

El rol integrador de la formación reticular bulbar en el procesamiento de la información nociceptiva

Luis
Villanueva

La literatura médica emplea como sinónimos los términos vía espino-talámica y cuadrante anterolateral, zona de la sustancia blanca medular que contiene las vías nociceptivas en los mamíferos.^{7, 8, 30, 59} En realidad, la mayoría de los axones espinales que suben por esta vía anterolateral no terminan directamente en el tálamo, sino que van a contactar la región caudal de la formación reticular bulbar.^{7, 8, 30} La palabra "reticular" proviene del hecho que estas regiones poseen una baja densidad celular y son atravesadas por numerosos paquetes de fibras. Es interesante destacar que ya a fines del siglo pasado los alemanes Kohnstamm y Quense²⁶ propusieron la idea de que la formación reticular podría actuar como un verdadero "centro receptor" (*centrum receptorium* o *sensorium*). Este concepto de red receptora nació a partir de observaciones anatómicas en las que se observó que las regiones bulbares reticulares que reciben las aferencias espinales son las mismas que contienen las células que degeneran luego de efectuar transecciones en el límite rostral del menencéfalo. Los mismos autores postularon que las proyecciones reticulo-talámicas serían parte de una cadena polisináptica responsable de la conducción del dolor y de la temperatura hacia los centros cerebrales superiores.³⁹

El objetivo de este artículo es resumir algunos aspectos anatómicos y funcionales de los circuitos reticulares que conducen la información nociceptiva, haciendo hincapié en los datos más recientes de la literatura.

Existe una región caudal de la formación reticular bulbar que contiene neuronas activadas selectivamente por estímulos nociceptivos de orígenes diversos.

A partir de los años sesenta, varios laboratorios demostraron la existencia de neuronas nociceptivas en diversas regiones de la formación reticular bulbar rostral.^{9, 19} Además se observó que la estimulación focalizada de la formación reticular bulbar gigantocelular era capaz de desencadenar comportamientos de fuga.^{12, 13} Sin embargo, el rol que estas neuronas reticulares nociceptivas podrían jugar en el procesamiento de la información nociceptiva no logró ser precisado con certeza. Esto se debió en parte a que las neuronas bulbares rostrales no eran activadas en forma muy precisa por los estímulos nociceptivos, y en muchas ocasiones podían ser activadas de la misma manera por estímulos visuales o auditivos. A partir de estos resultados, se sugirió que la formación reticular no jugaba un rol específico en el dolor, sino que tendría más bien un papel inespecífico, dentro de un sistema de alarma global con una gran convergencia heterosensorial.

Esta hipótesis ha sido cuestionada por los resultados que han demostrado la existencia, en la porción caudal del bulbo raquídeo, de una región nociceptiva llamada *Subnucleus Reticularis Dorsalis* (SRD, figura 1). Esta zona juega un rol selectivo en el procesamiento de la información nociceptiva tanto de origen cutáneo como visceral⁵⁴ y se extiende, en el sentido caudo-rostral, desde el límite cérico-bulbar hasta el área postrema. Como lo muestra la figura 1 las neuronas del SRD limitan con el polo ventral del núcleo cuneatus, la región medio-dorsal del núcleo caudal del trigémino y están separadas del *Subnucleus Reticularis Ventralis* por una banda acelular que se extiende desde el núcleo del haz solitario hasta el borde dorsal del núcleo reticular lateral.^{35, 48, 49}

Durante muchos años se consideró al SRD como una parte del núcleo caudal del trigémino, probablemente porque se registraron neuronas del SRD que respondían a la estimulación nociceptiva oro-facial. Sin embargo, las neuronas del SRD además responden exclusivamente a la activación de fibras δ y C en toda la superficie corporal (figura 2A). Estas neuronas aumentan su frecuencia de descarga en relación directa con la intensidad de estímulos nociceptivos cutáneos o viscerales;^{41, 51} (figura 2 B-C), y sus respuestas 'C' presentan el fenómeno de "wind-up" cuando se aplica una estimulación repetitiva. Se ha demostrado la existencia de estas neuronas con convergencia nociceptiva plurisegmentaria en la rata y el mono,⁵⁵ lo que sugiere que el SRD constituye una entidad morfo-funcional que procesa impulsos nociceptivos muy variados en todos los mamíferos.

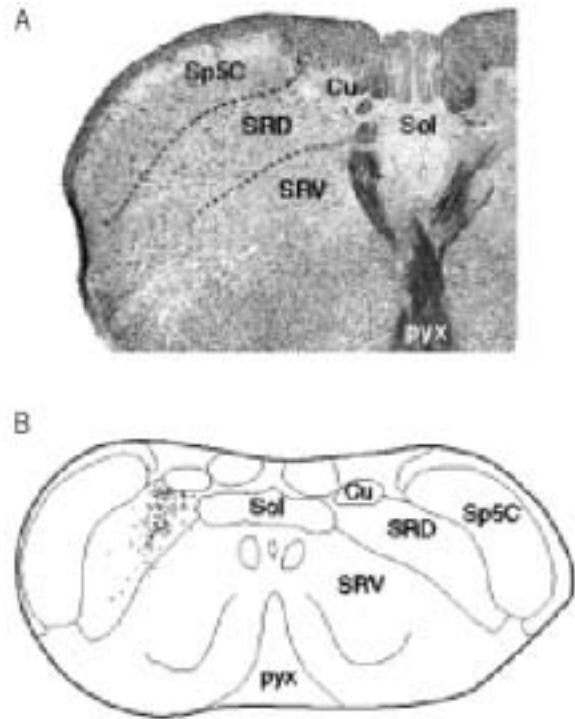


FIGURA 1. (A) Microfotografía de un corte transversal de bulbo raquídeo de rata, a una distancia de 1.5 mm caudal en relación al obex (tinción de Kluver y Barrera). Las líneas discontinuas indican la delimitación del SRD en relación a las estructuras adyacentes. (B) Localización de las neuronas registradas en el SRD. Cada punto corresponde a una neurona con un área receptora nociceptiva que incluye toda la superficie corporal. Se puede observar que las neuronas registradas se encuentran concentradas principalmente en la mitad dorsal del SRD.

Abreviaciones: Cu: núcleo cuneatus; Sp5C: núcleo caudal del trigémino; SRD: subnucleus reticularis dorsalis; SRV: subnucleus reticularis ventralis; Sol: núcleo del haz solitario; pyx: decusación del haz piramidal. Modificada a partir de la referencia 54.

INTERACCIONES ENTRE EL SUBNUCLEUS RETICULARIS DORSALIS Y LA MÉDULA ESPINAL

Los axones de las neuronas espinales que contactan el SRD, luego de cruzar la línea media, ascienden en el cuadrante anterolateral de la sustancia blanca medular.⁴ Esta región juega un rol fundamental en la transmisión del dolor pues en el hombre la cordotomía anterolateral elimina los focos dolorosos de regiones somáticas o viscerales contralaterales a la lesión.⁵⁹

Sin embargo, el hecho de que la mayoría de las aferencias espinales que terminan en el SRD provengan de los primeros segmentos cervicales ipsilaterales,^{28, 40, 56} contrasta con la extensión de las áreas receptoras de las neuronas del SRD, que abarcan toda la superficie corporal.^{52, 53} Esto sugiere que al menos una parte de los impulsos espinales que activan el SRD no llegan directamente, y como alternativa cabe la posibilidad de que la información ascendente tenga un relevo sináptico a nivel cervical superior. Esta posibilidad es reforzada por el hecho de que esta zona contiene la mayoría de las aferen-

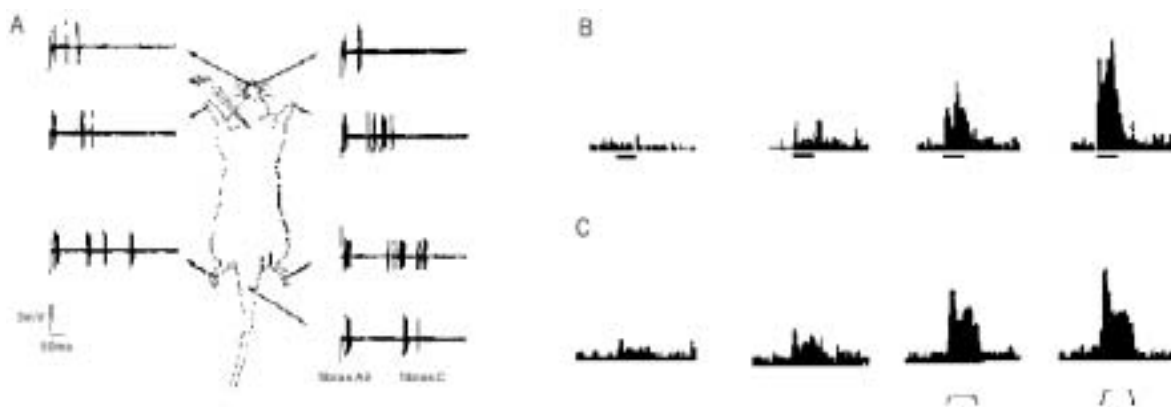


Figura 2. (A) Descargas de una neurona del SRD provocadas por una estimulación eléctrica supraliminar percutánea de diversas regiones corporales (flechas). Se observa sistemáticamente dos descargas sucesivas de potenciales de acción, que son producidas respectivamente por la activación de fibras δ y C. (B) Descargas de una neurona del SRD producidas por una estimulación térmica graduada aplicada en la pata contralateral. Se observa un aumento monótono de la frecuencia de descarga, en una gama nociceptiva (44-52 °C). (C) Descargas de una neurona del SRD producidas por distensiones colo-rectales graduadas. Se observa un aumento monótono de las descargas neuronales dentro de un rango de 25-100 mm de mercurio. Modificada a partir de las referencias 41, 51, 53.

cias espino-reticulares⁶² y neuronas con áreas receptoras pluri-segmentarias.^{43, 63} En ese sentido, es interesante señalar además que la mayor parte de las neuronas espino-talámicas y espino-mesencefálicas se encuentran en los segmentos cervicales superiores, sugiriendo así la existencia de una organización común para la mayoría de las vías nociceptivas (ver referencias en 62). Se podría considerar entonces que una parte de la activación de las neuronas del SRD, y de otras estructuras nociceptivas supraespinales, tendría su origen a nivel de la médula cervical superior. Estas observaciones podrían explicar por qué en el ser humano las mielotomías comi-surales de la médula cervical superior son capaces de aliviar dolores de zonas corporales extensas, incluyendo focos dolorosos localizados en regiones corporales caudales.^{14, 23, 36, 42, 44}

Por otro lado, las neuronas espinales que contactan al SRD reciben en retorno proyecciones descendentes de esta misma región.^{1, 2, 50} Estas conexiones recíprocas sugieren que el SRD participa en circuitos de retroalimentación espino-retículo-espinales desencadenados por estímulos nociceptivos, dentro de los cuales están los controles inhibitorios difusos desencadenados por estimulaciones nociceptivas⁵⁸ (CIDN). De hecho, los CIDN ponen en juego un circuito que implica estructuras supramedulares pues, al contrario de las inhibiciones segmentarias, éstos desaparecen en el animal al que se le ha seccionado la médula espinal a nivel cervical.¹⁰ Se sabe que las estructuras supramedulares responsables de dichos controles excluyen al sistema rafe-espinal e incluyen el SRD.⁶ El estudio de los CIDN, en pacientes que presentan lesiones del sistema nervioso central, permitió demostrar que, como en el animal, estos controles involucran un circui-

to de retroalimentación espino-bulbo-espinal, incluyendo estructuras reticulares caudales pues desaparecen en los pacientes con lesiones unilaterales de la región retro-olivar bulbar (el denominado síndrome de Wallenberg).¹⁵

Así entonces, un estímulo nociceptivo, a pesar de que va a ser obviamente percibido como doloroso, activa ciertos controles inhibitorios descendentes originados en el bulbo raquídeo, que podrían jugar un rol fisiológico en la detección de los mensajes nociceptivos a nivel cerebral.

En principio esta interpretación puede parecer paradójica, pero en realidad es operante cuando se tiene en cuenta una propiedad de las neuronas nociceptivas inespecíficas medulares, un grupo neuronal que transmite los impulsos nociceptivos hacia los centros superiores.^{27, 52} Estas células responden a la aplicación de estímulos no-nociceptivos (presión, frotamiento del área receptora excitatoria, etc.), de manera que son activadas en forma aleatoria por la totalidad de estímulos somáticos no-nociceptivos provenientes del medio ambiente.²⁷ Esta actividad es transmitida a los centros superiores como un "ruido de fondo" a partir del cual sería difícil extraer un mensaje significativamente nociceptivo. El significado funcional de esta actividad somestésica basal es desconocido, pero se puede suponer que dicha actividad juega un rol importante en la elaboración del llamado "esquema corporal". Los CIDN constituirían entonces una suerte de filtro gracias al cual una señal específicamente nociceptiva podría ser extraída. De hecho, cuando aparece un foco doloroso, las neuronas nociceptivas espinales son activadas y envían un mensaje excitatorio a

los centros cerebrales. Esta señal activa también los CIDN, que van a inhibir el conjunto de neuronas nociceptivas inespecíficas medulares que no han sido directamente activadas por el estímulo inicial. Como lo ilustra la figura 3, este mecanismo mejora la relación señal-ruido aumentando el contraste entre las actividades de un foco segmentario de neuronas activadas y el silencio del resto de la población neuronal.

Como ejemplo ilustrativo, todo sucedería como si en una asamblea un orador puede hacerse escuchar después de haber obtenido el silencio de la sala. Al contrario el murmullo logrará no solamente silenciar al orador, sino que incluso hará pasar completamente inadvertido su mensaje.

Por otro lado los CIDN permiten explicar la interacción negativa que se produce entre mensajes nociceptivos cuyo origen topográfico es diferente, un fenómeno conocido desde tiempos inmemoriales, en el cual un dolor es capaz de disminuir otro dolor originado de un foco que se encuentra en una región alejada del primero. En este sentido es interesante recordar el aforismo hipocrático que dice “cuando dos sufrimientos ocurren al mismo tiempo, pero en dos puntos diferentes, el más fuerte hará callar el más débil”, y de hecho ha sido la base de ciertos procedimientos analgésicos utilizados en el animal y en el ser humano. Por ejemplo, la aplicación de una presión intensa de la región nasal en los caballos y en los bovinos permite realizar, sin fármacos, intervenciones bastante dolorosas como las caudectomías o las castraciones. Ciertas técnicas de medicina popular para aliviar el dolor son basadas en el mismo principio, como es el caso de la acupuntura, en la cual los CIDN representan uno de sus substratos neurofisiológicos.³ La eficacia de estas técnicas, clasificadas bajo el término de métodos de “contra-estimulación” han sido confirmadas en el ser humano en condiciones de objetividad científica.^{46, 61}

Además los CIDN pueden afectar las respuestas neuronales cuando existe un solo foco nociceptivo, que es en realidad la situación clínica más frecuente. En ese sentido, la estimulación nociceptiva de áreas cada vez más grandes, produce efectos opuestos en las neuronas nociceptivas inespecíficas: en el caso de superficies pequeñas estas neuronas aumentan progresivamente su descarga en relación directa al tamaño del área, pero más allá de una cierta área estas descargas disminuyen progresivamente, mostrando así que los CIDN pueden actuar como un sistema de retrocontrol negativo.⁵ Esta observación permite explicar los resultados que muestran que, en el hombre, la aplicación de una esti-

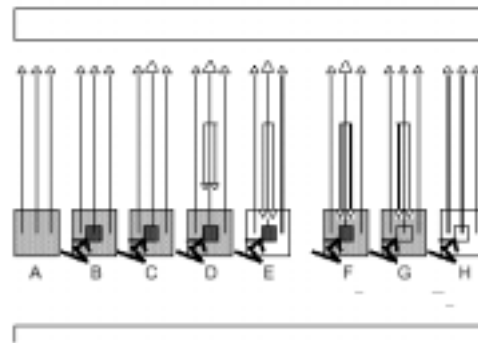


FIGURA 3. Hipótesis sobre el rol funcional de los CIDN. Interpretación hipotética de la actividad global de las neuronas nociceptivas inespecíficas medulares implicadas en la nocicepción. Debido a la cantidad de inﬂujos que reciben, estas neuronas generarían una “actividad somestésica basal”, cuya información sería enviada al cerebro (A) y en este estado los centros cerebrales tendrían mucha dificultad para extraer un mensaje signiﬁcativamente nociceptivo. Los CIDN constituirían el ﬁltro gracias al cual una señal nociceptiva es extraída de la actividad somestésica basal: cuando un foco nociceptivo aparece, las neuronas nociceptivas espinales son activadas (B), enviando un mensaje excitatorio hacia los centros superiores (C). Esta señal activa simultáneamente los CIDN (D), que van a inhibir el conjunto de neuronas nociceptivas inespecíficas que no estaban directamente implicadas por el estímulo inicial (E). Este mecanismo mejora la relación señal/ruido, aumentando el contraste entre las actividades de un grupo segmentario de neuronas activadas, y el silencio de la población residual. Según este modelo, una analgesia puede resultar de la depresión de los CIDN y así la “información somestésica basal” es aumentada y el mensaje nociceptivo es menos detectable. En este sentido los CIDN son reducidos signiﬁcativamente por la morfina tanto en el animal como en el hombre. Se puede deducir que el efecto analgésico de la morfina resultaría, al menos en parte, por una reducción de los CIDN (F). Administrada por vía sistémica a dosis altas, o por vía intratecal, la morfina bloquea la transmisión espinal de la información nociceptiva, reduciendo aún más el contraste (G). Por otro lado, la estimulación eléctrica de ciertas zonas bulbares, por ejemplo la región bulbar rostral ventral, bloquea las actividades de todas las neuronas espinales desencadenando de esta manera una intensa analgesia (H).

mulación nociceptiva de una área cada vez más grande provoca un aumento progresivo de la sensación dolorosa solamente en una gama restringida de superficies.^{21, 31} Por otro lado, este sistema de retrocontrol negativo podría explicar también las observaciones clínicas que demuestran, frecuentemente, la falta de correlación entre la magnitud de la sensación dolorosa y la extensión de las lesiones.⁶⁰

INTERACCIONES ENTRE EL SUBNUCLEUS RETICULARIS DORSALIS, EL TÁLAMO Y LA CORTEZA CEREBRAL

Los axones ascendentes del SRD contactan en forma densa con dos regiones talámicas: la región lateral del núcleo ventromediano (VM) y la porción lateral del núcleo parafascicular.⁵⁷ Las neuronas del VM responden exclusivamente a la activación de fibras δ y C en toda la superficie corporal, y aumentan su frecuencia de descarga en relación directa con la intensidad de los estímulos cutáneos, solamente en una gama noci-



ceptiva (figura 4B).³² Estas actividades nociceptivas llegan al VM/ a través de impulsos monosinápticos originados en las neuronas del SRD, pues se les logra abolir cuando se bloquea esta región bulbar (figura 4C). En resumen, el SRD es uno de los principales relevos de las aferencias provenientes de las capas profundas del asta posterior medular, y contiene neuronas con convergencia nociceptiva heterosegmentaria que van a activar las neuronas del VM/ (figura 4A).³²

Enseguida las neuronas del VM/ van a conducir estos impulsos nociceptivos plurisegmentarios que provienen del SRD, hasta la capa más superficial (capa I) de la neocorteza dorsolateral (figura 5). Estas proyecciones corticales cubren en forma de una banda densa, la capa I de la región dorsolateral de la corteza frontal.¹⁸ Esta banda va disminuyendo progresivamente en sentido caudal, para desaparecer completamente a nivel de la corteza parietal. Es importante recordar que en todos los mamíferos, las neuronas piramidales –que constituyen el grupo corticofugo más importante de la neocorteza– orientan invariablemente sus dendritas apicales de manera que contacten la capa I.^{11, 29}

Estos datos aportan una base morfo-funcional que permite a cualquier estímulo nociceptivo modificar la actividad cortical en forma universal, a través de los contactos entre los extremos distales de las dendritas apicales de las neuronas piramidales y la capa I. De esta manera el VM/ constituiría un relevo talámico nociceptivo de la red que se ha descrito originalmente como el “sistema reticular activador ascendente”.^{24, 33, 34}

Por otro lado, las regiones corticales anteriores que reciben las proyecciones del VM/ a nivel de la capa I también contienen, en las capas corticales V-VI, las neuronas que van a contactar en retorno al VM/ y al SRD (17).

CONCLUSIONES

Cambios de actividad en grandes poblaciones neuronales tálamo-corticales han sido asociados con cambios en estados de consciencia.^{25, 45} Esta hipótesis es apoyada por el hecho que los estímulos dolorosos son capaces de desencadenar una activación cortical muy difusa.^{16, 38, 47} Estudios recientes en el hombre han demostrado que la aplicación de estímulos dolorosos precisamente calibrados no activan un “dolorunculus” cortical sino que activan numerosas regiones corticales. Además, cuando se aumenta la intensidad, se

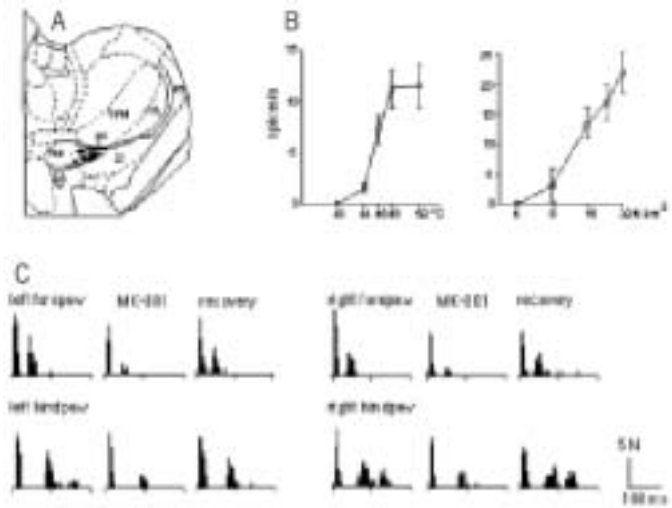


FIGURA 4. (A) Localización de las neuronas registradas en el núcleo talámico ventromediano (VM) que responden a estímulos cutáneos nociceptivos aplicados en cualquier lugar de la superficie corporal. Cada punto corresponde a una neurona en el corte transversal de diencefalo (37). Se puede observar que la mayoría de las neuronas registradas se encuentran en la mitad lateral del VM (VM/). Abreviaciones: ml: lemnisco mediano; mt: haz mamilotalámico; Rt: núcleo talámico reticular; Po: núcleo talámico posterior; VM: núcleo talámico ventromediano; VPL: núcleo talámico ventroposterolateral; VPM: núcleo talámico ventroposteromediano; ZI: zona incerta. (B) Resultados globales que ilustran la magnitud de las descargas neuronales del VM/ cuando se aplican estimulaciones graduadas térmicas (n= 16) o mecánicas (n= 7) en la pata posterior ipsilateral. (C) Ejemplo de los efectos depresivos de la microinyección de un antagonista NMDA (MK-801) en el SRD izquierdo, sobre las descargas de una neurona registrada en el VM/ derecho. Las descargas del VM/ fueron desencadenadas por una estimulación eléctrica percutánea supraliminar de las extremidades. Modificada a partir de la referencia 32.

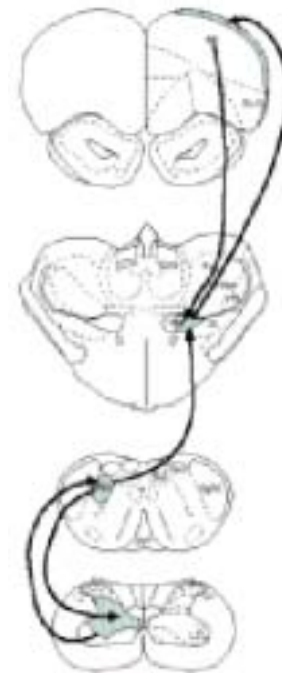


FIGURA 5. El rol integrador del Subnucleus Reticularis Dorsalis (SRD) en la nocicepción. Las conexiones recíprocas que existen entre el SRD y la médula espinal sugieren que esta región es un importante eslabón de una cadena de retroalimentación que regula el flujo de los impulsos espinales. Además, la existencia de conexiones densas entre el SRD, el tálamo y la corteza cerebral ha permitido proponer nuevos roles a los circuitos espino-reticulo-tálamo-corticales en el procesamiento de la información nociceptiva.

incrementa la cantidad de regiones activadas, observándose aumentos bilaterales de actividad en regiones talámicas ventrales posteriores y medianas, en la corteza prefrontal, premotora y motora.¹⁶

A partir de los datos resumidos en este capítulo, es posible especular que el SRD, además de regular la actividad espinal, a través de la red SRD-tálamo-cortical podría permitir a cualquier estímulo nociceptivo modificar la actividad cortical en forma global. Las conexiones recíprocas que se establecen entre el VML y la corteza podrían generar una actividad de retroalimentación que permitiría reclutar áreas corticales adyacentes y de esta manera producir una dispersión de actividad cortical. Desde un punto de vista general, nuestros datos refuerzan las hipótesis que implican grandes poblaciones neuronales talámicas como relevos potencialmente destinados a controlar estados de atención y/o para procesar la planificación de movimientos programados.^{20, 22, 25, 45}

A G R A D E C I M I E N T O S

Quisiera agradecer a mis colegas y amigos, la doctora Teresa Pelissier, por sus amables consejos, que me ayudaron a mejorar el texto, y al doctor Francisco Pellicer por haberme motivado a escribir este texto en nuestra lengua materna. Este trabajo ha sido financiado por el INSERM, el CNRS y l'Institut UPSA de la Douleur.

B I B L I O G R A F Í A

¹ Almeida A, Tavares I, Lima D (2000) Reciprocal connections between the medullary dorsal reticular nucleus and the spinal dorsal horn in the rat. Sometido a consideración editorial.

² Almeida A, Tavares I, Lima D, Coimbra A (1993) Descending projections from the medullary dorsal reticular nucleus make synaptic contacts with spinal cord lamina I cells projecting to that nucleus: an electron microscopic tracer study in the rat. *Neuroscience* 55: 1093-1106.

³ Bing Z, Villanueva L, Le Bars D (1990) Acupuncture and diffuse noxious inhibitory controls: naloxone reversible depression of activities of trigeminal convergent neurones. *Neuroscience* 37: 809-818.

⁴ Bing Z, Villanueva L, Le Bars D (1990) Ascending pathways in the spinal cord involved in the activation of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the medulla of the rat. *J Neurophysiol* 63: 424-438.

⁵ Bouhassira D, Gall O, Chitour D, Le Bars, D (1995) Dorsal horn convergent neurones: negative feedback triggered by spatial summation of nociceptive afferents. *Pain* 62: 195-200.

⁶ Bouhassira D, Villanueva L, Bing Z, Le Bars D (1992) Involvement of the subnucleus reticularis dorsalis in diffuse noxious inhibitory controls in the rat. *Brain Res* 595: 353-357.



⁷ Bowsher D (1957) Termination of the central pain pathway in man: the conscious appreciation of pain. *Brain* 80: 606-622.

⁸ Bowsher D (1962) The topographical projection of fibres from the anterolateral quadrant of the spinal cord to the subdiencephalic brain stem in man. *Psychiatr Neurol* 143: 75-99.

⁹ Bowsher D (1976) Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 2: 361-378.

¹⁰ Cadden SW, Villanueva L, Chitour D, Le Bars D (1983) Depression of activities of dorsal horn convergent neurones by propriospinal mechanisms triggered by noxious inputs: comparison with diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). *Brain Res* 275: 1-11.

¹¹ Cajal SR (1972) *Histologie du Système Nerveux de l'Homme et des Vertébrés* Reprinted from the original (1911), Maloine, Paris.

¹² Casey KL (1969) Somatosensory responses of bulboreticular units in the awake cat: relation to escape producing stimuli. *Science* 173: 77-80.

¹³ Casey KL (1971) Escape elicited by bulboreticular stimulation in the cat. *Int J Neurosci* 2: 29-34.

¹⁴ Cook AW, Nathan PW, Smith MC (1984) Sensory consequences of commissural myelotomy. A challenge to traditional anatomical concepts. *Brain* 107: 547-568.

¹⁵ De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D (1990) Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC) in man: involvement of a spino-reticular tract. *Brain* 113: 1223-1234.

¹⁶ Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL (1997) Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 73: 431-445.

¹⁷ Desbois C, Le Bars D, Villanueva L (1999) Organization of cortical projections to the medullary subnucleus reticularis dorsalis: a retrograde and anterograde tracing study in the rat. *J Comp Neurol* 410: 178-196.

¹⁸ Desbois C, Villanueva L (2000) The organization of lateral ventromedial thalamic connections in the rat: a link for the distribution of nociceptive signals to widespread cortical regions. Sometido a consideración editorial.

¹⁹ Gebhart GF (1982) Opiate and opioid peptide effects on brain stem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 12: 93-140.

²⁰ Groenewegen HJ, Berendse HW (1994) The specificity of the 'nonspecific' midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends Neurosci* 17: 52-57.

²¹ Hardy JD, Wolff HG, Goodell H (1967) *Pain sensations and reactions*. 2nd ed. Haffner, New York.

²² Herkenham M (1986) New perspectives on the organization and evolution of nonspecific thalamocortical projections. In: Jones EG, Peters A (eds) *Cerebral Cortex*, vol. 5, sensory-motor areas and aspects of cortical connectivity. Plenum, New York, pp 403-445.

²³ Hitchcock E (1970) Stereotaxic cervical myelotomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 33: 224-230.

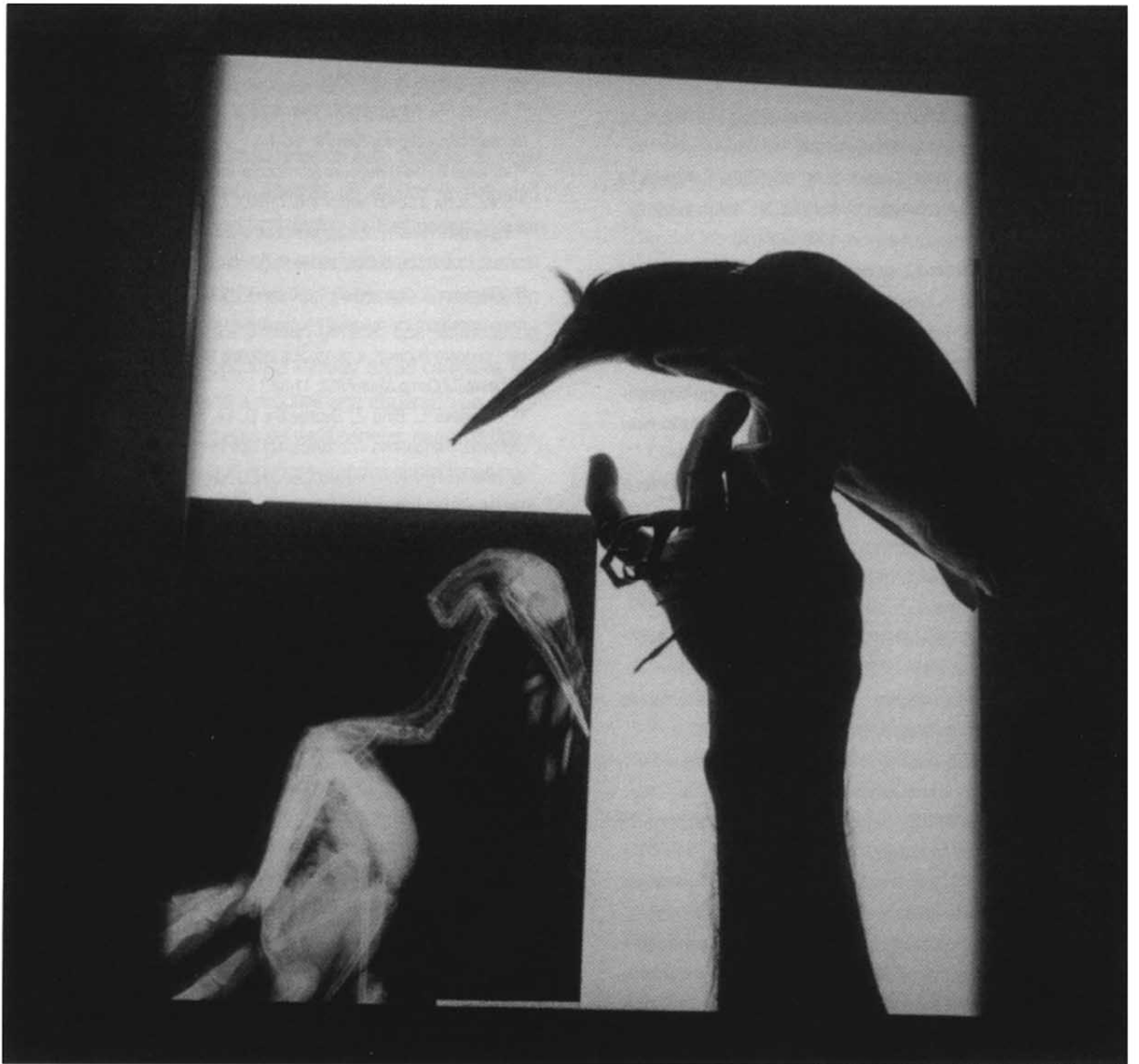
²⁴ Jasper HH (1961) Thalamic reticular system. In: Sheer DE (ed) *Electrical stimulation of the brain*. Austin Univ Texas, pp 277-287.

²⁵ Jones EG (1998) Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience* 85: 331-345.



- ²⁶ Kohnstamm O, Quensel F (1908) Das centrum receptorium (sensorium) der formatio reticularis, *Neurol Zbl* 27: 1046-1047.
- ²⁷ Le Bars, D., Dickenson, A. H., Besson, J. M., Villanueva, L. Aspects of sensory processing through convergent neurons, In: T. L. Yaksh (ed.), "Spinal afferent processing", Plenum, New York, 1986; 467-504.
- ²⁸ Lima D (1990) A spinomedullary projection terminating in the dorsal reticular nucleus of the rat, *Neuroscience* 34: 577-590
- ²⁹ Marín-Padilla M (1998) Cajal-Retzius cells and the development of the neocortex, *Trends Neurosci* 21: 64-71.
- ³⁰ Mehler WR, Feferman ME, Nauta WJH (1960) Ascending axon degeneration following antero-lateral cordotomy, an experimental study in the monkey, *Brain* 83: 718-751.
- ³¹ Melzack R, Rose G, McGinty, D (1962) Skin sensitivity to thermal stimuli, *Exp Neurol* 6: 300-314.
- ³² Monconduit L, Bourgeois L, Bernard JF, Le Bars D Villanueva L (1999) Ventromedial thalamic neurons convey nociceptive signals from the whole body surface to the dorsolateral neocortex, *J Neurosci* 19: 9063-9072.
- ³³ Morison RS, Dempsey EW (1942) A study of thalamo-cortical relations, *Am J Physiol* 135: 281-292.
- ³⁴ Moruzzi G, Magoun HW (1949) Brain stem reticular formation and activation of the EEG, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1: 445-473.
- ³⁵ Newman DB (1985) Distinguishing rat brainstem reticulospinal nuclei by their neuronal morphology. I. Medullary nuclei, *J Hirnforsch* 26: 187-226.
- ³⁶ Papo I, Luongo A (1976) High cervical commissural myelotomy in the treatment of pain, *J Neural Neurosurg Psychiat* 39: 705-710.
- ³⁷ Paxinos G, Watson C (1997) The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic Press, New York.
- ³⁸ Porro CA, Cavazzuti M (1996) Functional imaging studies of the pain system in man and animals. In: Carli G, Zimmerman M (eds) Towards the neurobiology of chronic pain, *Progress in Brain Research*, Elsevier New York pp 47-62.
- ³⁹ Quensel F (1907) Präparate mit activen zelldegenerationen nach hirnstammverletzung bei kaninchen, *Neurol Zbl* 26: 1138-1139.
- ⁴⁰ Raboisson P, Dallel R, Bernard JF, Le Bars D, Villanueva L (1996) Organization of efferent projections from the spinal cervical enlargement to the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a PHA-L study in the rat, *J Comp Neurol* 367: 503-517.
- ⁴¹ Roy JC, Bing Z, Villanueva L, Le Bars D (1992) Convergence of visceral and somatic inputs onto subnucleus reticularis dorsalis neurones in the rat medulla, *J Physiol* (London), 452: 235-246.
- ⁴² Schwarcz JR (1977) Functional exploration of the spinomedullary junction. *Acta Neurochir Suppl* 24: 179-185.
- ⁴³ Smith MV, Apkarian AV, Hodge CJ (1991) Somatosensory response properties of contralaterally projecting spinothalamic and non-spinothalamic neurons in the second cervical segment of the cat, *J Neurophysiol* 66: 83-102.
- ⁴⁴ Sourek K (1977) Mediolongitudinal myelotomy, *Prog Neural Surg* 8: 15-34.
- ⁴⁵ Steriade M, Contreras D, Amzica F (1997) The thalamocortical dialogue during wake, sleep and paroxysmal oscillations. In: Steriade M, Jones EG, McCormick DA (eds) Thalamus, Elsevier, Amsterdam, pp 213-294.
- ⁴⁶ Talbot JD, Duncan GH, Bushnell MC (1989) Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception, *Pain* 36: 231-238.
- ⁴⁷ Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK (1999), The cortical representation of pain, *Pain* 79: 105-111.
- ⁴⁸ Valverde F (1961) Reticular formation of the pons and medulla oblongata. A golgi study, *J Comp Neurol* 116: 71-99.
- ⁴⁹ Valverde F (1962) Reticular formation of the albino rat's brainstem: cytoarchitecture and corticofugal connections, *J Comp Neurol* 119: 25-49.
- ⁵⁰ Villanueva L, Bernard JF, Le Bars D (1995) Distribution of spinal cord projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) study in the rat., *J Comp Neurol* 352: 11-32.
- ⁵¹ Villanueva L, Bing Z, Bouhassira D, Le Bars D (1989) Encoding of electrical, thermal and mechanical noxious stimuli by subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla, *J Neurophysiol* 61: 391-402.
- ⁵² Villanueva L, Bing Z, Le Bars D (1994) Effects of heterotopic noxious stimuli on activity of neurones in Subnucleus Reticularis Dorsalis in the rat medulla, *J Physiol* (London) 475: 255-266.
- ⁵³ Villanueva L, Bouhassira D, Bing Z, Le Bars D (1988) Convergence of heterotopic nociceptive information onto subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla, *J Neurophysiol* 60: 980-1009.
- ⁵⁴ Villanueva L, Bouhassira D, Le Bars D (1996) The medullary subnucleus reticularis dorsalis (SRD) as a key link in both the transmission and modulation of pain signals, *Pain* 67: 231-240.
- ⁵⁵ Villanueva L, Cliffer KD, Sorkin L, Le Bars D, Willis WD (1990) Convergence of heterotopic nociceptive information onto neurons of the caudal medullary reticular formation in the monkey (*Macaca fascicularis*), *J Neurophysiol* 63: 1118-1127.
- ⁵⁶ Villanueva L, De Pommery J, Menétrey D, Le Bars D (1991) Spinal afferent projections to subnucleus reticularis dorsalis in the rat, *Neurosci Lett* 134: 98-102.
- ⁵⁷ Villanueva L, Desbois C, Le Bars D, Bernard JF (1998) Organization of diencephalic projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a retrograde and anterograde tracer study in the rat, *J Comp Neurol* 390: 133-160.
- ⁵⁸ Villanueva L, Le Bars D (1995) The activation of bulbo-spinal controls by peripheral nociceptive inputs: Diffuse Noxious Inhibitory Controls (DNIC), *Biol Res* 28: 113-125.
- ⁵⁹ Villanueva L, Nathan PW (2000) Multiple pain pathways. In: Devor M, Rowbotham, MC, Wiesendfeld-Hallin Z (eds) Proceedings of the 9th World Congress on Pain, IASP Press, Seattle, pp 371-386.
- ⁶⁰ Wall, PD (1979) On the relation of injury to pain, *Pain* 6: 253-264.
- ⁶¹ Willer JC, Roby A, Le Bars D (1984). Psychophysical and electrophysiological approaches to the pain-relieving effects of heterotopic nociceptive stimuli, *Brain*, 107: 1095-1112.
- ⁶² Willis WD, Coggeshall RE (1991) Sensory mechanisms of the spinal cord, Plenum Press, New York.
- ⁶³ Zeierski RP, Broton JG (1991) Functional properties of spino-mesencephalic tract (SMT) cells in the upper cervical spinal cord of the cat, *Pain* 45: 187-196.

Luis Villanueva es investigador del INSERM, París, Francia.



© Graciela Iturbide, radiografía de un pájaro, Oaxaca, México, 1999.