

SESIÓN CIENTÍFICA EXTRAORDINARIA

DÍA 13 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**EL SÍNDROME DE LA DISRITMIA
TÁLAMOCORTICAL: ASPECTOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS**

***THE SYNDROME OF THE THALAMOCORTICAL
DYSRHYTHMIA: NEUROPSYCHIATRIC ASPECTS***

Por el Excmo. Sr. D. RODOLFO R. LLINÁS

Académico de Honor

Resumen

Uno de los aspectos esenciales de la organización neuronal en la función global del cerebro es la rica interconectividad talámocortical y muy particularmente la naturaleza recíproca de este circuito. Además, la interacción entre los sistemas talámicos específicos e inespecíficos a nivel cortical sugiere que el tálamo, más que una simple compuerta para el cerebro, representa un epicentro mediante el cual todas las áreas corticales pueden comunicarse entre sí de modo isocrónico con independencia de la distancia transcortical. Los objetivos de este artículo son explorar: 1) la propuesta de que la coincidencia temporal, a gran escala, de la actividad talámica específica e inespecífica genera los estados funcionales que caracterizan la cognición humana; y 2) la posible relación entre la disritmia talámocortical y algunas enfermedades neuropsiquiátricas.

Palabras clave: consciencia, disritmia talámocortical, oscilación gamma, facilitación, detección por coincidencia y colorante sensible a voltaje.

Abstract

One of the essential aspects of the neuronal organization in the global function of the brain is the rich thalamocortical interconnectivity and very particularly the reciprocal nature of this circuit. Also, the interaction between the systems specific thalamic and unspecific at cortical level suggests that the thalamus, more than a simple floodgate for the brain, represents an epicentre by means of which all the cortical areas can communicate to each other in isochronic way with independence of the transcortical distance. The objectives of this article are to explore: 1) the proposal that the temporary coincidence, to great scale, of the activity specific thalamic and unspecific generates the functional states that characterize the human knowledge; and 2) the possible relationship between the thalamocortical dysrhythmia and some neuropsychiatric illnesses.

Key words: conscience, thalamocortical dysrhythmia, oscillation gamma, facilitation, detection for coincidence and coloring sensitive to voltage.

1. LA COGNICIÓN COMO PROPIEDAD CEREBRAL INTRÍNSECA

Consideremos, para empezar, dos propuestas cruciales que vinculan la cognición a la función cerebral global. Primera, que el estado cognitivo es tan sólo uno de los diversos estados funcionales globales que el cerebro puede generar y, segunda, que tal estado se relaciona más estrechamente con la actividad intrínseca que con la actividad sensorial (v.g. soy consciente de la implicación futura de mis presentes actos).

De hecho, hace más de una década sugerí que la conciencia es un estado funcional de tipo onírico el cual, más que ser generado, es modulado por los sentidos (1). Según este punto de vista, los eventos internos, tales como el pensamiento, la imaginación o la memoria, se hallan estrictamente confinados a la actividad neuronal intrínseca que transita por nuestros circuitos neuronales de un modo recurrente. Esta propuesta se apoya en el hecho de que un alto porcentaje de la conectividad cerebral es de naturaleza recurrente y que no es tanto la entrada sensorial, como la actividad neuronal intrínseca, la que la impulsa (2).

Así pues, la cognición (la capacidad de sentir, juzgar, responder y recordar) es uno de los posibles estados funcionales del cerebro. Otros, como el dormir sin ensueños, el estado de coma o el estado epiléptico, no generan tal cognición, ni el sentimiento de la autoconciencia. Tal vez la diferencia más espectacular entre los diversos estados cerebrales globales es la que existe entre la vigi-

lia y el sueño delta sin ensueños. Es bien sabido que el sueño ocurre sin cambios anatómicos que pudieran explicar la disparidad entre estos dos estados, indicando con ello que la diferencia debe ser funcional. Esto es evidente si consideramos la rapidez con que despertamos ante un estímulo sensorial intenso (v.g. reloj despertador). También resulta claro que, dado el gran número de elementos neuronales involucrados, el único sustrato capaz de generar cambios tan veloces entre estados tan profundamente diferentes debe ser de naturaleza eléctrica y sustentarse en la coherencia temporal. En otras palabras, la actividad eléctrica neuronal organizada globalmente, junto con sus interacciones sinápticas, son el único mecanismo suficientemente rápido para iniciar o terminar abruptamente la vigilia desde el estado de ensueño. Estos datos, junto con la velocidad con que podemos percibir y responder a nuestro ambiente, están entre las claves más importantes que tenemos sobre la naturaleza de la consciencia.

Respecto a la localización de tal actividad, la neurología clásica nos dice que las lesiones en la corteza cerebral de mamífero pueden ocasionar diversas situaciones disfuncionales bien definidas que modifican o reducen la consciencia. Daño a la corteza del polo occipital se acompaña de ceguera de diversos tipos, según la localización del insulto cortical. Similares hallazgos también se encuentran en otras estructuras corticales; así, lesiones en las cortezas auditiva, somatosensorial, motora o premotora se acompañan de trastornos bien definidos. De hecho, la primera lesión neurológica que dio a conocer la localización de la función cortical fue la disartria producida por daño en el área de Broca.

En vista de ello se aceptó históricamente que la cognición puede equipararse con la función cortical. Sin embargo, esta perspectiva ignora el hecho de que el sistema nervioso es profundamente reentrante en su conectividad. Como tal, es más factible que se trate de una organización córtico-subcortical, dinámicamente recurrente, que de una organización estrictamente jerárquica que termine en la corteza como punto final.

Dada la popularidad de la concepción jerárquica, vale la pena subrayar algunos de los problemas que tal hipótesis crea. La actividad neuronal en una estructura jerárquica tendería a la convergencia neuronal, en la que cada célula representaría un paso más hacia el reconocimiento sensorial, proceso que culminaría con el famoso concepto de neurona-abuela (es decir, lleva a la idea de

que hay neuronas especializadas que representan cada uno de los objetos de nuestra cognición, como, por ejemplo, la imagen de nuestra abuela). Este planteamiento tiene, entre otras, las siguientes limitaciones: I) el número de posibles perceptos es muy superior al número total de neuronas en el manto cortical; más aún, dado el carácter convergente de la arquitectura jerárquica, el número de tales neuronas (abuela) tendría que ser un pequeño porcentaje del número total de neuronas corticales (3). II) el número de neuronas especializadas representando cada una un componente de la realidad, sería tan exorbitante que haría inmanejable el problema de encontrar la neurona específica y el tiempo requerido para hacerlo haría la cognición muy lenta. Tiene interés aquí el hecho de que tal teoría puede demostrarse falsa haciendo un sencillo experimento de psicofísica; en cualquier estrategia secuencial tomaría mucho más tiempo concluir que la cara no es conocida (ello implicaría efectuar comparaciones con todas las «caras conocidas») que el que tomaría concluir que la cara es familiar (la búsqueda persistiría sólo hasta «encontrar» la cara conocida). El resultado de tal experimento es claro: el promedio de tiempo requerido para identificar una cara como familiar o como desconocida es aproximadamente el mismo; es decir, la organización neuronal básica no es secuencial sino paralela. Y III), finalmente, la hipótesis de la neurona-abuela no explica cómo tales neuronas comunicarían al resto del sistema nervioso su «integración perceptual» única en la cima (los elementos específicos de una categoría dada). En otras palabras, considerando su posición única en la cima de la jerarquía, ¿cómo comunicaría la célula abuela lo que sabe al resto de las neuronas?

Si, por el contrario, las categorías se generan mediante un mapeo espacio/temporal en el sistema tálamocortical, una representación dinámica basada en la coherencia temporal tendría la rapidez necesaria para sustentar las constantes de tiempo de la cognición. Así, es posible considerar que un mapeo simultáneo aprovecharía la organización paralela y sincrónica de las redes cerebrales para generar la cognición.

Las hipótesis que discutimos ahora derivan de dos áreas de investigación: 1) registros electrofisiológicos de células únicas y de redes celulares realizados en animales tanto *in vivo* como *in vitro* y 2) mediciones de la función cerebral humana con imágenes obtenidas con técnicas no invasivas, particularmente con la mag-

netoencefalografía (MEG). La discusión gira en torno de la suposición de que las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas y los eventos dinámicos derivados de su conectividad, resultan en estados resonantes globales conocidos como consciencia.

A la luz de este enfoque, la literatura actual se interesa por dos perspectivas relacionadas, referentes al mecanismo real de esta condición funcional. Una de ellas postula que los eventos coherentes que resultan en cognición ocurren a nivel cortical, y que tales eventos corticales son el sustrato primario de la conjunción (binding). Una segunda perspectiva propone que el sustrato debe ser tálamo-cortical y no puramente cortical (1, 7). Examinemos alguna de las razones que apoyan la segunda propuesta. Pese a que la corteza recibe un gran número de aferentes no talámicos, el daño al tálamo es cognitivamente equivalente al daño a la corteza a la que proyecta. Resultados experimentales con técnicas no invasivas como la MEG en humanos y la investigación con registros extra e intracelulares en animales *in vivo* (8) indican que la cognición es sustentada por la actividad eléctrica resonante que recorre entre las estructuras talámicas y corticales en la banda de frecuencia gamma (es decir, en frecuencias de oscilación de 20 a 50 Hz agrupadas en torno a los 40 Hz). Tales hallazgos favorecen la hipótesis de que los eventos cognitivos dependen de un tipo de actividad que requiere columnas de actividad recurrente tálamo-corticales. De hecho, ya comienzan a dilucidarse los mecanismos neuronales responsables de las oscilaciones talámicas de alta frecuencia capaces de sustentar la sincronización y la coherencia tálamo-cortical.

I) Propiedades oscilatorias de las células talámicas

Hace dos décadas se propuso que, en una red neuronal, la presencia de elementos celulares con propiedades intrínsecas oscilatorias y resonantes facilitaría la coherencia entre los elementos interconectados (9). Además, en una serie de estudios *in vitro* fue posible caracterizar las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas talámicas que sustentan las frecuencias en la banda gamma (25-50 Hz). Se trataba de oscilaciones subumbral que se generan a nivel dendrítico cuando las neuronas talámicas son despolarizadas más allá de -45 mV (10) (Fig. 1). De hecho, el mecanismo neuronal que subyace a la generación de las oscila-

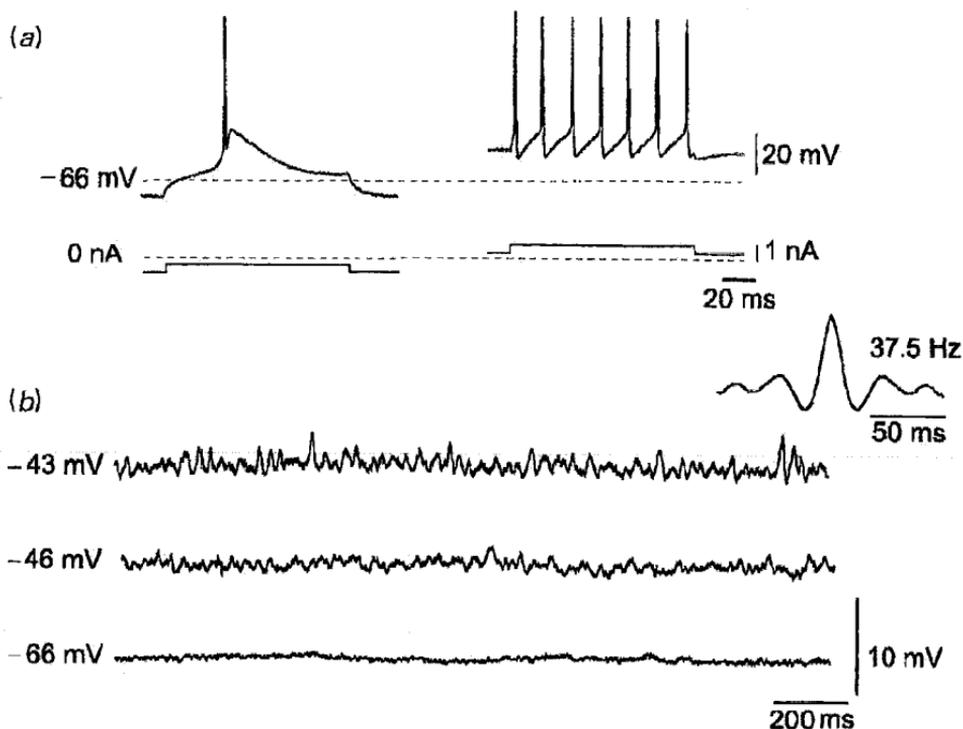
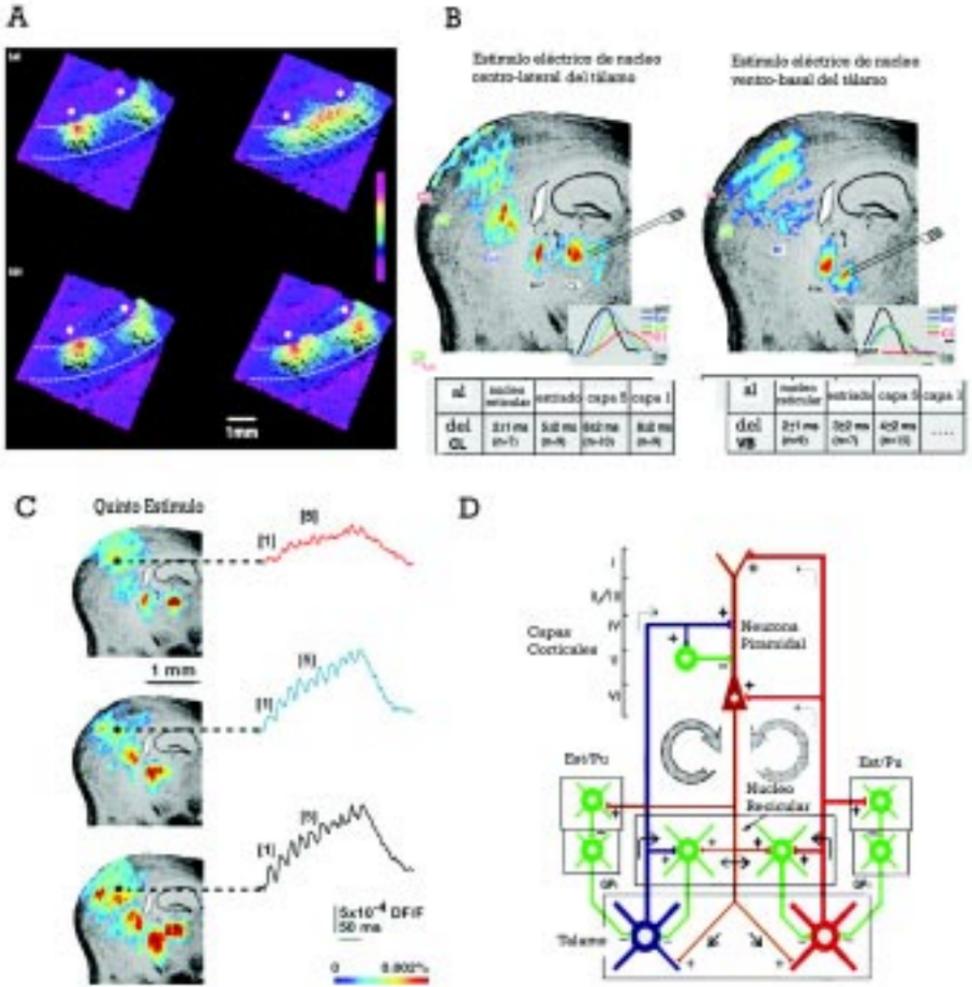


FIGURA 1. Propiedades oscilatorias de las neuronas talámicas.

Registro intracelular *in vitro* de una neurona talámica. (a) La activación directa de una célula talámica con un potencial de membrana de -66 mV (panel izquierdo) evoca una corta y rápida ráfaga (burst) de potenciales de acción desencadenado por la activación de la conductancia de calcio de bajo umbral. Al activar con la misma amplitud un célula con un potencial de membrana cercano a los -40 mV (panel derecho), se evocan potenciales de acción repetidos que disparan de modo tónico por toda la duración el estímulo. (b) La inyección sostenida y directa de corriente saliente evoca, a potenciales de membrana de -46 a menos 43 mV, oscilaciones sub-umbral de alta frecuencia. El autocorrelograma del recuadro corresponde al trazado a -43 mV. Adaptado de [10].

ciones gamma se ha estudiado en neuronas únicas y en circuitos neuronales ajenos al tálamo. Por ejemplo, se ha demostrado que el potencial de membrana de las neuronas inhibitorias parvoespinosas de la capa IV cortical muestra oscilaciones del voltaje a frecuencia gamma (Fig. 1). En este caso la oscilación se produce por la activación secuencial de una corriente de sodio persistente de bajo umbral. En cambio, las oscilaciones rápidas de las células talámocorticales dependen de la activación de canales de calcio voltaje dependientes (10).



Placa 1

A) *Imágenes de la actividad eléctrica de tajadas de corteza cerebral de roedores utilizando tinciones de fluorescencia voltaje sensitivas in vitro.*

El color de la imagen representa el potencial de membrana de las neuronas teñidas cuando están despolarizadas (rojo) e hiperpolarizadas (morado) [ver barra de colores a la derecha]. Las líneas punteadas indican el borde cortical superior e inferior de la tajada. Los puntos blancos representan la posición de los electrodos bipolares de estimulación en la sustancia blanca sub-cortical. Paneles superiores: Respuestas corticales promediadas a 5 ms (panel izquierdo) y 10 ms (panel derecho) después de la estimulación eléctrica sub-cortical repetida a 10 Hz. Paneles Inferiores. Paradigma experimental igual a la de los paneles inferiores derecho e izquierdo pero con estimulación eléctrica a 40 Hz. Nótese que a los 10 ms de iniciada la estimulación a 10 Hz, la actividad cortical se difunde ampliamente sobre la corteza (izquierda, superior) mientras que, a 40 Hz, la activación cortical se convierte en columnar, lo cual demuestra que la geometría de la activación cortical es frecuencia dependiente (modificado de [12]).

B) *Imagen voltaje sensitiva de la actividad tálamo-cortical en una tajada cerebral de roedor in vitro*

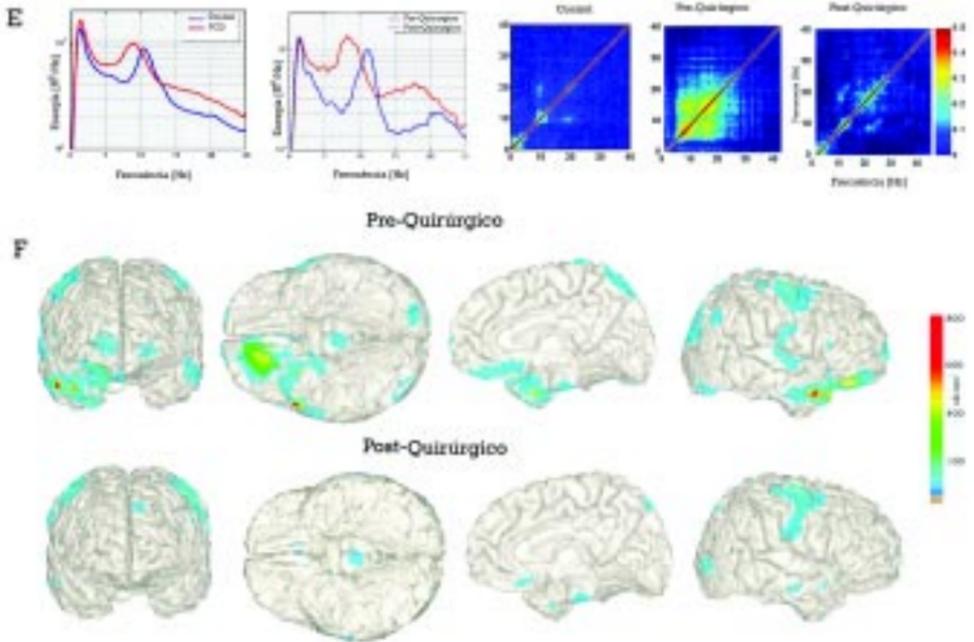
Promedio de una serie de estímulos eléctricos aplicados sobre los núcleos talámicos CL (Centrolateral) [panel de la izquierda] y VB (Ventrobasal) [panel de la derecha]. La imagen generada por la conducción de la actividad evocada por la estimulación del CL y VB. Esta imagen fue luego superpuesta directamente sobre la tinción de Nissl de la tajada cerebral una vez terminado el experimento para relacionar la imagen eléctrica con la anatomía de la tajada. Tanto la estimulación CL como la VB activaban el núcleo reticular (NRT) y después el cuerpo estriado (ES). Las dos diferentes estimulaciones talámicas producen diferentes activaciones corticales. Así, mientras que la estimulación VB activaba las capas 4, 2/3 y 5, la estimulación CL activaba las capas 6, 5 y 1. Los recuadros de la izquierda y derecha corresponden, respectivamente, a perfiles individuales de píxeles que, tras la estimulación CL y VB, se activan sobre el núcleo reticular (líneas negras), en el cuerpo estriado/putamen (líneas azules), y en las capas 5 (líneas verdes) y 1 (líneas rojas), lo que ilustra las diferentes latencias de las respuestas a cada nivel. El intervalo promedio entre el sitio de la estimulación y el punto del registro (medido como el intervalo entre el estímulo y el comienzo de las respuestas individuales de píxeles) se ilustra en la tabla adjunta bajo cada tajada (modificado de 17). Note la geometría de la actividad tálamo-cortical en la cual CL y VB activan capas alternantes de la corteza, especialmente en sus porción superior.

C) *Imagen del voltaje de la unificación temporal tálamo-cortical en una tajada de cerebro de roedor*

Esta imagen representa el mismo paradigma descrito en B. En este caso la respuesta a diez estímulos eléctricos repetidos a frecuencia gamma sobre los núcleos talámicos CL (panel superior), al VB (panel del medio) y tanto al VB como al CL (panel inferior). Nótese la marcada suma de las respuestas cuando se estimula simultáneamente los núcleos CL y VB. A la derecha se muestran los perfiles de un píxel aislado tomado de la capa 5 durante las tres condiciones de estimulación. La suma es supralinear (modificado de 17).

D) *Diagrama de los dos sistemas tálamo-corticales*

Los núcleos específicos sensoriales o motores (azul) proyectan a la capa IV de la corteza produciendo una oscilación cortical debida a la activación directa y a la inhibición pre-alimentante generadas por las inter-neuronas que disparan a 40 Hz (verde). Los colaterales de estas proyecciones producen un efecto inhibitorio de retroalimentación a través del núcleo reticular tálamico (verde). La vía de retomo (flecha circular izquierda) devuelve esta oscilación a los núcleos talámicos específicos y al núcleo reticular a través de las células piramidales de la capa VI (marrón). La segunda retroalimentación (flecha circular derecha) muestra cómo los núcleos intralaminares inespecíficos proyectan a la capa más superficial de la corteza, con colaterales al núcleo reticular. Las células piramidales de la capa V devuelven la oscilación a los núcleos talámicos inespecíficos y al núcleo reticular estableciendo así un segundo circuito resonante. Se propone que la conjunción de recurrencias específicas y no específicas genera la unificación cognitiva temporal.



Placa 2

Imágenes de MEG de un paciente con DTC Psiquiátrico

E) Gráficas de los espectros de energía en fTesla (paneles izquierda) y de coherencia de frecuencias (paneles de fondo azul a la derecha). Las graficas superior izquierda: ilustran espectros de energía/frecuencia contra frecuencia promediados de seis sujetos control (azul) y de un registro típico de paciente con DTC (rojo). En contraste a los registros en control, los pacientes con DTC demuestra un cambio ende frecuencia con un ápice de energía/frecuencia en el dominio theta y un aumento en las bandas theta y beta. La gráfica a la derecha de la anterior ilustra el especto de un paciente esquizoafectivo crónico farmaco-resistente, antes (rojo) y después de la micro ablación selectiva MAS (azul) [25]. Loas paneles de la derecha (fond azul) ilustran el análisis de coherencia espectral de frecuencias entre 0 y 40 Hz. El panel de la izquierda muestra los resultados de un sujeto control. Los paneles del medio y de la derecha ilustran los cambios, en la coherencia espectral antes y después de una intervención quirúrgica tipo MAS (Modificado de [29]).

F) Localización de la fuente del MEG en un paciente esquizoafectivo tras AMS

Localización de la fuente del MEG en un paciente esquizoafectivo. Proyección de la actividad a 4-10 Hz en una imagen de RM de todo el cerebro antes (4 imágenes superiores) y después de una intervención tipo MAS (4 imágenes inferiores). La DTC de este paciente se localizó en el dominio paralímbico derecho que comprendía áreas del poio temporal, y áreas parahipocámpica anterior, orbitofrontal y prefrontal basal medial bilateral. Estos focos de baja frecuencia desaparecen después de la intervención. (Modificado de [29]).

La importancia funcional de las oscilaciones dendríticas del tálamo radica en que la retroalimentación cortical al tálamo se establece sobre segmentos dendríticos distales, lo que permite una oportunidad única para que haya resonancia entre las oscilaciones intrínsecas dendríticas y las oscilaciones corticales. Este punto tiene ulterior significación porque los estados de vigilia y de sueño REM se asocian con despolarización de las neuronas talámicas mientras que el sueño de onda lenta lo hace con hiperpolarización talámica (11). Cada uno de los dos niveles del potencial de membrana genera en las células talámicas un tipo diferente de propiedad oscilatoria intrínseca y de integración neuronal. Considerando estos datos, podemos concluir que la coherencia de los ritmos rápidos en los bucles tálamocorticales depende tanto del patrón de las entradas sinápticas como del estado de modulación de las propiedades intrínsecas de las neuronas involucradas.

Puesto que las entradas sensoriales generan una representación fragmentada de los universales, el problema de la unidad perceptual tiene que ver con los mecanismos que permiten que tales componentes sensoriales se reúnan en una imagen global. Desde hace unos años esto se conoce como «reunificación» (binding) y uno de los mecanismos que la implementaría se ha denominado conjunción temporal.

La activación neuronal sindrónica producida por entradas sensoriales se ha estudiado en las células corticales visuales de mamífero durante la presentación de barras de luz con una orientación y desplazamiento óptimos (4). Los componentes de un estímulo visual que corresponden a un objeto cognitivo, por ejemplo, una barra en un campo visual, generan oscilaciones gamma coherentes en regiones corticales separadas 7 mm o incluso con neuronas en la corteza contralateral. Además, en tales circunstancias, la actividad oscilatoria gamma muestra una alta correlación cruzada entre columnas corticales relacionadas.

Hace más de diez años que los registros MEG mostraron en el humano despierto, oscilaciones tálamocorticales coherentes a 40 Hz (7). Este estudio demostró que la estimulación sensorial podía producir un realineamiento de fase de las oscilaciones que exhiben un alto grado de organización espacial. Esta peculiaridad geométrica hace que tal frecuencia oscilatoria, a la que vez que conserva un alto grado de diferenciación espacial, sea particular-

mente apta para engendrar la conjunción temporal de la actividad neuronal rítmica sobre un área cortical extensa.

La conclusión de que los circuitos tálamo-corticales son capaces de configurar una conjunción espacio temporal coherente se basa, entre otros datos, en imágenes de la distribución espaciotemporal de la actividad aferente, utilizando la técnica de tinción voltaje-dependiente *in vitro*, en la corteza somatosensorial de roedores (12). De hecho, la repetición de estímulos eléctricos de baja frecuencia (10 Hz o menos) a dos entradas corticales aferentes da origen a dos ondas de excitación (Placa 1-A, cuadrante superior izquierdo) que se desplazan horizontalmente y se suman sobre la superficie de un área cortical muy amplia (Placa 1-A, cuadrante superior derecho), con una duración total de 10 msec. Tal distribución de la actividad eléctrica carece de la granularidad espacial necesaria para una discriminación cognitiva rica y no se ajusta a la organización columnar observada en la corteza somatosensorial (13) o visual (14). En cambio, al estimular con frecuencias superiores (40 Hz) la geometría de la activación se restringe rápidamente a áreas de órdenes inferiores al milímetro, o sea, del orden del tamaño de una columna cortical (placa 1-A, panel inferior derecho) en lugar de la geometría más amplia observada con la activación a frecuencias inferiores.

Estos resultados concuerdan con evidencia de que ciertos ritmos cerebrales de baja frecuencia (menores de 15 Hz), como los que caracterizan el sueño de ondas lentas (es decir, husos de sueño y oscilaciones lentas) muestran una coherencia cortical de largo alcance, que en ocasiones puede abarcar toda la neocorteza (11). Por el contrario, durante los estados de activación tales como el estar despierto o durante el sueño REM, las oscilaciones de alta frecuencia (20-50 Hz) muestran un patrón de coherencia el cual, o bien se restringe a las cercanías inmediatas o bien se da entre áreas distantes, pero su geometría es igualmente discreta. Sin embargo, más importante aún, al examinar farmacológicamente el mecanismo que da lugar a tal granularidad funcional, se observa que las áreas de silencio entre los parches de actividad a 40 Hz se generan por inhibición activa. Así, en presencia de bloqueantes del GABA desaparece la fina granularidad que caracteriza la activación gamma.

Lo anterior concuerda claramente con el hallazgo que las neuronas corticales inhibitorias pueden oscilar a altas frecuencias y

con la propuesta de que, dado que tales neuronas tiene un acoplamiento sináptico electrotónico y disparan sincrónicamente, intervienen en la generación de la actividad cortical de banda gamma.

Estos resultados *in vivo* sugieren que la inhibición coherente a nivel cortical tendría una función adicional, consistente en generar «columnas resonantes tálamo-corticales». De aquí se deduce que la columna resonante tálamo-cortical representaría la unidad funcional básica para generar la conciencia. Así, tales columnas constituirían una red con las propiedades de filtro espacial, frecuencia-dependiente. Según lo anterior, la frecuencia forja la forma geométrica de la activación cortical, aumentando el contraste de la codificación mediante la oscilación en banda gamma. En fin, el aumento de contraste entre la activación y la inhibición subyace a la organización columnar (13) observada *in vivo* durante la estimulación visual del manto cortical (14). Esta organización espacial aporta la ventaja adicional de esculpir la resonancia tálamo-cortical que vincula tal activación columnar para formar los grandes patrones necesarios para la coincidencia temporal global, madre de la cognición.

Cuando la interconectividad de los núcleos talámicos se combina con las propiedades intrínsecas de las neuronas individuales, emerge una red neuronal de oscilación resonante en la que los circuitos córtico-tálamo-corticales tienden a resonar en la frecuencia gamma. Según esta hipótesis, y particularmente sabiendo que las células vecinas del núcleo reticular pueden hallarse acopladas electrónicamente, habría neuronas a diferentes niveles, muy particularmente las del núcleo reticular, que se encargarían de sincronizar las oscilación tálamo-cortical gamma globalmente (15).

2. UNIFICACIÓN DINÁMICA DE LA ACTIVIDAD TALÁMICA ESPECÍFICA E INESPECÍFICA

I) Unificación temporal y actividad coherente tálamo-cortical en la banda gamma.

Como hemos visto, la representación sensorial sobre el manto cortical tiene como característica el estar espacialmente fragmentada, lo que plantea interrogantes fundamentales sobre el meca-

nismo responsable de la unidad de la percepción. Es posible, por tanto, que tal unificación ocurra gracias a la coincidencia temporal de la activación que la sinapsis tálamo-corticales específicas e inespecíficas producen sobre las dendritas apicales de las células piramidales. Tal activación genera los potenciales de acción eferentes de las células piramidales que retoman al tálamo estableciendo la recurrencia de activación resonante tálamo-cortical.

Como muchas de tales recurrencias se activan simultáneamente, áreas cerebrales muy distantes unas de otras conforman así una función coherente. Estos grandes conjuntos de eventos isócronos, sostenidos por las propiedades oscilatorias de las neuronas talámicas, pueden reunir todas las entradas sensoriales mediante la coincidencia temporal. Para que tal mecanismo sea útil, las entradas talámicas específicas deben mantener constantemente actualizadas a las estructuras corticales acerca de los eventos externos, es decir, el *contenido* cognitivo posible; a la vez, las entradas talámicas no específicas escogen y unifican la información respecto del contenido basándose en el significado interno, es decir, el *contexto*, que momento a momento emerge de la corteza de las cortezas de asociación y que denominamos *atención* (16). Según esta hipótesis, la activación del tálamo a partir de la actividad recurrente córtico-talámica serviría para mantener un bucle autosostenible de retroalimentación que es modificado continuamente por la información sensorial entrante. La hipótesis según la cual las entradas sensoriales talamocorticales específicas e inespecíficas se suman en las dendritas de las células piramidales se sometió a prueba experimental en una preparación in vitro de rodajas tálamo-corticales utilizando imágenes de tinción sensible a voltaje (17). En estos experimentos se estimularon, a frecuencia de banda gamma, algunos núcleos talámicos específicos (ventrobasal VB) e inespecíficos (centrolateral, CL). Fue así como se visualizó directamente la propagación de la actividad generada en los núcleos VB y CL a la corteza así como la interacción de esta actividad a nivel cortical.

En la placa IB se ha superpuesto una muestra representativa de la propagación de la actividad generada al estimular los núcleos VB y CL en una rodaja tálamo-cortical impregnada con tinción de NISL. Tras la estimulación del VB se observó activación sináptica en el núcleo reticular talámico, primero, en el estriado/putamen después y por fin en la corteza somatosensorial. En ésta la activación de la capa 4 se propaga radialmente a la capas 2/3

y 5. En cambio, con estimulación del CL, además del núcleo reticular y estriado/putamen, se observa a nivel cortical la activación de las capas 1, 5 y 6. Cuando se activan simultáneamente los núcleos VB y CL a frecuencia gamma, las dos actividades se suman supralinealmente en la corteza (Placa 1-C). Estos resultados apoyan la hipótesis de que la unificación temporal de las entradas talámicas específicas e inespecíficas en frecuencia de banda gamma ocurre a nivel cortical.

Así pues, las entradas tálamo-corticales específicas e inespecíficas suman supralinealmente en la corteza, donde la activación coincidente de las capas 1 y 4 es integrada probablemente en la dendrita apical de las pirámides de las capas 5 y 6. Se trata de un punto crucial, ya que estas dos capas representan la salida de retomo al tálamo vía capa 6 de la corteza y la salida principal al resto del sistema nervioso, vía capa 5. Respecto de las proyecciones tálamo-corticales, el hecho de que el sistema inespecífico active la capa 1 concuerda con la distribución anatómica de estos terminales axónicos y pone de relieve la importancia de las entradas sinápticas en los penachos distales de las dendritas apicales de las células piramidales de dichas capas (18).

Se ha demostrado experimentalmente que la activación sináptica de los penachos apicales sirve de integrador de coincidencias (19). La unificación temporal fue demostrada al activarse la capa 1 por el estímulo CL y las capas 2/3 y 4 por estímulo del VB, y observarse una integración bien organizada de estas actividades. De este modo, la conjunción temporal de las entradas a las capas 1 y 4 hace posible detectar por coincidencia, como ya se había propuesto sobre bases teóricas y por estudios a nivel celular unitario. La demostración de que tal evento ocurre fisiológicamente es crucial puesto que representa el mecanismo celular para que la unificación temporal global genere los eventos cognitivos singulares basados en el enorme caudal de actividad sensorial que llega al cerebro en un momento dado.

Lo anterior puede resumirse mediante un esquema muy simplificado del supuesto circuito neuronal que podría servir para la unificación temporal (Placa 1-D), en el cual las células piramidales de las capas 5 y 6 se representan con un solo elemento. Las oscilaciones gamma de los núcleos específicos del tálamo establecen una resonancia cortical mediante la activación directa de las dendritas de las células piramidales y mediante la activación de

40 Hz de las neuronas inhibitorias de la capa 4 (Placa 1-D en verde). Las oscilaciones de las pirámides retoman al tálamo a través de las colaterales axónicas sobre las neuronas del núcleo reticular, que a su vez inhibe las neuronas talámicas, y de modo directo sobre las neuronas talámicas. El otro sistema, inespecífico, se ilustra en azul. En este caso se ve como los núcleos talámicos inespecíficos proyectan a las capas 1 y 5 y al núcleo reticular. Las pirámides de la capa 5 devuelven las oscilaciones al núcleo reticular, a los núcleos intralaminares. Se ha demostrado que las células de este complejo oscilan a frecuencia de banda gamma y pueden activarse de modo recurrente.

La revisión de la literatura científica deja claro que ninguno de estos dos circuitos es capaz de generar la cognición por sí solo. De hecho, como ya se mencionó, las lesiones del tálamo inespecífico producen graves perturbaciones de la conciencia, entre ellas la heminegligencia, en tanto que las lesiones a los núcleos específicos conllevan déficit de la modalidad particular. Según este esquema, las áreas de la corteza con frecuencia máxima en la banda gamma, representarían los componentes del mundo cognitivo que han logrado una actividad óptima en un momento particular.

En conclusión, el sistema tálamo-cortical funcionaría en base a la coherencia temporal, que se expresaría en la simultaneidad de las descargas neuronales, que resultan de la conducción dendrítica tanto pasiva como activa a lo largo de los conductores centrales de las dendritas apicales. Es así como la actividad temporalmente coherente de las entradas oscilatorias específicas y no específicas resultaría de hecho en la coherencia cortical a 40 Hz, suministrando así un mecanismo para la unificación global. De esta forma, el sistema específico aportaría, desde el mundo externo, el *contenido*, y el sistema inespecífico prestaría la conjunción temporal, o el *contexto* relacionado con la atención. Estos dos eventos generarían la experiencia cognitiva unificada.

3. RESONANCIA TÁLAMO-CORTICAL COMO SUSTRATO DE LA CONCIENCIA: ESTUDIOS CON MEG EN HUMANOS

La actividad encontrada a nivel tálamo-cortical en los experimentos *in vitro* en roedores, antes descritos, es relevante para

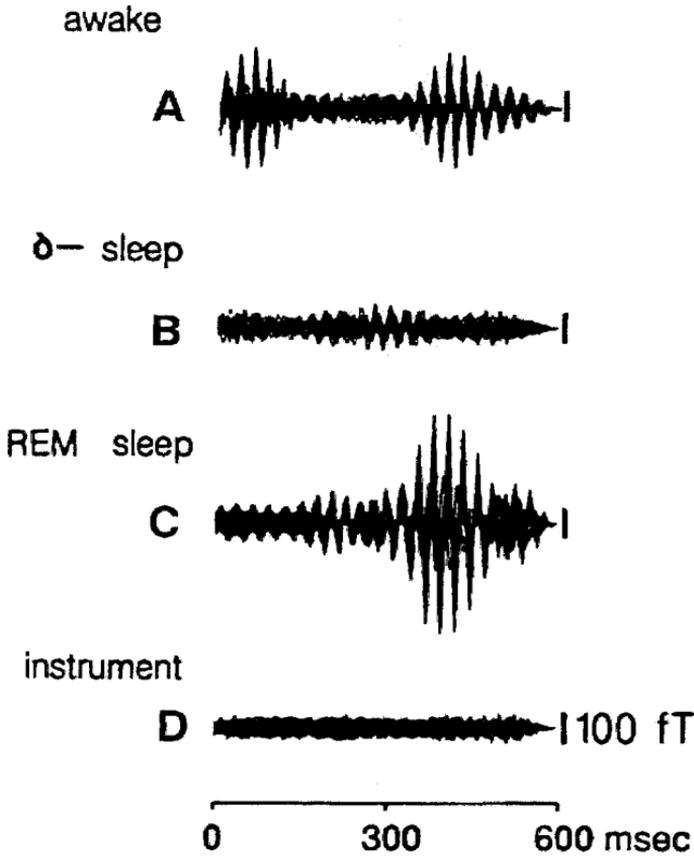


FIGURA 2. Magnetoencefalografía registrando los campos magnéticos oscilantes que acompañan la actividad cerebral humana en la banda gamma.

A) Reiniciación de las oscilaciones en la banda gamma evocada por un estímulo (clic auditivo) en un individuo despierto. B) Durante el sueño delta, un estímulo semejante no evoca dicha reiniciación y no se observa actividad espontánea en la banda gamma. C) Durante los ensueños (sueño MOR), no hay reiniciación en la banda gamma aunque sí hay actividad gamma espontánea. D) Ruido básico instrumental en femtoteslas (fT). (Modificado de [7]).

comprender la función cerebral en humanos dada la similitud en propiedades neuronales y la interconectividad en mamíferos. Si bien es imposible llevar a cabo estudios similares en tejido humano, ya hace más de una década que se demostró actividad tálamo-cortical recurrente en cerebro humano mediante estudios magnetoencefalográficos (MEG) (20).

Tales estudios con MEG indican que existe un intervalo temporal mínimo para la discriminación sensorial, un *quantum* uni-

ficador, del orden de 15 mseg. Este hallazgo sugiere que la coincidencia es un proceso funcional discontinuo determinado por las propiedades dinámicas del sistema tálamo-cortical (21). Además, al registrar de forma continua de la actividad magnética espontánea, se demuestra una actividad semejante en banda gamma durante la vigilia y el sueño REM, pero no durante el sueño delta (7). Finalmente, si bien durante la vigilia, los estímulos auditivos generalizados producen respuestas oscilatorias de realineamiento de fase a 40 Hz (Fig. 2A), en ninguno de los sujetos examinados se observó dicho realineamiento durante el sueño de ondas lentas (Fig. 2B) o durante el sueño REM (Fig. 2C).

Estos hallazgos indican que, si bien la vigilia y el sueño REM son estados eléctricamente semejantes en cuanto a la presencia de oscilaciones de 40 Hz, existe entre ellos una diferencia fundamental: la incapacidad del estímulo sensorial de realinear la actividad de 40 Hz durante el sueño REM. De hecho, durante el sueño REM, los estímulos del mundo externo (inferiores al umbral de despertar) no se perciben, ya que están fuera de contexto con el estado funcional generado por el cerebro en ese momento. En otras palabras, el estado de ensoñación es una situación de hiperatención a la actividad intrínseca, durante la cual la entrada sensorial puede no acceder fácilmente a la maquinaria que genera la experiencia consciente. Éste puede también ser el caso en estados psiquiátricos alucinatorios.

Una posibilidad interesante que se plantea al considerar el posible sustrato morfofisiológico es que el sistema tálamo-cortical inespecífico, particularmente el complejo intralaminar (IL), desempeñe un papel en la generación de la coincidencia. Tanto más cuanto que las neuronas de este complejo IL proyectan de una forma espacialmente continua a las capas más superficiales de todas las áreas corticales, incluyendo las cortezas sensoriales primarias. Tal posibilidad resulta atractiva dado que en registros intracelulares *in vitro* en carnívoros se demostró que tales células descargan salvas a 30-40 Hz, especialmente durante el sueño REM (22). Este hallazgo es consistente con los registros magnéticos macroscópicos comentados aquí (ver Fig. 2) y con el hecho de que las lesiones en el complejo IL llevan al letargo o al coma (23-24).

I) Introspección, realidad, emulación y cognición

Como ya se mencionó, diversas líneas de investigación sugieren que el cerebro es, en esencia, un sistema cerrado capaz de auto-generar actividad en virtud de las propiedades eléctricas intrínsecas de las neuronas que lo componen y de su conectividad. Dicha hipótesis considera que el SNC es un sistema emulador de la «realidad». La entrada sensorial determina los parámetros que definen tal «realidad»; sin embargo, es la actividad iterativa tálamo-cortical la que provee el mecanismo para colocar tal entrada en un contexto coherente que genere la cognición. Esto está también de acuerdo con la observación de que las proyecciones córtico-talámicas son más numerosas que las del sistema sensorial periférico.

Además, las neuronas con capacidades oscilatorias intrínsecas que residen en el entramado sináptico del complejo tálamo-cortical, permiten que el cerebro genere estados dinámicos oscilatorios que configuran los eventos funcionales desencadenados por la estimulación sensorial. En este contexto, estados funcionales tales como la vigilia, el sueño REM, u otras etapas del sueño representan ejemplos sobresalientes de la multiplicidad de estados que la actividad cerebral es capaz de generar. Esta hipótesis supone que, al nacer, la mayor parte de las conexiones del cerebro humano está ya presente, y que se reajusta con precisión durante la maduración normal. Tal *a priori* neurológico fue sugerido por las primeras investigaciones en neurología. Entre ellas, el descubrimiento del centro cortical del habla por Broca y el descubrimiento de los mapas somatotópicos punto a punto en las cortezas motoras y sensoriales y en el tálamo.

Un segundo principio organizador puede tener un valor equivalente, el que se basa más en las relaciones temporales de las neuronas que en las espaciales. Este mapeo temporal puede considerarse como un tipo de geometría funcional.

4. EL SÍNDROME DE LA DISRITMIA TÁLAMO-CORTICAL

Desde hace mucho tiempo diversos trastornos neuro-psiquiátricos han sido relacionados con áreas corticales paralímbricas y el núcleo talámico dorso-medial. De hecho, algunos estudios con pacientes han revelado que, en tales áreas cerebrales, existe una

actividad oscilatoria de baja frecuencia, anormalidades histopatológicas, hipometabolismo y cambios en la RM funcional.

Recientes estudios de MEG en pacientes con trastornos neurológicos o psiquiátricos sugieren una correlación significativa entre tales desórdenes y la hipótesis del diálogo tálamo-cortical en lo referente a la generación de la conciencia. Los registros de la actividad espontánea en el MEG de pacientes con dolor neurogénico, acúfenos, enfermedad de Parkinson, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo o síndrome esquizo-afectivo muestran un incremento en la ritmicidad theta de baja frecuencia (placa 2 E, paneles superiores) junto con un importante aumento generalizado de la coherencia entre las oscilaciones a altas y bajas frecuencias (Placa 2E, panel fondo azul central). Es decir, en pacientes con los trastornos mencionados se encuentran una disritmia tálamo-cortical (DTC) caracterizada por un estado oscilatorio anormal continuo y por hiper-coherencia entre frecuencias altas y bajas, que no ocurren normalmente.

La actividad theta coherente, resultado de la interacción resonante entre el tálamo y la corteza, correlaciona claramente con la generación de salvas de espigas de calcio de bajo umbral en las células talámicas. Estas salvas están directamente relacionadas con la hiperpolarización de las células del tálamo como consecuencia de un exceso de inhibición o con la hiperpolarización que resulta de la desaferentación, es decir una disfacilitación (25). Se considera que la emergencia de síntomas clínicos positivos es el resultado de la activación ectópica de la banda gamma, que hemos llamado el «efecto de borde» (12). Este efecto se ve como un aumento en la coherencia entre oscilaciones de bajas y altas frecuencias que probablemente resulta de una asimetría inhibitoria entre módulos tálamo-corticales de baja y alta frecuencia a nivel cortical.

Que las dolencias neuropsiquiátricas mencionadas corresponden al síndrome de la disritmia tálamo-cortical (DTC) es apoyado por el hallazgo, tanto de la actividad de espigas talámicas de bajo umbral durante intervenciones neuroquirúrgicas (25) como de los patrones característicos en registros MEG descritos antes en tales pacientes (26).

El síndrome de la DTC está caracterizado por la siguiente secuencia de eventos:

I) Hiperpolarización de las células talámicas de relevo y/o del núcleo reticular talámico (NRT) debida a un exceso de inhibición

o a una disfacilitación. Este estado hiperpolarizado es la causa de la deinactivación de los canales T de calcio que produce salvas de espigas de calcio de bajo umbral en neuronas talámicas (Fig. 1) y/o reticulares.

II) Cuando las neuronas se encuentran en tal estado imponen una ritmicidad lenta en sus lazos talamocorticales y son trabadas en el dominio theta de baja frecuencia por las conductancias de sus neuronas. Las proyecciones córtico-talámicas recurrentes y las del NTR que vuelven al tálamo permiten que estas frecuencias se difundan con la suficiente coherencia hacia diversas áreas corticales relacionadas.

En estas condiciones, los registros MEG y EEG demuestran un aumento en la potencia del ritmo theta que además parece relacionarse con el hipometabolismo cortical y talámico observado en la tomografía de emisión de positrones (PET). En los desórdenes psicóticos, la fuente de la enfermedad podría hallarse en el dominio de la corteza paralímbica o del estriado paralímbico, dando lugar a una activación córticotalámica de baja frecuencia.

III) El último paso en la descripción de este síndrome se basa en la posible existencia de una activación de los dominios corticales en la frecuencia gamma debida a una inhibición lateral asimétrica en los circuitos corticales GABAérgicos. El mecanismo para lo anterior se ha denominado el «efecto de borde» (12) (análogo al «efecto de borde» observado en la retina el cual se debe a la asimetría de la inhibición lateral). Tal efecto, que se ha demostrado experimentalmente *in vitro*, se debería a la inhibición asimétrica entre un área cortical de baja frecuencia y dominios próximos de alta frecuencia, lo que resulta en un área de desinhibición que a su vez lleva a la activación de la corteza que rodea al área de baja frecuencia. Esto recuerda la imagería visual observada en la migraña. Los estudios de MEG apoyan el postulado del mencionado «efecto de borde», puesto que en estos desórdenes se observa una amplia coherencia a diversas frecuencias entre los dominios theta y gamma, en los pacientes examinados. En tal caso, la activación aberrante de áreas corticales, a alta frecuencia, se expresaría en un actividad coherencia anormal entre frecuencias bajas y altas en el MEG tal como se ve en pacientes psicóticos.

Las características del síndrome DTC sugieren las bases de un posible tratamiento que supere los neurolépticos de uso actual. Un abordaje prometedor consistiría en desarrollar bloqueantes de ca-

nales de calcio de tipo T que operan específicamente sobre grupos talámicos particulares. Tales agentes controlarían la actividad talámica intrínseca de baja frecuencia observada en los pacientes ya descritos (25). Mientras estas drogas específicas son desarrolladas, otros procedimientos que han resultado muy favorables para pacientes con enfermedad de Parkinson, podrían implementarse en otras enfermedades. Entre ellos se incluyen la estimulación cerebral profunda (ECP) (28) o la mini-ablación selectiva (MAS) de estructuras pre-talámicas o talámicas inespecíficas (26).

Lo anterior se ilustra en el ejemplo que sigue. Se obtuvo la imagen MEG de un paciente con una historia de 20 años de un trastorno esquizoafectivo farmacorresistente, caracterizado por manifestaciones delirantes, alucinatorias y afectivas bipolares. Los registros del MEG mostraban un espectro de frecuencia con aumento en la amplitud del dominio theta (4-8 Hz), con presencia de 1 o 2 ápices (Placa 2E panel superior derecho, rojo). Además, se observaba un incremento en la amplitud beta y en la coherencia tanto dentro del dominio theta como entre el dominio theta y los dominios alfa y beta (9-13 Hz y 13-30 Hz), (placa 2E, panel inferior del centro, marcado pre-quirúrgico). El ápice a frecuencia alfa prácticamente se suprimió (compárese con los resultados post-quirúrgicos en el mismo panel, azul). Además, la localización MEG del origen de la actividad theta demostró una distribución muy definida de actividad sobre los dominios paralímbicos asociativos (Placa 2F conjunto superior de paneles), comparada con los resultados del mismo paciente después de la MAS (Placa 2F conjunto inferior de paneles) (29). Algunas semanas después de una talamotomía centrolateral posterior (TCP) y de una palidotomía anteromedial (PAM), este paciente comenzó a aliviarse progresivamente de sus síntomas hasta la mejoría total. Hoy, a los dos años y medio después de la cirugía, disfruta de la persistencia de esta mejoría.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La hipótesis básica en relación con la génesis de este síndrome es que la DCT es una propiedad intrínseca del sistema nervioso central producida por cambios en las conductancias jónicas intrínsecas dependientes de voltaje a nivel de las neuronas talá-

micas de relevo, a saber, la deinactivación de los canales de calcio tipo T por la hiperpolarización de la membrana celular. El resultado de tal deinactivación es una oscilación talámica continua debido a la producción de las salvas de espigas de calcio de bajo umbral que sintonizan la porción afectada de los circuitos tálamo-corticales en un «atractor» de resonancia de baja frecuencia. La continua recurrencia de frecuencias lentas disfacilita la corteza a la que proyectan generando los síntomas negativos de la DTC (parálisis en el Parkinson, sordera en los acúfenos, inatención en la psicosis). Esta frecuencia baja, además, desinhibe los circuitos corticales anatómicamente relacionados dando lugar a una actividad de banda gamma, el «efecto borde», y a la generación de síntomas positivos (temblor en el Parkinson, acúfenos, delirios y alucinaciones en la psicosis). Cuando la causa es talámica, el mecanismo disrítmico es «ascendente» (botton-up), del tálamo a la corteza. En otras situaciones como la epilepsia o dolor neurogénico central, o en algunos trastornos neuropsiquiátricos de origen cortical, el mecanismo de la disritmia es «descendente» (top-down), y sería desencadenado por una reducción de la entrada córtico-talámica. Ambas situaciones (ascendente o descendente) resultan en un exceso de inhibición a nivel talámico o disfacilitación, generando hiperpolarización de membrana y oscilación de baja frecuencia. La propuesta es que el mismo mecanismo que es responsable de la génesis de la consciencia puede generar trastornos neuropsiquiátricos cuando se altera su organización y temporalidad. En ambos casos se general un atractor de baja frecuencia asociado a otro de alta frecuencia.

En conclusión, la cognición, propiedad de los ritmos tálamo-corticales, funcionaría en base a la coherencia temporal. Cambios en esta dinámica resulta en estados neurológicos y psiquiátricos que pueden entenderse y abordarse clínicamente mediante administración de fármacos y en caso de estadios famacorresistentes, mediante cirugía estereotáxica, con el fin de implantar electrodos para estimulación eléctrica profunda o mico-lesiones de puntos específicos en el circuito tálamo-cortical.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) LLINÁS, R. and PARÉ, D. (1991): «Of Dreaming and Wakefulness». *Neuroscience*. 44:521-535.
- 2) LLINÁS, R. (1988): «The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insight into central nervous system function». *Science* 242:1654-64.
- 3) LLINÁS, R. (2001): *I of the Vortex; from neurons to Self*. MIT Press.
- 4) Gray, C.M. and Singer, W. (1989): «Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 86:1698-1702.
- 5) CRICK, F. and KOCH, C. (1990): «Some reflections on visual awareness». *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55:953-962.
- 6) EDELMAN, G.M. (1987): *Neurona! Darwinism: The Theory of Neuronal Group Selection*. Basic Books New York.
- 7) LLINÁS, R. and RIBARY, U. (1993): «Coherent 40-Hz oscillation characterizes dream state in humans». *PNAS USA*. 90:2078-2081.
- 8) STERIADE, M.; CURRÓ DOSSI, R. and CONTRERAS, F. (1993): «Electrophysiological Properties of Intralaminar Thalamocortical Cells Discharging Rhythmic (MO Hz) Spike-Bursts at \approx 1000 Hz During Waking and Rapid Eye Movement Sleep». *Neuroscience*. Vol. 56. 1:1-9.
- 9) LLINÁS, R. and JABNSEN H. (1982): «Electrophysiology of mammalian thalamic neurones in vitro». *Nature* 1982; 297: 406-8.
- 10) PEDROARENA, C. and LLINÁS, R. (1997): «Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons». *PNAS*. 94: 724-8.
- 11) STERIADE, M.; JONES, E. G. and McCORMICK, D.A. (1997): «Thalamus». *Elsevier Science*.
- 12) LLINÁS, R.; RIBARY, U.; CONTRERAS, D.; PEDROARENA, C. (1998): «The neuronal basis for consciousness». *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* 353: 1841-1849.
- 13) MOUNTCASTLE, V.B. (1997): «The columnar organization of the neocortex». *Brain* 120:701-722.
- 14) HUBEL, D.H. and WIESEL, T.N. (1974): «Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex». *J. Comp Neurol.* 158: 267-294.
- 15) LANDISMAN and CONNORS (2002): *J. Neuroscience* 22:1002-1009.
- 16) LLINÁS, R. et al. (1994): «Content and context in temporal thalamocortical binding. Temporal Coding in the Brain. Buzsaki et al. eds. Springer-Verlag, Berlin.
- 17) LLINÁS, R.; LEZNIK, E. and URBANO, J.F. (2002): «Temporal binding via coincidence detection of specific and non-specific thalamocortical inputs: A voltage dependent dye imaging study in mouse brain slices». *PNAS* 99:449-454.
- 18) RHODES, P.A.: «Functional implications of active currents in the dendrites of pyramidal neurons. In Cerebral Cortex (pp. 139-200) V13, Ulinski, Jones and Peters Eds, Plenum: New York.

- 19) LARKUM, M.E.; ZHU, J.J. and SAKMANN B. (1999): «A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers», *Nature* 398:338-341.
- 20) RIBARY, U. *et al.* (1991): «Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40Hz oscillations in humans». *PNAS* 88:11037-11040.
- 21) JOLIOT, M.; RIBARY, U. and LLINÁS, R. (1994): «Neuromagnetic oscillatory activity in the vicinity of 40 Hz coexists with cognitive temporal binding in the human brain». *PNAS USA* 91:11748-11751.
- 22) STERIADE, M.; CURRÓ-DOSSI, R., and CONTRERAS, D. (1993): «Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythms (40 Hz) spike-bursts at 1000Hz during waking and rapid eye movement sleep». *Neuroscience*, 56: 1-9.
- 23) FACON, E.; STERIADE, M. and WERTHEIM, N. (1958): «Hypersonmie prolongée engendrée par des lésions bilatérales du système activateur médial le syndrome thrombotique de la bifurcation du tronc basilaire». *Rev. Neurol.* 98:117-133.
- 24) CASTAIGNE *et al.* (1962): «Ramollissement pédonculaire médian, tegmento-thalamique avec ophtalmoplégie et hypersonnie». *Rev. Neurol.* 106:357-367.
- 25) LLINÁS, R.; RIBARY, U.; JEANMONOD, D.; KRONBERG, E. and MITRA, P.P. (1999): «Thalamo-cortical Dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, vol. 96, 15222-15227.
- 26) JEANMONOD, D. *et al.* (2001): «Thalamocortical dysrhythmia II. Clinical and surgical aspects». *Thalamus and Related Systems* 1: 245-254.
- 27) LLINÁS, R. *et al.* (2001): «Thalamocortical dysrhythmia 1. Functional and imaging aspects». *Thalamus and Related Systems* 1: 237-244.
- 28) ZONENSHAYN, M.; MOGILNER, A.Y. and REZAI, A.R. (2000): «Neurostimulation and functional brain imaging». *Neurological Research* 22:318-325.
- 29) JEANMONOD *et al.* (2003): «Neuropsychiatric thalamocortical dysrhythmia: Surgical implications». *Neurosurg. Clin. N. Amer.* 14:25 1-265.

INTERVENCIONES

Prof. Rubia Vila

Quisiera darle las gracias al Prof. Llinás por la elegante presentación, a lo que ya nos tenía acostumbrados. En primer lugar, has presentado la actividad durante el sueño REM y lo has correlacionado con los ensueños. Pero ¿qué ocurre con los ensueños que tienen lugar fuera del período REM? En segundo lugar, parece claro que existe un denominador común en las disritmias tálamo-corticales en muchas enfermedades, la pregunta sería si estas son la causa o el efecto de ellas. En último lugar, parece

evidente que el cerebro funciona eléctricamente, ¿pero es que los neurotransmisores químicos no tienen ninguna función? ¿no es cierto que fármacos que interactúan con los neurotransmisores tienen un claro efecto?

Prof. López-Ibor Aliño

Muchas gracias, Prof. Llinás, por su conferencia, llena de sugerencias y que abre nuevos caminos de comprensión a los fenómenos que subyacen a mucha patología mental. En primer lugar, quiero preguntarle sobre las posibilidades de utilizar la estimulación magnética transcraneal para recuperar la funcionalidad de los circuitos corto-talámicos descritos por Vd., dado que se viene utilizando con éxito en el tratamiento de cuadros depresivos y obsesivos, entre otros, con éxito.

En segundo lugar, querría señalar que en los últimos años trabajos de nuestro grupo con magneto-encefalografía, realizados con el profesor Ortiz, y con PET, sugieren que, en la patología obsesiva por ejemplo, no puede hablarse de un origen cortical o subcortical. Más bien se trata de disfunción de un circuito que involucra a la corteza fronto-basal, la parte ventromedial del núcleo caudado, al *globus pallidus* y a los núcleos talámicos anteriores y dorsales.

Por otra parte, en mi opinión, después de haber revisado muchos casos en enfermos obsesivos a leucotomías en los años cincuenta y sesenta y de capsulotomías estereotáxicas en las décadas siguientes, las intervenciones de cirugía psiquiátrica más eficaces en trastornos obsesivos sobre todo, son aquéllas que interrumpen conexiones tálamo frontales, subrayando una vez más la importancia de sus trabajos expuestos hoy aquí.

Prof. Fernández de Molina

Deseo felicitar muy vivamente al Dr. Llinás por tan brillante exposición, el gran interés de su contenido, la belleza iconográfica de la misma y agradecer en fin su gentileza por venir a la Real Academia para presentarnos tal cúmulo de nuevos conceptos, que conducen a una de las ideas de más raigambre biológica de los

últimos tiempos, el concepto de *síndrome neuropsiquiátrico* basado en la generación de una *disritmia talamocortical*. Llinás parte del análisis de las propiedades eléctricas intrínsecas de la neurona individual para pasar a conceptos de oscilación neuronal, resonancia y coherencia. El sistema nervioso, nos dice, es un sistema cerrado capaz de autogenerar actividad intrínseca, en fin, un sistema emulador de la realidad. Estas propiedades intrínsecas junto con el entramado sináptico de las neuronas van a determinar los distintos ritmos eléctricos y los correspondientes estados de función cerebral global, uno de los cuales es la cognición. Valiéndose de la Magnetoencefalografía (MEG) ha estudiado las características espaciotemporales de la actividad talamocortical, de los ritmos de la baja-theta y alta-gamma-frecuencia y de sus propiedades de organización espacial y de respuesta a la estimulación sensorial.

En la teoría que nos acaba de presentar Llinás, el tálamo y la corteza cerebral descargan en sincronía a alta frecuencia (40 Hz) creando la conciencia. Cuando dormimos la descarga es a baja frecuencia. En la disritmia lo patológico es la descarga a baja frecuencia de modo permanente estando despiertos. Los pacientes disrítmicos tienen un tálamo «durmiente» cuando están en situación de vigilia. Esta baja frecuencia talámica causa que parte de la corteza cerebral también descargue a baja frecuencia. Pero los síntomas de la disritmia aparecen cuando las zonas corticales vecinas, en virtud del «efecto de borde», empiezan a descargar a frecuencia gamma, durante la vigilia y fuera de contexto. Los síntomas que aparecen dependen de la zona del tálamo y corteza en que se genera la disritmia. En la disritmia se reúnen con el mismo mecanismo procesos tan variados como el Parkinson, los acufenos, el dolor neurogénico, los estados depresivos, los obsesivos-compulsivos y los procesos esquizoafectivos. Esto abre una gran perspectiva en cuanto al tratamiento posible. Tanto en el sentido de utilizar la estimulación cerebral, como la realización de pequeñas lesiones en zonas críticas del sistema, por no hablar de la posibilidad de desarrollar nuevas drogas que de algún modo controlen la actividad de baja frecuencia mediante el bloqueo de los canales T de calcio.

Finalmente, una pregunta después de este largo comentario. Los procesos patológicos que quedan englobados en este síndrome neuropsiquiátrico comportan en su origen una serie de trastornos bioquímicos, cambios en sistemas enzimáticos complejos,

cambios patológicos de ciertos sistemas de neurotransmisores, que si bien en un principio son funcionales terminarán generando alteración morfológica. Mi pregunta es: en los pacientes que se mejoran con el tratamiento de la disritmia mediante pequeñas lesiones, con mejora o desaparición de los síntomas, ¿qué pasa con la alteración en los sistemas bioquímicos?, ¿desaparece la alteración bioquímica, causa del trastorno, con la vuelta a la normalidad de los ritmos tálamo-corticales?

De nuevo mi felicitación por esta relevante presentación y gracias por venir a informarnos personalmente de los resultados de estas investigaciones de tan trascendental importancia.

CONTESTACIÓN DEL PROF. LLINÁS

Al Prof. Rubia Vila

Respecto a su primera pregunta nosotros estudiamos el estadio REM y lo encontramos relacionado con la presencia de estados de ensoñación claros y con actividad oscilante de frecuencia gamma. En el sueño de frecuencia delta nuestros sujetos nunca reportaron ensueños cuando los despertamos en tal estadio. Como Ud. menciona en el estadio de sueño 1 se ha reportado ensoñación. Nosotros no hemos estudiado ese estadio porque a diferencia del REM los sujetos reportan ensueños inciertos y de difícil caracterización debido a su corta duración. Un segundo problema con los estados intermedios es que el carácter puntual de frecuencia gamma la hace difícil de detectar si no se utilizan técnicas de registro y de análisis adecuadas y por ende resultados utilizando registros de EEG y observación directa son un tanto difíciles de juzgar. Nuestra posición con respecto a los ensueños, dada la estructura compleja de la cognición que ocurre en tales estadios, es que se asocia con la geometría de activación cortical rápida y puntual que caracteriza la frecuencia gamma.

Su segunda pregunta, la disritmia tálamo-cortical, es para nosotros un mecanismo causal, ya que cuando desaparece abruptamente tal disritmia (vg. durante la estimulación eléctrica profunda), desaparecen pari-pasu las anomalías clínicas, las cuales reaparecen de igual modo cuando termina tal estimulación. Eso implica que la distribución espacial de la actividad de coherencia

neuronal es la base fisiológica para la anomalía y no el mecanismo químico, ya que este último es común a todas las disritmias.

Su tercera pregunta es la clásica que se hacen los electrofisiólogos frente a la biología molecular. ¿Es la electricidad o es la química? La pregunta nace de no recordar que sin un componente eléctrico la química local no tiene capacidad sistémica, y sin la parte química (incluyendo los canales iónicos, ligando y voltaje dependientes y la biología molecular de citosol neuronal) no existe el componente eléctrico. Es decir, tanto lo eléctrico, que organiza temporoespacialmente lo químico, y lo químico, que subyace lo eléctrico, generan las propiedades emergentes que le dan funcionalismo al sistema nervioso. Por lo tanto, si se altera una se altera, *ipso facto*, la otra. Las dos son necesarias, pero individualmente no suficientes.

Al Prof. López-Ibor Aliño

Respecto a la estimulación magnética: No hay la menor duda que tal estimulación, como el electrochoque, puede restaurar el ritmo tálamo-cortical normal, rompiendo el ciclo vicioso que establece el atractor reentrante tálamocortical de frecuencia baja (4-6 y 6-8 Hz). Sin duda, la estimulación magnética es preferible al electrochoque y es más específico y fácil de tolerar. El problema con tales metodologías es la corta duración de su efecto terapéutico.

Sus comentarios respecto a la génesis de la disritmia, coinciden totalmente con nuestros estudios.

Al Prof. Fernández de Molina

Es para mí un placer inmenso oír su comentario. En él resume, de modo elegante y claro, lo que propongo que es la disritmia tálamocortical.

Respecto a su pregunta, la disritmia tálamocortical, dado su carácter de atractor dinámico constante, termina produciendo lo que hemos llamado «slow burn». Este «arder lento» producto de la citotoxicidad local en las áreas involucradas terminan produciendo, con el tiempo, degeneración córtico-talámica. Además, sien-

do un fenómeno de retroalimentación, se propaga lentamente a las cortezas adyacentes, razón por la cual hemos propuesto que tal mecanismo puede explicar las degeneraciones que se ven en la corteza motora de los parkinsonianos crónicos y en la corteza frontal en psicosis de larga duración. Su importante pregunta me abre además la posibilidad de comentar otros dos puntos. Primero, el sentido de urgencia que se debe tener en cuenta, cuando se diagnostica una disritmia tálamo-cortical, dado que el fenómeno, si no se trata farmacológica o quirúrgicamente, termina empeorando con la edad. Segundo, que dada la ritmicidad lenta del atractor disrítmico se debe observar en el PET como un área de baja actividad metabólica. Esto se ha reportado con frecuencia, respecto a los lóbulos frontales en los estados psicóticos, pero se publica sin comentarios respecto a mecanismo.

Finalmente, queridos colegas Académicos, os comento que, como es bien sabido, tanto el *ethos* como el *pathos* de una Academia se mide por la asistencia, comentarios y preguntas que una potencia evoca. Os agradezco vuestra generosidad al asistir y escuchar, y vuestra gentileza e inteligencia al comentar y preguntar respecto a mi presentación.