta dolorosa y proporciona una visión práctica en la posibilidad de nuevos procedimientos quirúrgicos lesionales y neuroaumentativos para el tratamiento del dolor.

7.- M E T O D O S

Este trabajo se realizó en 4 pacientes epilépticos, 3 hombres (KCM 1,7,8) y una mujer (KCM 9), con edades entre los 19 a 25 años, y que padecían de varias crisis generalizadas intractables del Síndrome de Lennox-Gastaut Idiopático Tardío (Velasco M. y Col 1995b).

En estos pacientes, se implantaron electrodos bilaterales dentro de la región del Núcleo Centromediano (CM) como parte de un procedimiento Neuroaumentativo para el control de sus crisis (Velasco y Col 1993a, b). Los electrodos consistieron en alambres de platino iridio de 4 contactos cada uno (tamaño 1 mm, separación 2 mm e impedancia 5-10 KOHMS), insertados en el cerebro a través de un trépano coronal y orientados radiológicamente hacia la comisura posterior y a la región del núcleo CM de acuerdo al Sistema de Reducción Proporcional de Velasco et al (1972, 1975a) basado en las dimensiones individuales de la longitud de la línea entre

la comisura anterior y posterior (AC-PC).

La estimulación talámica consistió en trenes de pulsos rectangulares (Lilly) bifásicos de 10 s. de duración, donde los pulsos individuales tuvieron una frecuencia de 60/seg., una duración de 1.0 mseg y una amplitud de 5 a 35 v (400 a 2500 uA).

La estimulación fué aplicada en etapas crecientes de 5 V para determinar el umbral doloroso y el dolor máximo tolerado. La caracterización de esta respuesta dolorosa talámica incluyó: El umbral doloroso y el dolor máximo tolerado usando una escala de 1 a 10 (EVA) donde los pacientes reportaron su apreciación subjetiva del dolor, así como por la presencia de gesticulación facial y contracción de los músculos correspondientes al área dolorosa corporal durante la estimulación talámica.

Además, se determinaron sistemáticamente los cambios en las frecuencias del EEG (de la región parieto-occipital), EKG (de la región precordial) y respiratoria (de un transductor de torax) y en el tono de EMG (de los músculos del cuello evaluado por planimetría) (Luján y Col 1987).

Se administró un agonista (Fentanil 5.0 ug / Kg) y un antagonista opioide (Naloxona 3.5 ug / Kg) para inducir y regular un estado de neuroleptoanalgesia como parte inicial de un procedimiento anestésico general, para la internalización del sistema de estimulación. El Fentanil, la Naloxona y la solución Salina isotónica (por propositos comparativos) se

administraron intravenosamente a través de un cateter central, siguiendo un procedimiento simple ciego y tres paradigmas farmacológicos diferentes con 4 condiciones consecutivas cada uno (Velasco y Col 1984a, b).

PARADIGMA 1: Línea de base inicial (BL1), primera inyección de Salina (S1), segunda inyección de Salina (S2) y Línea de base final (BL2).

PARADIGMA 2: BL1, primera inyección del fentanil (F1), segunda inyección de naloxona (N2) y BL2, y

PARADIGMA 3: BL1, primera inyección de Naloxona (N1), segunda inyección de fentanil (F2) y BL2.

El paradigma 1 fué realizado un día antes y los paradigmas 2 y 3 el día de la cirugía. Los experimentos comenzaron a las 9:00 horas AM y terminaron a las 12 horas AM., transcurriendo de 5 a 10 min. entre la administración de los compuestos y las pruebas que determinaron los cambios en la intensidad de la respuesta dolorosa.

El análisis estadístico de los datos incluyó: El valor absoluto (promedio \pm error standar del promedio) de las frecuencias EEG, EKG y respiratoria (n/10 s.) y del tono muscular EMG (mg/10 s.) que ocurrieron en épocas de 10 seg. en un intervalo comprendido entre 3 épocas antes y 10 épocas después de la estimulación talámica, en cada una de las condiciones farmacológicas: BL1 (n=12), S1, S2, F1, F2 y N1, N2 (n=4 cada una) y BL2 (n=12).

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

79

Los cambios que se observaron después de la estimulación talámica en el mismo paciente y en la misma sesión de estimulación fué calculada por pruebas t dependientes; mientras que los cambios en diferentes pacientes y diferentes sesiones de estimulación fué calculado por pruebas t independientes.

* Este proyecto fué autorizado por el Comité Etico, Médico y Quirúrgico del Hospital General de México y por el Departamento de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social. Los pacientes fueron informados y firmaron el consentimiento por escrito de acuerdo a las regulaciones establecidas para este tipo de estudio en sujetos humanos.

B.- RESULTADOS

B.1. CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA DOLOROSA.

Bajo las condiciones basales inicial y final (BL1 y BL2) la estimulación aguda de alta frecuencia de la porción mesial, caudal e inferior de la región del núcleo talámico centromediano (CM) dentro o cerca del Núcleo Parafascicular (coordenadas, AP=P7 a 11/10, H=0 a -1/10 y lateral = 6.5 a 10.0 /10 de la longitud de la línea AC/PC) produjo una respuesta dolorosa tipo calambre intenso, punzante y localizada en la cara y hombro (estimulación medial) o en el brazo y mano (estimulación lateral) contralaterales al sitio estimulado. (Figura 23)

Esta respuesta fué acompañada por una gesticulación facial y flexión de los músculos correspondientes a las áreas corporales dolorosas. Tanto las respuestas subjetivas como las objetivas se observaron sólo durante el periodo de estimulación.

El promedio umbral de estimulación de tales respuestas en diferentes pacientes varió dentro de un rango corto de 28 a 30 V (2100 a 2300 uA). Con el incremento progresivo de la intensidad de estimulación, esta respuesta se presentó sin síntomas previos en 2 pacientes (KCM 1-9), en quienes los contactos de los electrodos se encontraron localizados medialmente y próximos a la Región Pretectal Anterior. En otros 2 pacientes (KCM 7-8) esta respuesta fué precedida por

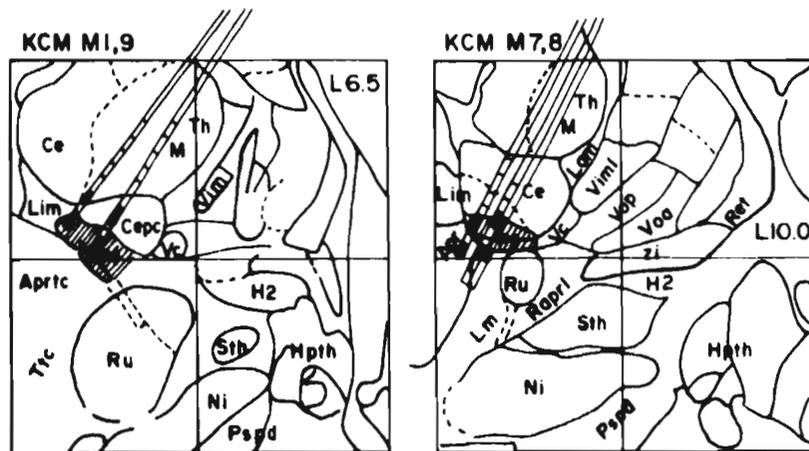


Fig. 23 Localización radiológica de la zona talámica algogénica.

Posición de los electrodos de contactos múltiples en relación a secciones parasagitales L6.5 y 10.0 del Atlas Anatómico de Schaltenbrand y Bailey indicando el sitio preciso de la estimulación talámica que produjo una respuesta dolorosa (contactos en negro) en los pacientes KCM 1, 7, 8 y 9. El área sombreada indica la localización del núcleo talámico parafascicular en la porción mesial, caudal e inferior del CM.

Abreviaciones: Th=Talamo, Ce y Ccpc=Núcleo Centromediano porción magno y parvocelular, núcleos talámicos, Pf=Parafascicular, Lm=Núcleo limitans porta, y Apt y Aprtc=Región preteccal anterior.

Otros núcleos talámicos: Vc y Viml=Ventroposterolateral, Vop= y Voa=Ventrolateral y Rt=Reticularis. Otras estructuras mesencefálicas y subtalámicas: Ttc=Tracto tegmentalis centralis, Ru=Núcleo Rojo, Lm=Lemisco Medial, Rapri=Radiaciones prelemniscas, Sth=Núcleo subtalámico, Zi=Zona incierta, H2=Campo de forel, Pspd=Pedúnculo cerebral y Hpth=Hipotalamo.

parestias en la región cutánea correspondiente cuando los contactos se encontraron localizados lateralmente próximos al Núcleo Talámico Ventro caudal parvocelular (Vcpc). Se encontró un rango corto de la intensidad de estimulación entre el umbral doloroso (2100 a 2300 uA) y el dolor máximo tolerado (2400-2500 uA). Esta respuesta siempre se acompañó de una desincronización EEG generalizada y un bloqueo completo de la actividad epileptiforme en el EEG, así como de taquicardia, polipnea y un incremento del tono muscular EMG, los cuales se presentaron durante y después de la estimulación (Fig 24 BL1). En ocasiones, también se acompañó de midriasis, sudoración, palidez, vocalización o grito y de un incremento de la presión arterial de 110/80 a 140/100. La evaluación cuantitativa de esta respuesta dolorosa mostró un incremento significativo ($P=0.001$ a $P=0.007$) de las frecuencias EEG, EKG, respiratoria y del tono muscular EMG en un periodo comprendido desde una época antes hasta una época después de la estimulación talámica. Estos parámetros mostraron una recuperación progresiva variable, regresando a la condición inicial de 70 a 100 seg después de la estimulación talámica (Fig 25 Área sombreada).

No se encontraron diferencias significativas en los parámetros subjetivos, objetivos, EEG, vegetativos y somáticos de la respuesta dolorosa entre las condiciones de la línea de base inicial (BL1) y final (BL2). (Figura 26 BL1, BL2).

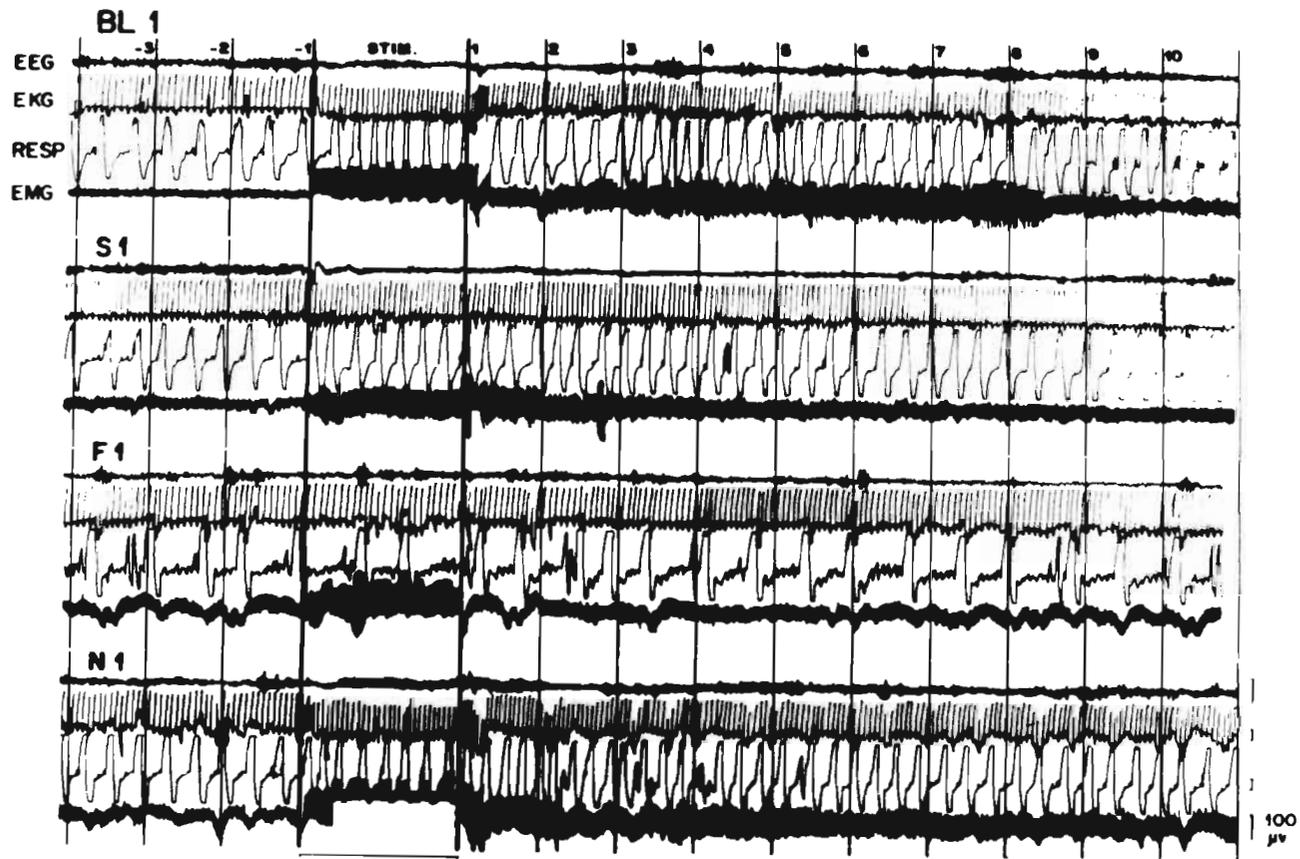


Figure 24.

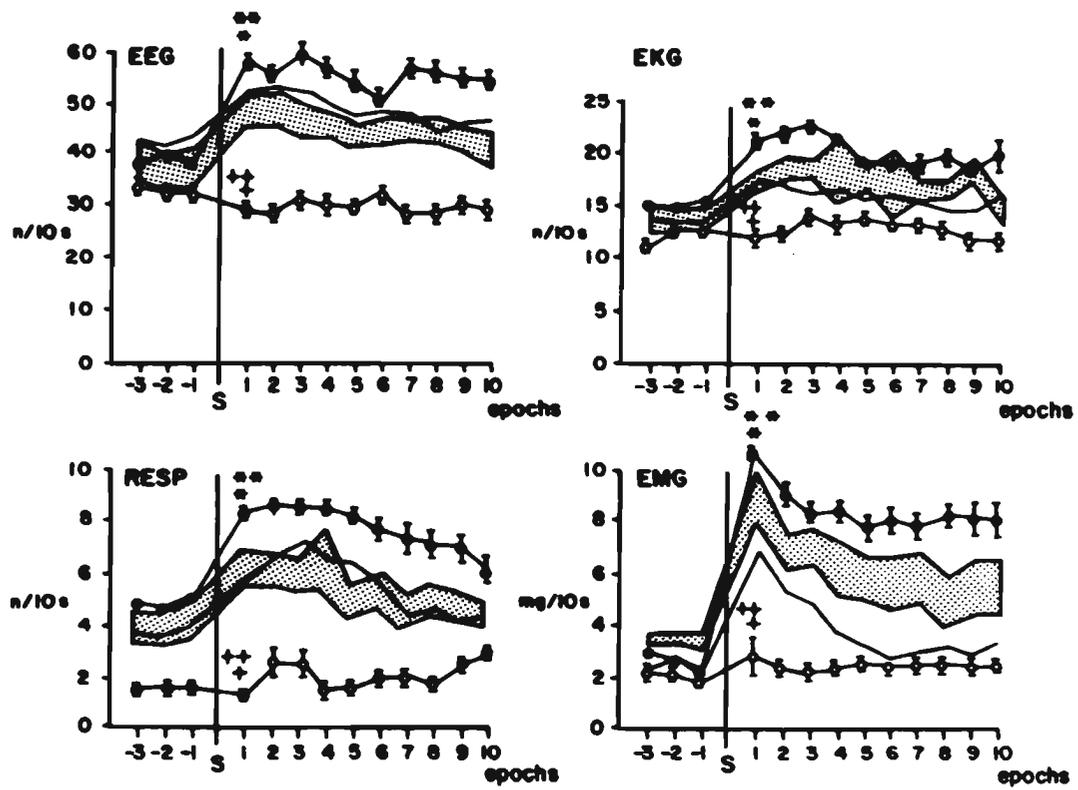


Figura 23.

Fig. 24 Cambios en el EEG, EKG, Respiración y EMG producidos por la estimulación talámica.

Registro de 3 épocas antes (-3 a -1) durante y 10 épocas después de la estimulación (1 a 10 épocas) del EEG (de la región parieto-occipital izquierda), EKG (de la región precordial), movimiento respiratorio (de un transductor del torax) y EMG (de los musculos del cuello) durante la estimulación talámica del paciente KCM 8 bajo las siguientes condiciones: Línea de base inicial (BL1), Salina inicial (S1), Fentanil inicial (F1) y Naloxona inicial (N1).
Abcisas: Epocas=10 seg c/u.

Se observa un evidente incremento en las frecuencias EEG, EKG y respiratoria y EMG del tono muscular durante y después de la estimulación talámica bajo las condiciones de BL1 y S1. Los incrementos de estos parámetros durante y después de la estimulación talámica fueron más pronunciados bajo la condición de N1 que aquellos durante la condición de BL1 y S1 mientras que bajo la condición de F1 estos incrementos fueron abolidos.

Fig. 25 Cambios cuantitativos.

Antes (-3 A -1) y después (1 a 10 épocas) de la estimulación talámica (s) en las frecuencias EEG, EKG y Respiratoria (n/10s) y el EMG del tono muscular (mg/10 s) en el grupo de pacientes bajo las condiciones BL1 + BL2 (n=24) (área sombreada), S1 + S2 (n=8) (puntos), F1 + F2 (n=8) (círculos abiertos) y N1 + N2 (n=8) (círculos negros, Epocas=10 s c/u.

* Incremento significativo en las frecuencias EEG (p=0.007), EKG (p=0.006) y Respiratoria (p=0.007) y EMG (p=0.001) entre época antes (-1) y una época después (1) de la estimulación talámica, bajo las condiciones BL1 + 2, S1 + 2 y N1 + 2.

+ Sin cambios significativos entre época antes y una época después de la estimulación talámica bajo la condición F1 + F2.

++ Las frecuencias EEG, EKG y Respiratoria y el tono muscular EMG bajo la condición F1 + F2 significativamente menor (<0.006) que bajo las condiciones BL1 + BL2, S1 + S2 y N1 + N2.

** Las frecuencias EEG, EKG, y Respiratoria y el tono muscular EMG bajo las condiciones N1 + N2 significativamente mayores (p=0.001) que bajo las condiciones BL1 + BL2, S1 + S2 y F1 + F2.

8.2 EFECTOS DE LOS OPIOIDES AGONISTAS Y ANTAGONISTAS.

Bajo las condiciones de Fentanil inicial (F1) y tardía (F2) la respuesta dolorosa talámica fué completamente bloqueada o evidentemente atenuada. Los pacientes no respondieron a las preguntas que evaluaban la intensidad del dolor.

Aparentemente no entendían tales preguntas, mientras que otras órdenes motoras fueron ejecutadas apropiadamente. Por lo tanto, no fué posible determinar el umbral doloroso y el dolor máximo tolerado bajo condiciones de F1 y F2. Tampoco hubo gesticulación facial evidente ni flexión de los músculos correspondientes. Además las frecuencias EEG, EKG, respiratoria y el tono muscular EMG no mostraron cambios significativos en el periodo comprendido entre una época antes y una época después de la estimulación talámica. Este incremento fué significativamente menor ($P=0.001$) que el observado bajo las condiciones de la línea de base (BL1, BL2) y Salina (S1 y S2) (Fig 24 F1 y Fig 25 círculos abiertos).

Contrastando con estos datos, bajo condiciones de Naloxona inicial (N1) y final (N2) la respuesta dolorosa talámica se incrementó. La evaluación subjetiva de la respuesta al umbral doloroso aumentó de 8 a 10 unidades subjetivas y la gesticulación y contracción de los músculos correspondientes también se incrementó. Además, los incrementos en las frecuencias EEG, EKG y respiratoria y el tono muscular EMG producidos por la estimulación talámica fueron significativamente mayores ($P= 0.01$) que los observados bajo

condiciones basales (BL1, BL2) y Salinas (S1, S2) (Fig 24 N1 y Fig.25 puntos). No se encontraron cambios sistematicos en la presión arterial bajo los diferentes paradigmas farmacológicos. Tampoco se encontraron diferencias significativas en los signos clinicos objetivos y subjetivos ni en los incrementos EEG, EKG, respiración ni el tono muscular entre la linea basal (BL1, BL2) y la Salina (S1, S2), ni entre las condiciones inicial vs. final, con la excepción de la Naloxona, donde la inicial (N1) fué más pronunciada que la final (N2). (Figura 26 N1, N2).

9.- D I S C U S I O N

La interpretación de estos resultados adolece de un número de limitaciones inherentes a este tipo de estudios en humanos: Los resultados se refieren a un número limitado de pacientes en los cuales solamente se estimularon los contactos de la región CM izquierda. El efecto de las drogas fué evaluada solamente sobre niveles de estimulación umbral para el dolor (28-30v=2100-2300 uA). Solamente se utilizó una dosis de los compuestos opioides (Fentanil=5.0 y Naloxona=3.5 ug/kg). Los sujetos sufrían de crisis epilépticas generalizadas intratables y dos de los cuales se encontraban bajo un régimen medicamentoso de impregnación (Valproato 1000 mg y Fenitoina 100 mg/dia). Por lo tanto, los resultados obtenidos en estos pacientes epilépticos sin dolor espontáneo podría ser diferente a los de otros estudios realizados en pacientes con

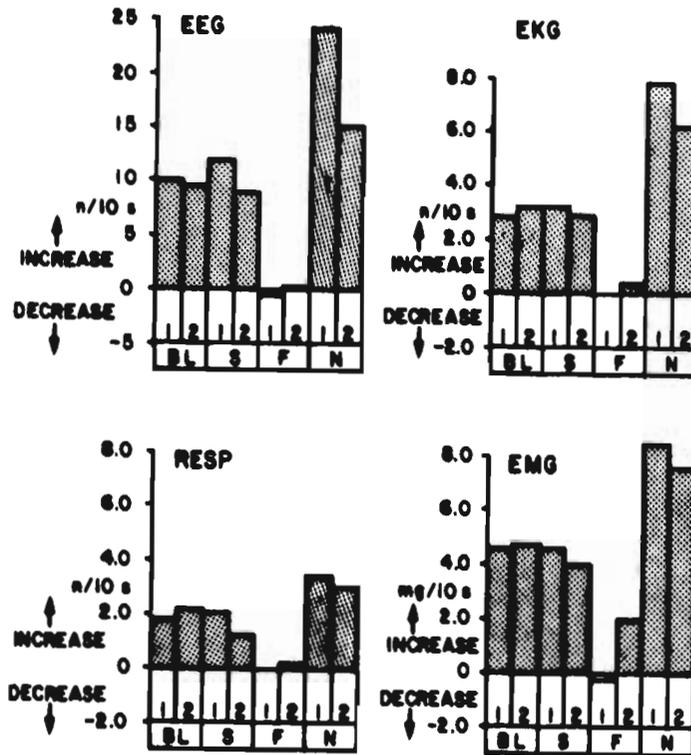


Fig. 26 Diferencias entre las pruebas farmacológicas inicial y tardía.

Se observa un incremento en el promedio de las frecuencias de el EEG, EKG y Respiratoria (n/10s) y el tono muscular EMG (mg/10s) entre una época antes y una época después de la estimulación talámica bajo las siguientes condiciones BL1 vs. BL2, S1 vs. S2, F1 vs. F2 y N1 vs. N2.

Épocas de 10 s c/u.

Observe que el incremento del promedio es similar bajo las condiciones BL1 y BL2, S1 y S2, F1 y F2 mientras que fué durante N1 mayor que durante N2.

dolor intratable o con enfermedad de Parkinson, con o sin dolor espontáneo y bajo diferentes regímenes medicamentosos.

9.1 CARACTERIZACION DE LA RESPUESTA DOLOROSA

Numerosas investigaciones en la literatura estan de acuerdo en que la estimulación eléctrica de la parte posterior y basal del tálamo produce dolor. Estas investigaciones sin embargo, proporcionan diferentes resultados respecto al sitio preciso de estimulación talámica, a la intensidad de la estimulación umbral para producir dolor y a la calidad de la respuesta dolorosa en pacientes con o sin dolor espontáneo.

Por ejemplo, Hassler y Riechert (1959) estimularon la porción parvocelular del núcleo ventrocaudal talámico (Vcpc) localizado en la porción posterior e inferior del complejo ventro postero lateral y ventro postero medial (VPL-VPM) en pacientes sometidos a talamotomías para el tratamiento del dolor. En ellos, la estimulación del Vcpc provocó un dolor tipo calambre y tipo quemante, diferente de las parestesias provocados por la estimulación de otras porciones del complejo VLP - VPM. Halliday y Logue (1972) provocaron sensaciones de dolor punzante o quemante (diferente a las parestesias) por la estimulación a baja intensidad (100-300 uA) de una pequeña área en la parte más baja del núcleo VPL-VPM en pacientes con enfermedad de Parkinson. Tasker y Organ (1972), Tasker et al (1972,1977) y Emmer y Tasker (1975), encontraron que la

estimulación de la porción más posterior del complejo Ventró caudal produjo una sensación de calor o frío y algunas veces dolor quemante localizado, aunque no exclusivamente, en el lado contralateral del cuerpo y con una organización somatotópica vertical. Este homúnculo vertical fué diferente a otro localizado más anteriormente dentro del núcleo Ventró caudal (Vc) con una organización horizontal, y cuya estimulación produjo sensaciones estrictamente contralaterales tales como hormigueo, vibración y toque eléctrico.

Recientemente, Lenz et al (1988,1993) estimularon el núcleo Ventral caudal (Vc) con microelectrodos en pacientes con dolor por deaferentación periférica y central y en pacientes parkinsonianos sin dolor espontáneo.

Encontraron que la estimulación de las porciones central y posteroinferior del núcleo Vc consistentemente produjo una sensación térmica dolorosa en pacientes con dolor central. Por el contrario, la estimulación de la misma región del Vc produjo parestesias y sensaciones térmicas (pero no dolorosas) en pacientes controles con parkinsonismo sin dolor espontáneo. Sin embargo, en pacientes con dolor periférico, la presencia de dolor o de sensación térmica dependió de la región corporal donde se localizaba el dolor espontáneo. Es decir el dolor estuvo presente cuando la sensación provocada talámicamente se distribuía en una región corporal que coincidía con la del dolor espontáneo, en cambio otras sensaciones térmicas pero no dolorosas se producían cuando los regiones corporales de dolor espontáneo o provocado no coincidían.

En el presente trabajo se encontró que la estimulación de alta frecuencia (60/s) y alta intensidad (2100-2300 uA) de un área crítica del CM localizada dentro o cerca del núcleo talámico parafascicular produjo una respuesta tipo calambre, intensa, punzante y localizada en la cara y hombro (estimulación medial) o brazo y mano (estimulación lateral) contralaterales al sitio de estimulación en pacientes con epilepsia intratable y sin dolor espontáneo. Esta respuesta dolorosa fué acompañada por una gesticulación facial y contracción de los músculos del área dolorosa correspondiente durante la estimulación y a un incremento consistente de las frecuencias EEG, EKG y respiratoria y del tono muscular EMG durante y 70-100 seg. después de la estimulación.

El hecho de que la respuesta dolorosa es producida por la estimulación talámica en pacientes sin dolor espontáneo indica que estos resultados se relacionan con la activación más que con la modulación de las neuronas talámicas del dolor. El hecho de que estas respuestas son producidas sólo por la estimulación de una pequeña área dentro de la región del CM y la cuál corresponde al núcleo parafascicular y no a otra porción magno o parvocelular del CM usando los mismos parámetros de estimulación, sugiere que los núcleos CM y parafascicular participan en diferentes funciones cerebrales relacionados con la conciencia y atención selectiva del dolor (CM) y con la percepción cualitativa de la sensación dolorosa propiamente dicha (parafascicular) (Velasco M. y Col 1996). La estimulación de alta intensidad requerida para producir tal

respuesta dolorosa puede ser interpretada como signo de alto umbral de activación de las neuronas parafasciculares o bien como la activación por conducción de volumen de las neuronas de otras estructuras vecinas particularmente Vc. o núcleo submedio. Los resultados de este trabajo no pueden contestar esta pregunta.

Creemos sin embargo, que esta respuesta dolorosa peculiar es debida a la activación de un conjunto de neuronas de alto umbral del núcleo parafascicular, más que a un efecto sobre las neuronas vecinas al sitio de estimulación. En efecto, se observó que con el incremento de la intensidad de la estimulación, la sensación dolorosa fué precedida de parestesias cuando los electrodos se encontraron lateralmente situados y cercanos al núcleo Vc.

En cambio el dolor apareció abruptamente sin ser precedido de parestesias cuando estimulamos el área parafascicular medial lejana del Vc.

Estos resultados son congruentes con aquellos que muestran que las lesiones talámicas posteriores son efectivas en el tratamiento dolor, solamente si éstas comprometen al núcleo parafascicular (Walker 1974).

9.2 LOS COMPUESTOS OPIOIDES Y LA RESPUESTA DOLOROSA.

Velasco et al (1984a, b) reportaron el efecto del Fentanil (2.5, 5.0 y 10.0 mg/kg) y la Naloxona (1.5 y 3.5 mg/kg) sobre los componentes tempranos y tardios de los potenciales

evocados somáticos (SEP) en 55 pacientes que sufrían patología de oído, nariz y garganta tratados por procedimientos de cirugía menor y en quienes estos compuestos opioides fueron usados para producir y regular un estado de Neuroleptoanalgesia.

Sus resultados muestran que el Fentanil disminuyó mientras que la Naloxona incrementó la amplitud del componente tardío P150, sin afectar la del componente temprano P20 de los SEP.

Concomitantemente, el Fentanil aumentó y la Naloxona disminuyó el umbral espacial somático (prueba de discriminación de dos puntos) pero no afectó la evaluación clínica del dolor (prueba punta - toque). Asumiendo que los componentes SEP tempranos son mediados por un Sistema Lemniscal relacionado con la sensación mientras que los SEP tardíos son mediados por un sistema Reticulo-Tálamo-Cortical extralemniscal relacionado a la atención y cognición somáticas (Schaltenbrand 1959, Velasco y Col 1973, 1975b, 1980) estos datos sugirieron que los compuestos opioides ejercen su efecto bloqueando o facilitando a los receptores endorfinicos del Sistema Extralemniscal más que a los del Sistema Lemniscal que participan en el Proceso Sensorial Somático.

En el presente trabajo, el hecho que el Fentanil disminuye y la Naloxona aumenta la respuesta dolorosa producida por la estimulación eléctrica del núcleo parafascicular o de otros núcleos talámicos contiguos, aparentemente saltando a todos los mecanismos regulatorios y periféricos del dolor,

sugiere que estos compuestos inhiben o activan directamente a los receptores opioides talámicos. Por otra parte, los resultados presentes no pueden dilucidar si este efecto talámico de los compuestos opioides es independiente o relacionado a su efecto bien conocido sobre el sistema eferente de los impulsos del dolor a nivel de la compuerta de la médula espinal (Melzack 1965).

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Adams J.E., Naloxone reversal analgesia produced by brain stimulation in the human. *Pain*, 1976; 2:161-166.
- 2.- Apkarian A.V., Hodge C.J., The primate spinothalamic pathways: III. Thalamic terminations of the dorsolateral and ventral spinothalamic pathways. *J. Comp. Neurol* 1989; 288:493-511.
- 3.- Asanuma H., Thach W.T., Jones E.G. Distribution of cerebellar terminations and their relation to other afferent terminations in the ventral lateral thalamic region of the monkey. *Brain Res Rev* 1983a; 5:237-265.
- 4.- Asanuma H., Tach W.T., Jones E.G. Anatomical evidence for segregated focal grouping of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathways of the monkey. *Brain Res Rev* 1983b; 5:267-297.
- 5.- Backonja M., Miletic V., Responses of neurons in the rat ventrolateral orbital cortex to phasic and tonic nociceptive stimulation. *Brain Res* 1991; 557:353-355.
- 6.- Beckstead R.M., The thalamostriatal projection in the cat. *J. Comp. Neurol* 1984; 223:313-346.
- 7.- Bennett G.J., Seltzer Z., Lu B.W., Nishikawa N., Dubner R., The cells of origin of the dorsal column postsynaptic projection in the lumbosacral enlargements of cats and monkeys. *Somatosens Res* 1983; 1:131-149.
- 8.- Bentivoglio M., Minciacchi D., Molinari M., Granato A., Spreafico R., Macchi G., The intrinsic and extrinsic organization of the thalamic intralaminar nuclei. In: Bentivoglio M. and Spreafico R. eds. *Cellular Thalamic Mechanisms*. Elsevier, Amsterdam 1988; pp.221.237.
- 9.- Berkley K.J., Budell R.J., Blomqvist A., Bull M., Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res* 1986; 396:199-2225.
- 10.- Berkley K.J., Specific somatic sensory relays in the mammalian diencephalon. *Rev Neurol* 1986; 142:283-290.
- 11.- Bernard J.F., Besson J.M., The spino (trigemino) pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *J. Neurophysiol* 1990; 63:473-490.
- 12.- Bernard J.F., Huang G.F. and Besson J.M., Nucleus Centralis of the amygdala and the globus pallidus ventralis: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes, *J. Neurophysiol*, 1992; 68:551-569.

- 13.- **Besson J.M., Chaouch A.**, Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 67:67-186.
- 14.- **Bishop G.H.**, Neuronal mechanism of cutaneous sense. *Physiol Rev* 1946; 26:77.
- 15.- **Bishop J.W.**, The relation between nerve fibre, size and the sensory modality: phylogenetic implications of the afferent innervation of cortex. *J. Ner Ment Dis* 1959; 128:89.
- 16.- **Blomqvist A., Ericson A.C., Broman J., Craig A.D.**, Electron microscopic identification of laminal I axon terminations in the nucleus submedialis of the cat thalamus. *Brain Res* 1992; 585:425-430.
- 17.- **Brown A.G., Fyffe R.E.W.**, Form and function of dorsal horn neurones with axons ascending the dorsal columns in cat. *J. Physiol* 1981; 300:409-428.
- 18.- **Burstein R., Cliffer K.D., Geisler G.J., Jr.** Cells of origin of the spinothalamic tract in the rat. *J. Comp Neurol* 1990a; 291:329-344.
- 19.- **Burstein R., Cliffer K.D., Geisler G.J., Jr.** Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *J. Neurosci* 1987; 7:4159-4164.
- 20.- **Burton H., Craig A.D., Jr.** Distribution of trigeminothalamic projection cells in cat and monkey. *Brain Res* 1979; 161:515-521.
- 21.- **Burstein R., Wang J., Elde R.P., Geisler G.J., Jr.** Neurons in the sacral parasympathetic nucleus that project to the hypothalamus do not also project through the pelvic nerve a double labeling study combining fluoro-gold and cholera toxin B in the rat. *Brain Res* 1990b; 506:159-165.
- 22.- **Canavero S., Pagni C.A., Castellano G., Bonicalzi V., Bellow M., Duca S. and Podio V.**, The role of cortex in central pain syndromes: preliminary results of a long-term Technetium-99 hexamethylpropyleneamineoxime single photon emission computed tomography study, *Neurosurgery*, 32, 1993; 185-191.
- 23.- **Celio M.R.**, Parvalbumin in most γ -aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science* 1986; 231:995-997.
- 24.- **Cervero F. and Laird J.**, One pain or many pains?. A new look at pain mechanism. 1991; *NIPS* 6:268-273.
- 25.- **Cervero F., Bennet G.J., Headley P.M.**, Processing of sensory information in the superficial dorsal horn of the spinal cord. Plenum Press. New York 1989.

- 26.- Chudler E.H., Dong W.K., The role of the basal Ganglia in nociception and Pain. *Pain* 1995; 60:3-38.
- 27.- Chudler E.H., Sugiyama K. and Dong W.K., Nociceptive responses of neurons in the neostriatum and globus pallidus of the rat, *J. Neurophysiol.*, 1993; 69:1890-1903.
- 28.- Chung J.M., Lee K.H., Surmeier D.J., Sorkin L.S., Kim J., Willis W.D., Response characteristics of neurons in the ventral posterior lateral nucleus of the monkey thalamus. *J. Neurophysiol* 1986; 56:370-390.
- 29.- Circirata F., Angaut P., Serapide M.F., Panto M.R., Functional organization of the direct and indirect projection via the reticularis thalami nuclear complex from the motor cortex to the thalamic nucleus ventralis lateralis. *Exp Brain Res* 1990; 79:325-337.
- 30.- Cliffer K.D., Burstein R., Giesler G.J., Jr. Distribution of spinothalamic, spinohypothalamic and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J. Neurosci* 1991; 11:852-868.
- 31.- Crabtree J.W., The somatotopic organization within the rabbit's thalamic reticular nucleus. *Eur J Neurosci* 1992; 4:1343-1351.
- 32.- Crabtree J.W., Killackey H.P., The topographic organization and axis of projection within the visual sector of the rabbit's thalamic reticular nucleus. *Eur J Neurosci* 1989; 1:94-109.
- 33.- Craig A.D., Burton H., The lateral cervical nucleus in the cat anatomical organization of cervicothalamic neurons. *J. Comp. Neurol* 1979; 185:329-346.
- 34.- Craig A.D., Dostrovsky J.D., Thermoreceptive lamina I trigeminothalamic neurons project to the nucleus submedialis in the cat. *Exp Brain Res* 1991; 85:470-474.
- 35.- Craig A.D., Jr. Medical thalamus and nociception: the nucleus submedialis in: Besson J.M., Guilbaud G., Peschanski M. eds. *Thalamus and Pain*. Elsevier Science Publishers 1987.
- 36.- Crick F., Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:4586-4590.
- 37.- Conley M., Diamond I.T., Organization of the visual sector of the thalamic reticular nucleus in galago. *Eur J Neurosci* 1990; 2:211-226.
- 38.- Conley M., Kupersmith A.C., Diamond I.T., The organization of projections from subdivisions of the auditory cortex and thalamus to the auditory sector of the thalamic reticular nucleus in galago. *Eur J Neurosci* 1991; 3:1089-1103.

- 39.- Cornwall J., Cooper J.D., Phillipson D.I., Projections to the rostral reticular thalamic nucleus in the rat. *Exp. Brain Res* 1990; 80:157-171.
- 40.- Covenas R., Romo R., Cheramy A., Cesselin F., Conrath M., Immunocytochemical study of enkephalin-like cell bodies in the thalamus of the cat. *Brain Res* 1986; 377:355-361.
- 41.- Darwin E. *Zoonomia*. Johnson, London 1974; 14:76-90.
- 42.- Deecke L., Schwarz D.W.F., Fredrickson J.M., Nucleus ventroposterior inferior (VPI) as the vestibular thalamic relay in the Rhesus monkey. I. Field potential investigation. *Exp. Brain Res* 1974; 20:88-100.
- 43.- Deecke L., Schwarz D.W.F., Fredrickson J.M., Vestibular responses in the rhesus monkey ventroposterior thalamus. II. Vestibuloproprioceptive convergence at thalamic neurons. *Exp. Brain Res* 1977; 30:219-232.
- 44.- DeFelipe J., Jones E.G., Parvalbumin immunoreactivity reveals layer IV of monkey cerebral cortex as a mosaic of microzones of thalamic afferent terminations. *Brain Res* 1991; 562:39-47.
- 45.- Descartes R., *De homine figuris et latinitate donatus a florentino Schuyt Lugduni Batavorum*. Ex Officina Hackiana, 1644.
- 46.- De Quidt M.A., Emson P.C., Distribution of neuropeptide Y-like immunoreactivity in the rat central nervous system. II. Immunohistochemical analysis. *Neuroscience* 1986; 18:545-618.
- 47.- Deschênes M., Madariaga-Domich A., Striade M., Dendrodendritic synapses in the cat reticularis thalami nucleus: a structural basis for thalamic spindle synchronization. *Brain Res* 1985; 334:165-168.
- 48.- De Vito J.L., Anderson M.E., An autoradiographic study of efferent connections of the globus pallidus in macaca mulatta. *Exp. Brain Res* 1982; 46:107-117.
- 49.- Dewulf A., *Anatomy of the normal human thalamus topometry and standardized nomenclature*. Elsevier: Amsterdam 1971.
- 50.- Dotrovsky J.O., Guilbaud G., Noxious stimuli excite neurons in the nucleus submedius of the normal and arthritic rat. *Brain Res* 1988; 460:269-280.
- 51.- Dubner R., Bennett G.J., Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Ann Rev Neurosc.* 1983; 6:381-418.
- 52.- Duggan A.W. North R.A. Electrophysiology of opioids. *Pharmacol Rev* 1984; 35:219-281.

53.- Eaton S.A., Salt T.E., Intracellular recording of sensory excitatory postsynaptic potentials (EPSPS) and their antagonism by selective NMDA and non-NMDA receptor antagonists in the ventrobasal thalamus of the anaesthetised rat. *J. Physiol* 1990; 430:50.

54.- Eaton S.A., Salt T.E., N-methyl-D-aspartate antagonist reduce the responses of rat thalamic neurones to noxious stimulation. *J. Physiol* 1987; 394:114.

55.- Erb W.H., Krankheiten der peripherischen Cerebrospinalen Nerven. Quoted from GWA. Luckey. Some recent studies in pain. *Am J. Psychol.* 1895; 7:109.

56.- Emers and Tasker (Eds.), The human somesthetic thalamus. Raven Press, N.Y., 1975.

57.- Fields H.L., Basbaum A.I., Endogenous pain control mechanisms. In: Wall P.D., Melzack R., eds. Textbook of pain. Churchill Livingstone. Edinburgh 1989; 206-217.

58.- Fitzgerald M., The course and termination of primary afferent fibres. In: Wall P.D. Melzack R. eds. Textbook of pain Churchill Livingstone, Edinburgh 1989; 46-62.

59.- Friedean D.P., Jones E.G., Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J. Neurophysiol* 1981; 45:59-85.

60.- Gerhart G.F., Sandkuhler J., Thalhammer J.G. and Zimmermann M., Inhibition of spinal nociceptive information by stimulation in Midbrain of the cat is blocked by lidocaine microinjected in Nucleus raphe magnus and medullary reticular formation. *J. Neurophysiol* 1983b; 50:1446-1459.

61.- Geisler G.J., Yeziarski R.P., Gerhart K.D., Willis W.D., Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons. *J. Neurophysiol* 1981; 46:1285-1308.

62.- Goldman-Rakie P.S., Porrino L.J., The primate mediodorsal (MD) nucleus and its projection to the frontal lobe. *J. Comp Neurol* 1985; 242:535-560.

63.- Goldscheider A., Ueber den Schmerz in physiologischer und klinischer hinsicht. Herschwald, 1899.

64.- Gray B.G. and Dostrovsky J.O., Red nucleus modulation of somatosensory responses of cat spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res* 1984; 311:171-175.

- 65.- Groenewegen H.J., Berendse H.W., Wolters J.G., Lohman A.H.M., The anatomical relationship of the prefrontal cortex with the striatopallidal system, the thalamus and the amygdala; evidence for a parallel organization. Uylings H.B.M., Van Eden C.G., De Bruin J.P.C., Corner M.A., Feenstra M.G.P. Eds. Prog in Brain Res 1990; 85:95-118.
- 66.- Halsey J.E., Wilcox G.L., Involvement of excitatory amino acids and peptides in the spinal mechanisms underlying hyperalgesia. In: Willis W. ed Hyperalgesia and Allodynia. Raven Press 1992; 281-294.
- 67.- Halliday A.M., and Logue V., Painful sensation evoked by electrical stimulation in the thalamus. In: Somjen G.C. (Ed) Neurophysiology studied in man. Excerpta Medica Amsterdam 1972; pp 221-230.
- 68.- Mant C.A., Pang D.Z., Jones E.G., Distribution and density of GABA cells in intralaminar and adjacent nuclei of monkey thalamus. Neurosci 1991; 43:185-196.
- 69.- Harting J.K., Van Lieshout D.P., Feig S., Connectional studies of the primate lateral geniculate nucleus: distribution of axons arising from the thalamic reticular nucleus of Galago crassicaudatus J. Comp Neurol 1991; 310:411-427.
- 70.- Harris R.M., Axon collaterals in the thalamic reticular nucleus from thalamocortical neurons of the rat ventrobasal thalamus. J. Comp Neurol 1987; 258:397-406.
- 71.- Hassler R., Anatomy of the thalamus. In: Schaltenbrand G., Bailey P. eds. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain Thieme Stuttgart 1959; pp. 230-290.
- 72.- Hassler R., Dichotomy of facial pain conduction in the diencephalon. In: Hassler R. and Walker A.E. (eds). Trigeminal Neuralgia. Saunders PA. 1970; pp 123-138.
- 73.- Hassler R. and Riechert P., Klinische und anatomische bei stereotaktischen schmerzoperationen im thalamus. Arch Psychiat 2 Ges Neuro 1959; 200:99-122.
- 74.- Head H., Studies in neurology. Kegan Paul, 1920.
- 75.- Hendry S.H.C., Jones E.G., Mockfield S., McKay R.D.G., Neuronal populations stained with the monoclonal antibody cat-301 in the mammalian cerebral cortex and thalamus. J. Neurosci. 1988; 8:518-542.
- 76.- Hirai T., Jones E.G., A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. Brain Res Rev 1989a; 14:1-34.

- 77.- Hirai T., Jones E.G., Distribution of tachykinin and enkephalin-immunoreactive fibers in the human thalamus. *Brain Res Rev* 1989b; 14:35-52.
- 78.- Hirai T., Schwark H.D., Yen C.T., Honda C.N., Jones E.G., Morphology of physiologically characterized medial lemniscal axons terminating in cat ventral posterior thalamic nucleus. *J. Neurophysiol* 1988; 60:1439-1459.
- 79.- Iggo A., Sensory receptors in the skin of mammals and their sensory functions. *Rev Neurol* 1985; 141:599-613.
- 80.- Jessel T.M., Iversen L.L., Opiate analgesic inhibit substance P release from rat trigeminal nucleus. *Nature Lond* 1977; 268:549-551.
- 81.- Jones E.G., Correlation and revised nomenclature of ventral nuclei in the thalamus of human and monkey. *Stereotact Funct Neurosurg* 1990; 54+55:1-20.
- 82.- Jones E.G., Distribution patterns of individual medial lemniscal axons in the ventrobasal complex of the monkey thalamus. *J. Comp Neurol* 1983; 215: 1-16.
- 83.- Jones E.G., The anatomy of sensory relay functions in the thalamus. *Prog Brain Res* 1991; 87:29-52.
- 84.- Jones E.G., The thalamus. Plenum Press 1985.
- 85.- Jones E.G., Burton H., Areal differences in the laminar distribution of thalamic afferents in cortical fields of the insular, parietal and temporal regions of primates. *J. Comp Neurol* 1976; 168:197-248.
- 86.- Jones E.G., Friedman D.P., Hendry S.H.C., Thalamic basis of place and modality specific columns in monkey somatosensory cortex: a correlative anatomical and physiological study. *J. Neurophysiol* 1982; 48:545-568.
- 87.- Jones E.G., Friedman D.P., Projection pattern of functional components of thalamic ventrobasal complex on monkey somatosensory cortex. *J. Neurophysiol* 1982; 48:521-544.
- 88.- Jones E.G., Hendry S.H.C., Differential calcium binding protein immunoreactivity distinguishes classes of relay neurons in monkey thalamic nuclei. *Europ. J Neurosci* 1989; 1:222-246.
- 89.- Jones E.G., Leavitt R.Y., 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* 1974; 154:349-378.

- 90.- Jones E.G., Schwark H.D., Callahan P.J., Extent of the ipsilateral representation in the ventral posterior medial nucleus of the monkey thalamus. *Exp Brain Res*. 1986; 63:310-320.
- 91.- Keele K.D., *Anatomies of pain*. Charles A. Thomas, Springfield, 1957.
- 92.- Kenshalo D.R., Chudler E.H., Anton F., Dubner R., SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 1988;454:378-382.
- 93.- Kievit J., Kuypers H.G.J.M., Organization of the thalamo-cortical connexions to the frontal lobe in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res* 1977; 29:299-322.
- 94.- Lenz F.A., Seike M., Richardson R.T., Lin Y.C., Baker F.H., Khoja I., Jaeger D.J., Gracely R.H., Thermal and pain sensation evoked by microstimulation in the area of human Ventrocaudal Nucleus. *J. Neurophysiol* 1993; 70:200-212.
- 95.- Lenz F.A., Tasker R.R., Dostrovsky J.O., Kwan H.C., Gorecki J., Hirayama T., Murphy J.I., Abnormal single-unit activity and response to stimulation in the presumed ventrocaudal nucleus of patients with central pain. In: Dubner R., Gebhart G.F., and Bond M.R.(eds) proceedings of the Vth World Congress on pain. Elsevier, Amsterdam 1988; pp.157-164.
- 96.- Levine J.D., Fields H.L., Basbaum A.I., Peptides and the primary afferent nociception. *J. Neurosci* 1993; 13:2273-2286.
- 97.- Light A.R., Perl E.R., Spinal termination of functionally identified primary neurons with slowly conducting myelinated fibers. *J. Comp Neurol* 1979; 186:133-150.
- 98.- Liu X.B., Jones E.G., Huntley G.W., Molinari M., Tachykinin immunoreactivity in terminals of trigeminal afferent fibers in adult and fetal monkey thalamus. *Exp. Brain Res* 1989; 78:479-488.
- 99.- Livingston W.K., *Pain mechanisms* MacMillan, New York, 1943.
- 100.- Luján M., Rodríguez R., Capistrán C., Velasco F., Velasco M., Kindling-like convulsive activities in the isolated ileum of the guinea pig. I. Electrical stimulation. *Exp. Neurol* 1987; 97:249-263.
- 101.- Macchi G., Bentivoglio M., Molinari M., Minciacchi D., The thalamo-caudate versus thalamo-cortical projections as studied in the cat with fluorescent retrograde double labeling. *Exp Brain Res* 1984; 54:225-239.

- 102.- Ma. W., Peschanski M., Besson J.M., The overlap of spinothalamic and dorsal column nuclei projection in the ventrobasal complex of the rat thalamus: a double anterograde labelling study using light microscopic analysis. *J. Comp Neurol* 1986; 245:531-540.
- 103.- Ma. W., Peschanski M., Dhara P.T., Fine structure of the dorsal part of the nucleus submedius of the rat thalamus: an anatomical study with reference to possible pain pathways. *Neurosci* 1988; 26:147-159.
- 104.- Ma. W., Peschanski M., Kalston H.J., The differential synaptic organization of the spinal and lemniscal projections to the ventrobasal complex of the rat thalamus. Evidence for convergence of the two systems upon single thalamic neurons. *Neurosci* 1987; 22:925-934.
- 105.- Ma. W., Dhara P.T., Synaptic glomeruli in the nucleus submedius of the rat thalamus. *Brain Res* 1987; 415:331-336.
- 106.- Maxwell D.J., Réthelyi M., Ultrastructure and synaptic connections of cutaneous afferent fibres in the spinal cord. *TINS* 1987; 10:117-123.
- 107.- McCormick D.A., Huguenard J.R., A model of the electrophysiological properties of thalamocortical relay neurons. *J Neurophysiol* 1992; 68:1384-1400.
- 108.- McCormick D.A., Prince D.A., Acetylcholine induces burst firing in thalamic neurons by activating a potassium conductance. *Nature* 1986; 319:402-405.
- 109.- Mehler W.R., Idea of a new anatomy of the thalamus. *J. Psychiatr* 1971; 8:203-217.
- 110.- Melzack R., and Casey K.L., Sensory, motivational and central control determinants of pain. A new conceptual model. In: D.R. Kenshalo (ed), *The Skin Senses*. CC Thomas, Springfield, 1968; pp. 423-439.
- 111.- Melzack R., and Wall P.D., Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150:971-974.
- 112.- Mitrofanis J., Guillery R.W., New views of the thalamic reticular nucleus in the adult and the developing brain. *TINS* 1993; 16:240-245.
- 113.- Molinari M., Hendry S.H.C., Jones E.G., Distributions of certain neuropeptides in the primate thalamus. *Brain Res* 1987; 426:270-289.
- 114.- Montero V.M., Guillery R.W., Woolsey C.N., Retinotopic organization within the thalamic reticular nucleus demonstrated by a double label autoradiographic technique. *Brain Res* 1977; 138:407-421.

- 115.- Mülle C., Madariaga A., Deschênes M., Morphology and electrophysiological properties of reticularis thalami neurons in cat. *J. Neurosci* 1986; 6:2134-2145.
- 116.- Müller J., Elements of physiology. Taylor 1842.
- 117.- Uhara P.I., Chazal G., Ralston H.J., III. Ultrastructural analysis of GABA-immunoreactive elements in the monkey thalamic ventrobasal complex. *J. Comp Neurol* 1989; 283:541-558.
- 118.- Uhara P.I., Lieberman A., The thalamic reticular nucleus of the adult rat: experimental anatomical studies. *J. Neurocytol* 1985; 14:365-411.
- 119.- Uhara P.I., Ralston H.J., Ralston D.D., The morphology of neurons and synapses in the somatosensory thalamus of the cat and monkey. In: Besson J.M., Guilbaud G., Peschanski M., Eds. *Thalamus and Pain*. Elsevier Science Publishers 1987.
- 120.- Olszewski J., The thalamus of the *Macaca mulatta*. An atlas for use with the stereotaxic instrument. Krager New York 1952.
- 121.- Parent A., De Bellefeuille ., Organization of efferent projections from the internal segment of globulus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res* 1982; 245:201-213.
- 122.- Parent A., Mackey A., De Bellefeuille L., The subcortical affents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double-labelling study. *Neurosci* 1983; 10:1137-1150.
- 123.- Pellicer G.F., El dolor: definición y concepto fundamental. *El dolor*, Silanes, Fascículo 1 1996; pag 1-6.
- 124.- Pinault D., Deschênes M., Muscarinic inhibition of reticular thalamic cells by basal forebrain neurons. *NeuroReport* 1992; 3:1101-1104.
- 125.- Ralston H.J. III., Ralston D.D., The primate dorsal spinothalamic tract: evidence for a specific termination in the posterior nuclei (Po/SG) of the thalamus. *Pain* 1992; 48:107-118.
- 126.- Ralston H.J. III., Local circuitry of the somatosensory thalamus in the processing of sensory information. In: Holstege G. ed *Role of the Forebrain in Sensation and Behavior*. *Prog in Brain Res* 1991; 87:13-28.
- 127.- Ralston H.J., Synaptic organization of spinothalamic tract projection to the thalamus, with special reference to pain. In: Kruger L., Liebeskin J.C. eds *Advances in Pain Research and Teraphy*. Raven Press 1984; 6:183-195.

- 128.- Rausell E., Bae C.S., Vinuela A., Huntley G.W., Jones E.G., Calbindin and Parvalbumin cells in monkey VPL thalamic nucleus: distribution laminar, cortical projections and relations to spinothalamic terminations. *J. Neurosci* 1992; 12:4088-4111.
- 129.- Rausell E., Jones E.G., Chemically distinct compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys relay principal and spinal trigeminal pathways to different layers of the somatosensory cortex. *J. Neurosci* 1991b; 11:226-237.
- 130.- Rausell E., Jones E.G., Histochemical and immunocytochemical compartments of the thalamic VPM nucleus in monkeys and their relationship to the representational map. *J. Neurosci* 1991a; 11:210-225.
- 131.- Rausell E., Jones E.G., Modular organization of the thalamic VPM nucleus in monkeys. *Neurosci Abstr* 1989; 15:311.
- 132.- Rees H., and Roberts M.H.I., Anterior pretectal stimulation alters the responses of spinal dorsal horn neurones to cutaneous stimulation in the rat. *J. Physiol* 1987; 385:415-436.
- 133.- Rees H., Roberts M.H.I., The anterior pretectal nucleus: a propodeal role in sensory processing. *Pain* 1993; 53:121-135.
- 134.- Rispal-Padel L., Cicirata F., Pons C., Cerebellar nuclear topography of simple and synergistic movements in the alert baboon (*Papio papio*) *Exp Brain Res* 1982a; 47:365-380.
- 135.- Rispal-Padel L., Troiani D., Harnois C., Convergence of interposed and dentate inputs on thalamo-cortical relay cells. *Neurosci Lett*.
- 136.- Rose J.E., Mouncastle VB., Touch and kinesthesia. *Handbook of physiology* 1959; 1:387.
- 137.- Royce G.J., Bromley S., Gracco C., Beckstead R.M., Thalamocortical connections of the rostral intralaminar nuclei: An autoradiographic analysis in the cat. *J. Comp Neurol* 1989; 288:555-582.
- 138.- Roy J.C., Bing Z., Villanueva L., Le Bars D. Convergence of visceral and somatic inputs onto subnucleus reticularis dorsalis neurones in the rat medulla. *J. Physiol* 1992; 458:235-246.
- 139.- Rustioni A., Hayes N.L., O'Neill S., Dorsal column nuclei and ascending spinal afferents in macaques. *Brain* 1979; 102:95-185.
- 140.- Sadikot A.F., Parent A., Francois C., The centro median and parafascicular thalamic nuclei project respectively to the sensorimotor and associative limbic striatal territories in the squirrel monkey. *Brain Res* 1990; 510:161-165.

- 141.- Salt I.E., Eaton S.A., Function of non-NMDA receptors and NMDA receptors in synaptic responses to natural somatosensory stimulation in the ventrobasal thalamus. *Expl Brain Res* 1989; 77:646-652.
- 142.- Schaltenbrand G., Bailey P., Introduction to the stereotaxic with an atlas of human brain. Vol. IV Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1959.
- 143.- Scheil G.R., Strick P.L., The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J. Neurosci* 1984; 4:539-560.
- 144.- Shosaku A., Kayama Y., Sumimoto L., Sugitani M., Iwama K., Analysis of recurrent inhibitory circuit in rat thalamus neurophysiology of the thalamic reticular nucleus. *Prog Neurobiol* 1989; 32:77-102.
- 145.- Sinclair D.C., Cutaneous sensation and the doctrine of specific Nerve energies. *Brain* 1955; 78:854.
- 146.- Sinclair D.C., Stokes BAR., The production and characteristics of second pain. *Brain* 1964; 87:609-618.
- 147.- Bindou M., Quoex C., Baleyrier C., Fiber organization at the posterior spinal cord-rootlet junction in man. *J. Comp Neurol* 1974; 153(1): 15-26.
- 148.- Snow P.J., Lumb B.M., Cervero F., The representation of prolonged and intense, noxious somatic and visceral stimuli in the ventrolateral orbital cortex of the cat. *Pain* 1992; 48:89-100.
- 149.- Steriade M., Buzsaki G., Parallel activation of thalamic and cortical neurons by brainstem and basal forebrain cholinergic systems. In: Steriade M., Biesold D. eds. *Brain cholinergic systems*. Oxford Univ Press. Oxford 1990; pp.3-62.
- 150.- Steriade M., Deschênes M., The thalamus as a neuronal oscillator. *Brain Res Rev* 1984; 8:1-63.
- 151.- Sugimoto T., Takada M., Kaneko T., Mizuno N., Substance P-positive thalamocaudate neurons in the center median-parafascicular complex in the cat. *Brain Res* 1984; 323:181-184.
- 152.- Surmeier D.J., Honda C.N., Willis W.D., Natural groupings of primate spinothalamic neurons based on cutaneous stimulation. Physiological and anatomical features. *J. Neurophysiol* 1988; 59:833-860.
- 153.- Takagi S.F., Studies on the olfactory nervous system of the old world monkey. *Prog Neurobiol* 1986; 27:195-250.

- 154.- Tasker R.R., and Organ L.W., Mapping of the somatosensory and auditory pathways in the upper midbrain and thalamus in man. In: Somjen G.C. (ed) Neurophysiology studied in man. Excerpta Medica Amsterdam 1972; pp. 169-187.
- 155.- Tasker R.R., Organ L.W., Hawryshin P., The sensory organization of the human thalamus. Appl. Neurophysiol 1977; 39:137-154.
- 156.- Tasker R.R., Richardson P., Newcastle B., Emmers R., Anatomical correlation of detailed sensory mapping in the human thalamus. Confin Neurol 1972; 34:184-154.
- 157.- Tracey D.J., Asanuma C., Jones E.G., Porter R., Thalamic relay to motor cortex: afferent pathways from brain stem, cerebellum and spinal cord in monkeys. J. Neurophysiol 1980; 44:532-554.
- 158.- Isubokawa T., Katayama Y., Yamamoto T., Hirayama T., Koyama S., Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. Acta Neurochir 1991; Suppl 52:137-139.
- 159.- Veith I., Huang-Ti-Nei-Ching-Su-Wen., Willms and Wilkins, Baltimore, 1949; 227.
- 160.- Velasco F., Velasco M., Ogarrio C., Fanghenel G., Electrical Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus in the treatment of convulsive seizures: A preliminary report. Epilepsia 1987; 28:421-430.
- 161.- Velasco F., Velasco M., Velasco A.L., Jiménez F., Effect of chronic electrical stimulation of the Centromedian Thalamic Nuclei on various intractable seizure patterns. I. Clinical seizures and paroxysmal EEG activity. Epilepsia 1993a; 34:1052-1064.
- 162.- Velasco F., Molina-Negro P., Bertrand C., Hardy J., Further definition of the subthalamic target for the arrest of tremor. J. Neurosurg. 1972; 36:184-191.
- 163.- Velasco F., Velasco M., Machado J.P., Statistical outline of the subthalamic target for the arrest of tremor. Appl. Neurophysiol 1975a; 28:33-46.
- 164.- Velasco F., Velasco M., Maldonado M., Machado J.P., Differential effect of thalamic and subthalamic lesions on early and late components of the somatic evoked potentials in man. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1975b; 39:163-171.
- 165.- Velasco F., Velasco M., A reticulo-thalamic system mediating proprioceptive attention and tremor in man. Neurosurgery 1979; 4:39-36.

- 166.- Velasco F., Velasco M., Velasco A.L., Jiménez F., Marquez I., Rise M., Electrical stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus in control of seizures: Long-term studies. *Epilepsia* 1995a; 36:63-71.
- 167.- Velasco M., Velasco F., Machado J., Ulvera A., Effects of novelty, habituation, attention and distraction on the amplitude of the various components of the somatic evoked responses. *Int. J. Neuroscience* 1973; 5:101-111.
- 168.- Velasco M., Velasco F., Castañeda R., Sanchez R., Effect of Fentanyl and Naloxone on human somatic and auditory evoked potential components. *Neuropharmacology* 1984a; 23:359-366.
- 169.- Velasco M., Velasco F., Ulvera A., Effect of task relevance and selective attention on components of cortical and subcortical potentials in man. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1980; 48:377-386.
- 170.- Velasco M., Velasco F., Castañeda R., Lee M., Effect of Fentanyl and Naloxone on the P300 auditory potential. *Neuropharmacology* 1984b; 23:931-938.
- 171.- Velasco M., Velasco F., Almanza X., Coats A.C., Subcortical Correlates of the auditory Brain Stem Potentials in man: Bipolar EEG and Multiple Unit activity and electrical stimulation. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1982; 53:133-142.
- 172.- Velasco M., Velasco F., Velasco A.L., Velasco G., Jiménez F., Effect of cronic electrical stimulation of the Centromedian Thalamic Nuclei on various intractable seizure patterns: II Psychological performance and Background EEG activity. *Epilepsia* 1993b; 34:1065-1074.
- 173.- Velasco M., Velasco F., Velasco A.L., Brito F., Jiménez F., Marquez I., Rojas B., Electrocrotical and Behavioral responses produced by acute electrical stimulation of the human Centromedian Thalamic Nucleus. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1996 in press.
- 174.- Velasco M., Diaz de León A.E., Brito F., Velasco A.L., Velasco F., Sleep-Epilepsy interactions in patients with intractable generalized tonic seizures and depth electrodes in the Centromedian Thalamic Nucleus. *Arch. Med. Res* 1995b; 26 suppl:S117-S125.
- 175.- Von Frey M., Beitrage zur sinnesphysiologie der haut. *D. kgl. Sachs Ges D Wiss, Math-Phys kl*, 1895 47:181.
- 176.- Wahle P., Albus K., Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactive material in neurons of the intralaminar nuclei of the cat's thalamus. *Brain Res* 1985; 327:348-353.

- 177.- Walker A.E., Uematsu S., Thalamotomy for alleviation of intractable pain. *Confin. Neurol* 1974; 36:88-96.
- 178.- Wall P.D., The dorsal horn. In Wall P.D., Melzack R. eds. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1989; 102-111.
- 179.- Willis W.D., Kenshalo D.R. Jr., Leonard R.B., The cells of origin of the primate spinothalamic tract. *J. Comp. Neurol* 1979; 188:543-573.
- 180.- Willis W.D., Kenshalo D.R., Jr., The cells of origin of the primate spino-thalamic tract. *J. Comp. Neurol* 1979; 188:543-575.
- 181.- Willis W.D., Leonard R.B., Kenshalo D.R., Spino-thalamic tract neurons in the substantia gelatinosa. *Science* 1978; 202:986-988.
- 182.- Willis W.D., The origin and destination of pathways involved in pain transmission. In: Wall P.D., Melzack R. eds. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1989; 112-127.
- 183.- Wolff B.B., Measurement of pain, In Bonica JJ (ed) *Pain*. Raven Press, N.Y., 1980; pp.173-184.
- 184.- Yaksh T.L., Alame L.D., The central pharmacology of pain transmission. In: Wall P.D., Melzack R., eds. *Textbook of pain*. Churchill Livingstone, Edinburgh 1989; 181-205.
- 185.- Yen C.T., Conley M., Hendry S.H.C., Jones E.G. the morphology of physiologically identified GABAergic neurons in the somatic sensory part of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J. Neurosci* 1985a; 5:2254-2268.
- 186.- Yen C. T., Conley M., Jones E.G., Morphological and functional types of neurons in cat ventral posterior thalamic nucleus. *J. Neurosci* 1985b; 5:1316-1338.