

# El tálamo: una puerta dinámica a la percepción

F.J. Cudeiro-Mazaira, J.C. Rivadulla-Fernández

## THE THALAMUS: A DYNAMIC DOOR TO PERCEPTION

**Summary.** Introduction. *Most sensory information reaches the cerebral cortex after passing through the thalamus. Since we are critically dependent on the activity of our senses for our relationship with the outside world, we may consider the thalamus to be a key part of perception.* Development. *Far from behaving as a simple relay station, the thalamic circuits represent the framework on which to build a truly dynamic biological filter which can select the messages to reach the cortex according to their relevance and the behavioural state of the person. Such filtering implies the participation of many neurotransmitters which represent as many different systems. Outstanding amongst these are the groups formed by acetylcholine and nitric oxide axons arising from the brainstem, and corticofugal fibers which are sent back from the cortex to the thalamus.* Conclusion. *In this paper we review the functional aspects of the thalamic control of information, particularly of the visual system, with reference to alterations derived from its malfunction. [REV NEUROL 2002; 34: 121-30]*

**Key words.** Acetylcholine. Corticofugal. Glutamate. Lateral geniculate body. Metabotropic. Nitric oxide. Thalamus. Visual cortex.

## INTRODUCCIÓN

En un esquema general del funcionamiento de los sistemas sensoriales, la actividad que se inicia con la activación del receptor periférico se dirige, codificada en forma de impulsos eléctricos (potenciales de acción), hacia el tálamo y después hacia las distintas zonas de la corteza cerebral, para que, finalmente, percibamos el mundo que nos rodea. Esta transmisión de la información sensorial tiene una apariencia lineal, organizada en estadios jerárquicos de procesamiento. Sin embargo, en cada uno de estos estadios intermedios la información se modifica antes de ser transferida. Pongamos un ejemplo, el lector que esté interesado en estas líneas, depende críticamente del sistema visual; a otros sistemas sensoriales, como el tacto o incluso la audición, se les da, en este preciso momento, una importancia secundaria. Dicho en otros términos, es necesario primar la transmisión a través de un determinado canal, por lo que hemos de admitir que el sistema es susceptible de ser modulado y es por lo tanto dinámico. Otro ejemplo nos lo proporciona la diferencia entre el sueño y la vigilia. En cualquiera de los dos estados, los receptores periféricos se activarán ante el estímulo adecuado, y la información se trasladará al resto del cerebro, pero la relevancia de la señal, la forma de transmitirse y la utilización que nuestro sistema nervioso pueda hacer de ella, varía de forma notable de una situación conductual a otra.

Gran parte del control modulador al que nos hemos referido se lleva a cabo en el tálamo [1,2], una estructura que de simple estación de relevo ha pasado a considerarse como un filtro di-

námico para la información sensorial que será enviada a la corteza [1-3]. Este filtraje al que aludimos se realiza de acuerdo con las conexiones que el tálamo recibe tanto desde el tronco del encéfalo como desde la propia corteza (Fig. 1), de forma que las células de proyección talámicas (también llamadas de relevo) reciben unas aferencias específicas (la información sensorial propia de cada sistema) que son excitadoras, utilizan como neurotransmisor el glutamato [4-8] y están organizadas morfológicamente y funcionalmente de forma muy precisa para maximizar su efecto excitador [9,10], y unas aferencias moduladoras que realizan su cometido utilizando diversos tipos de neurotransmisores, y que en términos generales modifican la excitabilidad de las neuronas talámicas [1,11]. Centrándonos en el sistema visual, esto se resume como sigue.

### Aferencias gabérgicas

Las células del núcleo geniculado lateral (NGL) reciben un importante componente inhibitorio (mediado por receptores GABA<sub>A</sub> y GABA<sub>B</sub> [12,13]) que proviene de las neuronas del núcleo reticular del tálamo [14-17], formado por una delgada capa de células que se dispone dorsalmente en forma de casquete sobre el núcleo geniculado (por ello, en el sistema visual es conocido como núcleo perigeniculado, NPG). Estas conexiones inhibitorias tienen una gran relevancia a la hora de entender cómo se maneja la información visual en el tálamo, por ejemplo para configurar los campos receptores<sup>1</sup> de las neuronas de relevo, para explicar los distintos patrones de actividad eléctrica que se pueden registrar en el tálamo y en la corteza dependiendo de la situación conductual del sujeto (atento, dormido, despierto), o incluso en situaciones patológicas como la epilepsia. Durante los períodos de adormecimiento o de sueño de ondas lentas, las neuronas del NPG disparan brotes de potenciales de acción separados por silencios que inducen una alternancia de actividad inhibitoria-excitatoria en las cé-

Recibido: 02.11.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 08.11.01.

Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom). Departamento de Medicina. Universidad de A Coruña. A Coruña, España.

Correspondencia: Dr. Javier Cudeiro. Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom). Departamento de Medicina. Universidad de A Coruña. Campus de Oza. E-15006 A Coruña.

Agradecimientos. Los trabajos que aquí se describen se han realizado con financiación de la Xunta de Galicia, del FIS y de la CICYT.

© 2002, REVISTADENEUROLOGÍA

<sup>1</sup> Campo receptor es la zona de la retina, y por extensión del espacio visual, que al ser estimulada es capaz de modificar la actividad de una célula de la vía sensorial.

lulas del núcleo geniculado que envían sus axones a la corteza. Ello se traduce en una actividad oscilatoria, rítmica y de baja frecuencia que se extiende por el tálamo y la corteza. Dicha actividad se encuentra fuertemente modulada por la propia corteza, según las aferencias corticofugales, que además de alcanzar el NGL, emiten colaterales hacia el NPG. Lo contrario ocurre al despertarse o en situaciones de atención. La actividad de las neuronas talámicas cambia, y pasa del modo de ráfaga al modo tónico, en donde los potenciales de acción se registran de forma más irregular y continua. Este cambio está muy influido por la actividad aumentada de las aferencias colinérgicas del tronco que, en términos generales, inhiben a las células gabérgicas del NPG y excitan a las del geniculado [11].

#### Aferencias corticales

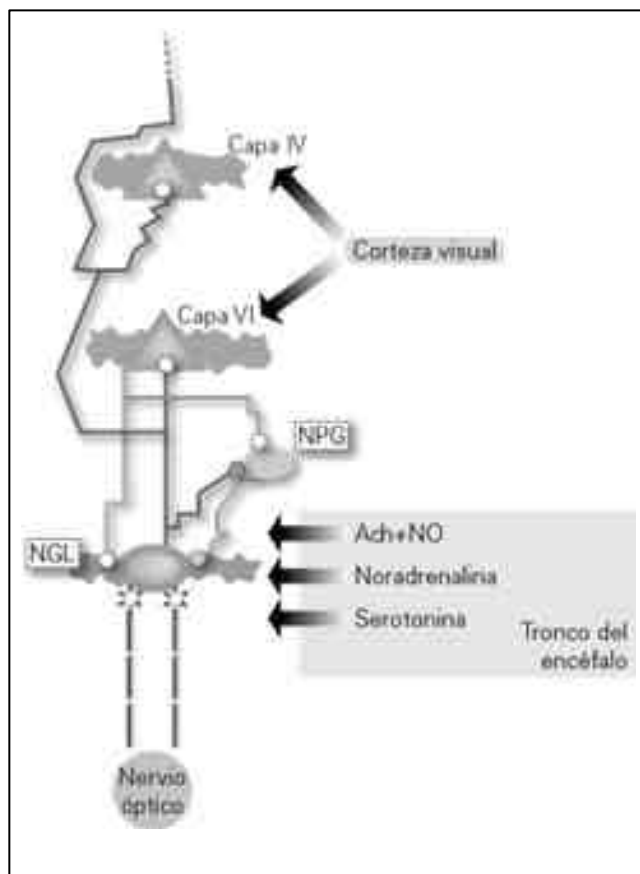
La corteza visual primaria (V1) constituye el blanco a donde proyectan los axones procedentes del tálamo, concretamente del NGL, dando lugar a la principal vía de información visual. Estos axones realizan contactos sinápticos fundamentalmente en la capa IV de la corteza pero también en las capas II/III y en la capa VI. Precisamente desde esta última se origina la vía corticofugal (o corticotalámica), formada por un gran número de axones que vuelven hacia el NGL, son de naturaleza excitadora y utilizan el glutamato. Resulta muy llamativo que, en número de aferencias que llegan al tálamo, esta vía supera con mucho a las procedentes de la retina (una proporción aproximada de 10:1) [18]. Sobre este sistema de control volveremos más adelante.

#### Aferencias del tronco

La mayoría de los contactos sinápticos que se establecen debido a fibras nerviosas que proceden del tronco del encéfalo se originan en tres zonas bien diferenciadas:

- La región peribraquial (sus células están próximas *albrachium conjuntivum*) cuyos axones utilizan acetilcolina (ACh) [19-21] y óxido nítrico (NO) [22]. Sin duda, debido al número que representan [22], a la atención que se les ha prestado en los últimos años y a su relevancia funcional se consideran las más importantes [23]. La activación de las fibras colinérgicas produce un potencial postsináptico excitatorio (PPSE) en las neuronas de proyección talámicas (las que envían sus axones hacia la corteza). A su vez, este potencial se genera por la activación de dos receptores distintos [11,24,25]; un receptor nicotínico que permite la entrada en la célula de iones positivos y origina el componente rápido del PPSE, y un receptor muscarínico (del tipo M1) que, mediante un sistema de segundos mensajeros, produce el cierre de una conductancia de potasio. Esto se manifiesta como un potencial excitatorio, lento y duradero. En definitiva, mediante la acetilcolina el tronco del encéfalo es capaz de producir una despolarización de las neuronas de proyección, lo que permite modificar su modo de disparo, pasando de fásico (durante el sueño lento, por ejemplo) a tónico (al despertar) [11,24-26].

Sin embargo, los *input* colinérgicos actúan de forma opuesta sobre las interneuronas del núcleo geniculado y sobre las células del NPG, inhibiéndolas [24,27-29]. Esta acción se lleva a cabo por medio de un receptor muscarínico distinto (M2) [11,24,25,30,31], que produce la apertura de un canal de potasio hiperpolarizando la célula (lleva su potencial de



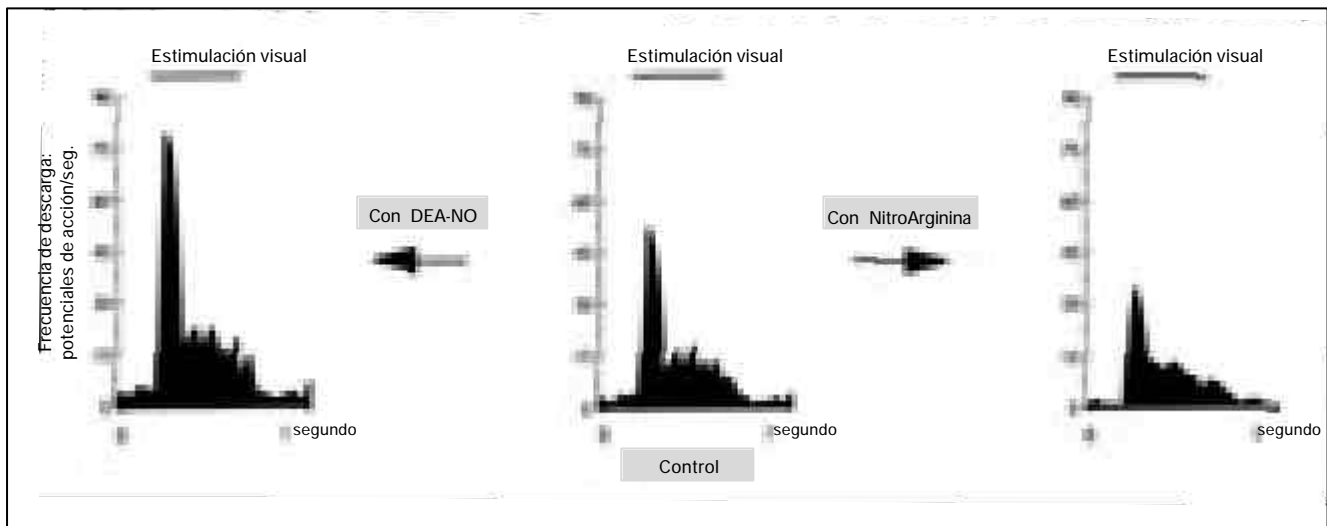
**Figura 1.** Representación esquemática de las principales vías de entrada y salida del núcleo geniculado lateral (NGL). La información llega desde la retina a través del nervio óptico y es enviada hacia las capas IV y VI (y en menor cuantía II/III) de la corteza visual. Además, la actividad en el núcleo está modulada por las aferencias que llegan del tronco del encéfalo, del núcleo perigeniculado (NPG) y de la capa VI de la corteza visual. Para más detalles sobre los efectos de cada una de las aferencias, véase el texto.

membrana a valores más negativos). De esta forma, la acetilcolina consigue un efecto excitador doble sobre las neuronas de proyección: las despolariza de forma directa y las desinhibe al hiperpolarizar las interneuronas y las células del PGN.

- El *locus ceruleus*, que da lugar a fibras noradrenérgicas con un efecto excitador sobre las células talámicas de proyección y sobre las neuronas del PGN [11,25,32], pero que no produce un efecto claro sobre las interneuronas [33].
- Los núcleos del rafe, en donde se originan las aferencias serotoninérgicas. El efecto de la serotonina sobre el tálamo es complejo y existen notables discrepancias entre los datos obtenidos con experimentos *in vivo* (disminuye la actividad de las neuronas) [34], y los resultados *in vitro* (efectos excitatorios) [11,25]. Esta discrepancia puede explicarse por un efecto excitador muy potente sobre las interneuronas que inhibiría a las células de relevo [11,25].

#### Otras aferencias

Otras zonas del cerebro contribuyen en menor medida a las fibras nerviosas que llegan al núcleo geniculado lateral y sus efectos fisiológicos han sido mucho menos estudiados. Entre ellas se encuentra los axones histaminérgicos que provienen



**Figura 2.** Histogramas periestímulo que representan la respuesta de una célula del núcleo geniculado lateral (NGL) a un punto de luz que se enciende y se apaga sobre su campo receptor, en diferentes condiciones experimentales: control (centro), durante la eyección de un donante de óxido nítrico, el DEA-NO (izquierda), y durante la eyección de un bloqueador de la síntesis de óxido nítrico (derecha).

del hipotálamo (núcleo tuberomamilar), los colinérgicos del núcleo parabigeminal, los glutamatérgicos del colículo superior y los gabérgicos provenientes del núcleo del tracto óptico [21,35-39].

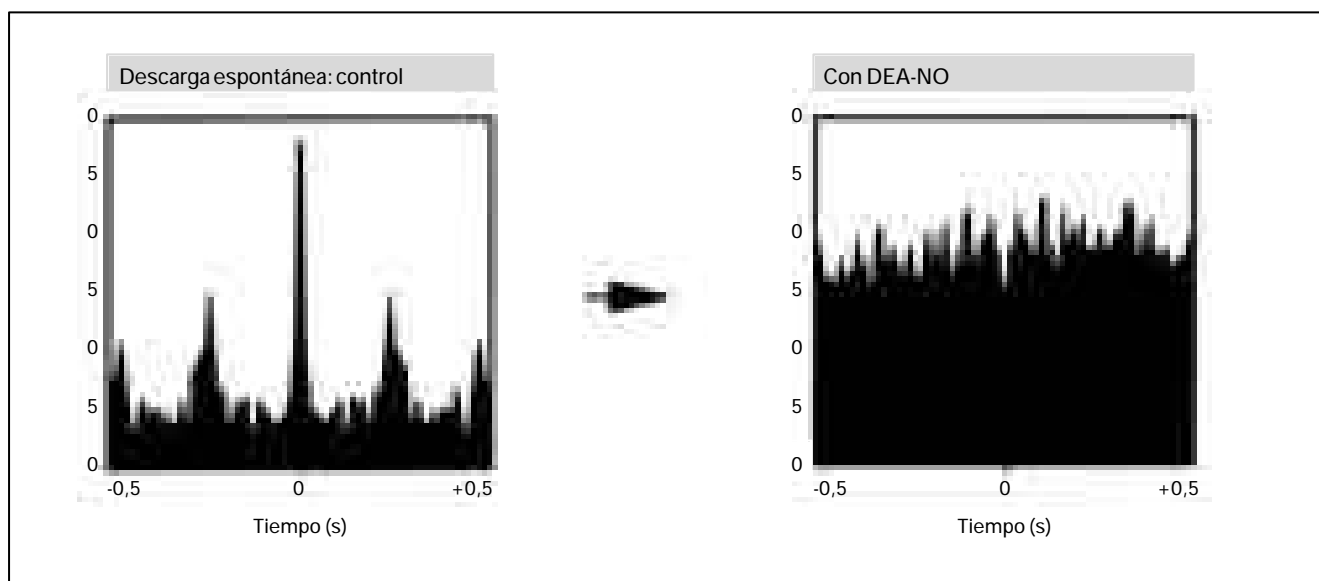
En resumen, tras la activación de la retina, el mensaje visual se dirige al núcleo geniculado lateral del tálamo, en donde se realizará un filtrado dinámico dependiendo de la relevancia de la información y del estado global del sujeto. Este filtrado se realiza por medio de una serie de aferencias moduladoras que en su mayoría provienen del tronco del encéfalo y utilizan distintos neurotransmisores. Además, la corteza cerebral contribuye a esa regulación de forma general, por ejemplo, modificando la excitabilidad celular, pero también de manera específica, esto es, seleccionando los estímulos que han de ser procesados de forma más relevante, o incluso sincronizando grupos neuronales en el tálamo para que al activarse conjuntamente la efectividad de su mensaje sea mayor al llegar a la corteza. A continuación realizaremos una breve revisión de los hallazgos más novedosos obtenidos por nuestro grupo en cuanto a la modulación en el tálamo y la influencia de la corteza.

### MODULACIÓN POR ÓXIDO NÍTRICO (NO)

Dentro de los neurotransmisores, el NO representa un caso atípico. Es un gas con gran capacidad de difusión y que no está sujeto a los mecanismos convencionales de almacenamiento y liberación sináptica. Actualmente, se le considera un neuromodulador ampliamente distribuido por todo el sistema nervioso que representa un sistema de comunicación intercelular novedoso capaz de afectar un amplio volumen de tejido [40,41]. Existen evidencias recientes obtenidas en varias especies, entre ellas el hombre, de que los axones colinérgicos que alcanzan el tálamo contienen la enzima de síntesis para el NO, la óxido nítrico sintasa (NOS) [22,42-45]. Los trabajos de nuestro grupo han demostrado, utilizando como animal de experimentación el gato anestesiado, que el NO aumenta la respuesta de las células del núcleo geniculado y perigeniculado, tanto estudiando su actividad basal como cuando se activan al presentar al animal

distintos estímulos visuales que activan la vía retino-genículo-cortical [46-49]. Para realizar este tipo de experimentos, insertamos en el núcleo geniculado o en el PGN una micropipeta con siete salidas distintas a través de una punta de sólo 8 micras de diámetro. Ello nos permite registrar por un canal la actividad eléctrica extracelular de las neuronas (potenciales de acción), al tiempo que podemos eyectar distintas sustancias de interés (por ejemplo sustancias que liberan NO o inhibidores de su síntesis) localizadas en los otros canales. Utilizamos la técnica de la iontoforesis para la eyección (repulsión de un compuesto al aplicarle cargas eléctricas del mismo signo). Una muestra de nuestros resultados se puede ver en la figura 2. Cuando se presenta un estímulo adecuado (un punto de luz que se enciende y se apaga, por ejemplo) sobre el campo receptor, la neurona aumenta su actividad, tal y como representa el histograma de frecuencias periestímulo del centro. Si ahora, al mismo tiempo que aparece el estímulo visual, eyectamos una sustancia que inhibe la síntesis de NO como la L-nitro-arginina, la actividad de la célula se reduce aproximadamente a la mitad (derecha). Si, por el contrario, lo que expulsamos por la pipeta es un donante de NO (DEA-NO), la actividad de la célula se incrementa (izquierda). Es decir, el NO es capaz de modular la excitabilidad de las células de núcleo geniculado (y del PGN), de forma que si reducimos la cantidad de NO disponible las neuronas disminuyen de forma notable su tasa de disparo. Otros autores han obtenido resultados similares en el núcleo ventrobasal implicado en la somestesia [50].

En definitiva, en el tálamo visual el NO es capaz de manifestar su influencia en los lugares en donde contacten los axones colinérgicos y su producción está regulada por el grado de actividad de esos terminales de una forma  $Ca^{+2}$ -dependiente. En efecto, cuando los botones colinérgicos son invadidos por un potencial de acción, se abren, por la despolarización, los canales de  $Ca^{+2}$  dependientes de voltaje, permitiendo la entrada de calcio en el terminal presináptico. Este calcio promueve la liberación del neurotransmisor (la acetilcolina) pero también se utiliza para activar la enzima que sintetiza el NO (la isoenzima neuronal), que es calcio-calmodulina dependiente,



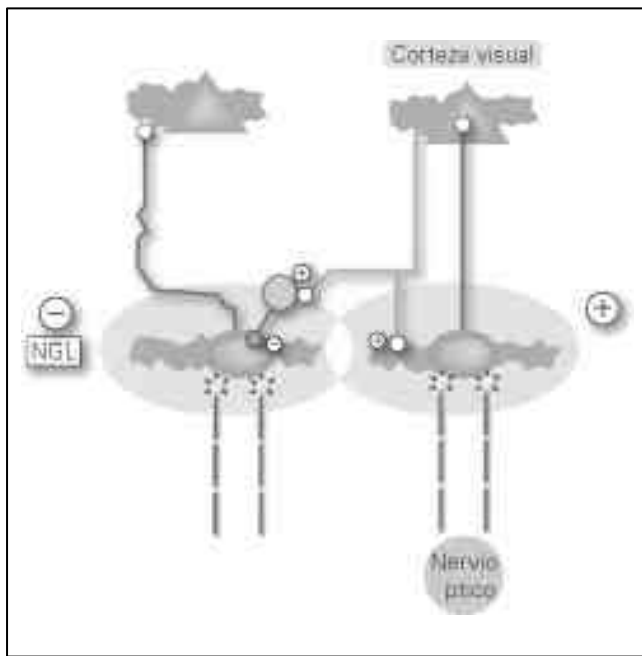
**Figura 3.** Autocorrelogramas de la respuesta espontánea de una célula de la corteza visual en condiciones control (izquierda), en donde la célula presenta una evidente actividad rítmica, y durante la eyección mediante iontoforesis de un donante de óxido nítrico, SNAP en este caso (derecha). El donante produce un claro aumento de la actividad espontánea y suprime la rítmicidad de la descarga celular.

y partiendo del aminoácido L-arginina produce NO y citrulina [51,52]. En estas condiciones, el NO liberado facilitará la transmisión de la información visual que proviene de la retina y se dirige a la corteza [41,48]. Explicándolo de forma más gráfica, podríamos considerar al NO como un sistema amplificador análogo al control de amplificación de un equipo de alta fidelidad. Al aumentar la ganancia nos permite obtener una señal de mayor amplitud. Sería un mecanismo idóneo para funcionar en las situaciones de atención o incluso al pasar del sueño a la vigilia [53].

En relación con este último punto, es importante señalar que el NO representa una sustancia con características óptimas para operar como modulador global de los distintos estados de consciencia. En efecto, su capacidad de difusión le permite actuar en un amplio volumen de tejido, y se ha estimado, mediante modelos teóricos, que desde un único punto de producción (un botón sináptico por ejemplo) puede cubrir una esfera de 200  $\mu\text{m}$  de diámetro [54,55], lo que incluye, aproximadamente, dos millones de sinapsis. Por ello, no es sorprendente que la inyección de inhibidores de la NOS en animales de experimentación sea capaz de afectar el ciclo sueño-vigilia y la reacción de despertar [56-62]. De hecho, recientemente hemos presentado datos que sugieren que, tanto en tálamo como en la corteza, el NO colabora con la acetilcolina para controlar los distintos patrones de actividad eléctrica característicos del ciclo sueño-vigilia, y el paso de uno a otro [3,63], precisamente porque el NO es capaz de modificar la actividad rítmica de las neuronas. Un ejemplo de esto se puede ver en la figura 3. En ella se presenta el autocorrelograma de la actividad espontánea registrada en una neurona de la corteza visual de un gato anestesiado. La corteza también recibe una densa inervación colinérgica y nitrérgica procedente del prosencéfalo basal [39]. Como se puede apreciar, en la situación control la célula tiende a descargar de forma rítmica en la banda  $\theta$  (4-7 Hz); pero este tipo de actividad desaparece (pierde la rítmicidad) cuando se aplica mediante la pipeta de registro un donante de NO (DEA-NO). Se puede observar, además, cómo

la frecuencia de disparo aumenta. Es decir, mediante el NO hemos sido capaces de aumentar la actividad neuronal y modificar su actividad rítmica, los dos criterios fundamentales para relacionar funcionalmente a un neurotransmisor/neuromodulador con la transición sueño-vigilia [3]. En este sentido, y siguiendo la idea de Steriade et al [64], podemos considerar al tálamo y a la corteza como partes de un único sistema oscilador modulado por influencias inhibitoras y facilitadoras. Sabemos que las células de ambas estructuras disparan de forma sincrónica durante la actividad propia del sueño (oscilatoria), y que dicho sincronismo se pierde al despertar. A los sistemas neuromoduladores tradicionales, nuestros datos añaden otro nivel de complejidad mediante el NO, que parece colaborar con ellos para regular, de forma hipotética al menos, el tránsito del sueño a la vigilia.

Finalmente, para acabar con este apartado, querríamos hacer una breve reflexión sobre el posible papel que las disfunciones del mecanismo señalizador por NO-acetilcolina podrían tener en la neuropatología humana, como al parecer ocurre [65-67]. Por ejemplo, se ha demostrado una pérdida de neuronas colinérgicas del tronco en la parálisis supranuclear progresiva [68]. Paradójicamente, en análisis *post mortem* se ha podido constatar que los esquizofrénicos poseen un mayor número de esas neuronas NOS positivas que los individuos control [69,70]. Esto podría indicar que en esas enfermedades existe un déficit en el proceso de control de información a nivel talámico [71]. Curiosamente, existen evidencias, clínicas y obtenidas con experimentación animal que demuestran que con la inhibición del sistema del NO pueden conseguir efectos antipsicóticos [72,73]. Un último ejemplo, aunque controvertido, lo proporciona la posible relación del NO con la epilepsia [74-78]. Existe un modelo de rata epiléptica en la que se reproducen las crisis de 'petit mal' con descarga punta-onda rítmica a 3 Hz, el llamado GAERS (*Genetic Absence Epilepsy Rat from Strasbourg*). En esta modalidad de epilepsia se ha demostrado que existe un fallo en el control inhibitor que el núcleo reticular ejerce sobre el



**Figura 4.** En este esquema representamos la organización espacial de las aferencias corticales sobre el núcleo geniculado lateral (NGL). La corteza visual excita directamente aquellas células con las que comparte la localización espacial del campo receptor e inhibe las adyacentes, focalizando el paso de información en puntos determinados del espacio visual. Las aferencias desde el tronco, así como las conexiones con el núcleo perigeniculado (NPG) mostradas en la figura 1, se han eliminado para simplificar el dibujo.

tálamo [79-81] imponiendo un ritmo anómalo. Los datos obtenidos recientemente muestran que el NO tiene una acción antiepileptica, al menos en este modelo [82], sugiriendo los autores que la actividad demostrada de otros fármacos, como el valproato sódico o la etosuximida, podría explicarse por su capacidad de liberar NO.

### EFFECTOS DE LAS AFERENCIAS CORTICALES

Como decíamos al principio de esta revisión, el NGL envía la información hacia la corteza visual primaria que, a su vez, envía una masiva proyección 'de vuelta' hacia el NGL. Esta proyección supera ampliamente en número cualquiera de las otras entradas al núcleo [18], y es responsable, por sí sola, de más de la mitad de las entradas sinápticas que recibe una célula del NGL. Para comprender mejor la dimensión de esta proyección diremos que la proyección corticotalámica representa un orden de magnitud mayor que la talamocortical [83]. Paradójicamente, esta proyección cuantitativamente tan importante es la menos comprendida en cuanto a su función en el procesamiento visual.

¿Para qué se necesita una proyección tan abundante hacia atrás? La pregunta cobra todavía mayor sentido si pensamos que estos 'camino de vuelta' no son exclusivos del bucle genículo-córtico-geniculado. Podríamos decir, de manera general, que en los sistemas sensoriales, cada núcleo, o área cortical, que envía información a otro colocado en un nivel jerárquico superior, recibe de éste una proyección hacia atrás.

Centrándonos en la conexión desde la corteza al tálamo, se observa que presenta una serie de propiedades importantes para

entender su función y su enorme potencial para regular la actividad talámica:

- Son conexiones excitadoras, que utilizan glutamato (Glu) como neurotransmisor [11,84,85], que funciona tanto por medio de receptores ionotrópicos (AMPA y NMDA), de acción rápida, como metabotrópicos (mGluR, mediante segundos mensajeros) que permiten excitaciones más duraderas prolongadas en el tiempo [86]. Este último tipo de receptores se ha relacionado recientemente con diferentes procesos de plasticidad y aprendizaje [87].
- Establecen contactos directos tanto con células de proyección (provocando excitación), como con interneuronas que, a su vez, son las que contactan con las células de relevo. En este caso, el resultado final sería una inhibición de la neurona de proyección [86,88]. En el caso de estas últimas, la conexión corticotalámica establece sus contactos sobre la parte más distal de las dendritas, estando espacialmente segregada de las aferencias que llegan de la retina, las cuales contactan con la parte proximal de las dendritas [89,90]. La extensión de los terminales axónicos es de 1.500 micras [91,92], permitiéndoles influir en una zona del espacio visual proveniente de varias células de la retina (150 micras para una célula X y 375 para una Y [93]).
- Posiblemente, la propiedad más interesante, comparado con otros sistemas neuromoduladores, es que las aferencias corticotalámicas están organizadas retinotópicamente<sup>2</sup> [94-96], lo cual significa que la acción ejercida por la corteza tiene una clara organización espacial.

Estas propiedades, en su conjunto, colocan a la corteza en una posición de privilegio para controlar de una manera muy refinada el paso de la información a través del NGL. Puede facilitar determinadas respuestas a la vez que desactiva otras, dependiendo de circunstancias como la localización del estímulo en el espacio y en el tiempo en relación con los estímulos previos [97]. Volviendo a la analogía con el sistema de alta fidelidad, la corteza representaría un ecualizador dinámico que continuamente se esta ajustando para destacar aquello que nos interesa en cada momento. En las siguientes páginas intentaremos profundizar un poco en el qué y el cómo de las conexiones corticotalámicas en el proceso de la visión.

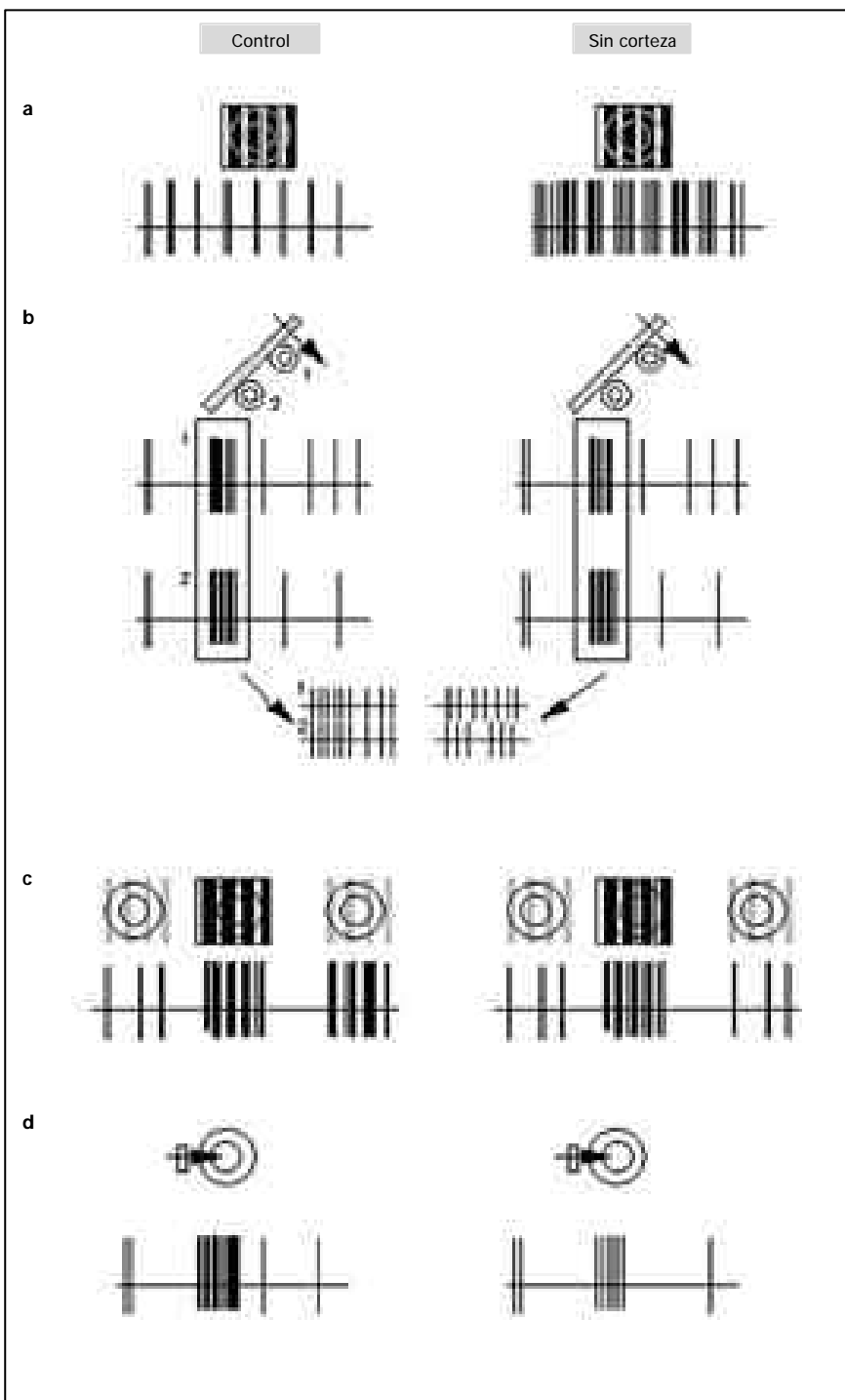
La importancia de la organización retinotópica fue puesta de manifiesto en 1978 por Tsumoto et al [98]. Con estimulación eléctrica restringida en la corteza visual y registros extracelulares en el geniculado, demostró, por medio de la técnica de correlación cruzada, que el efecto de las células corticales sobre aquellas del geniculado cuyos campos receptores ocupan la misma posición en el espacio (es decir, están solapados con los de la corteza) es excitador, mientras que inhibe aquellas otras que reciben información de zonas adyacentes del espacio visual (Fig. 4). De esta forma, las neuronas corticales están potenciando el paso de la información que proviene de su espacio visual mientras que impiden o dificultan el paso de la de zonas vecinas. Esta organización parece no ser exclusiva del sistema visual, ya

<sup>2</sup> *Retinotopía: células vecinas en la retina reciben información de puntos adyacentes del espacio visual y envían la información a células vecinas del núcleo geniculado lateral (NGL), esta ordenación se mantiene tanto en la proyección talamocortical como en la corticotalámica. De esta forma nos encontramos con múltiples representaciones del espacio visual dentro de nuestro sistema nervioso.*

que en el sistema somatosensorial a través de registros intracelulares en el tálamo y en el núcleo cuneado (núcleo pretalámico de procesamiento sensorial) y estimulación eléctrica en la corteza sensitivomotora, se ha demostrado que, dependiendo del lugar de estimulación, los efectos inducidos son excitadores o inhibidores [99].

Los primeros experimentos en los que se aborda el papel funcional de la corteza sobre las respuestas a estímulos visuales de las células del LGN datan de 1970 [100]. En este trabajo los autores enfrían la corteza visual y observan cómo cambia la respuesta de las células talámicas. Éste es el planteamiento clásico para ver la influencia que un núcleo tiene sobre otro, se realizan bloqueos de la actividad en dicho núcleo y se estudia el cambio de las propiedades del primero. La estrategia opuesta sería aumentar la actividad del núcleo donde se origina la proyección y estudiar el efecto sobre el núcleo receptor. Los resultados no pudieron ser más desalentadores ya que no encontraron modificaciones en la respuesta de las células. El error en este caso fue el estímulo que se utilizó. Sabemos que las células de la corteza se activan óptimamente utilizando estímulos móviles y orientados en el espacio (una barra que se mueve, por ejemplo), mientras que responden mucho peor ante estímulos estáticos (puntos de luz encendiéndose y apagándose). De manera que si pretendemos constatar un efecto mediado por la corteza, deberíamos emplear aquellos estímulos que generen una mayor respuesta en las células corticales. Precisamente Kalil y Chase usaron estímulos estáticos ante los que las células del LGN responden óptimamente pero con un efecto cortical mínimo.

Utilizando estímulos móviles y bloqueando la actividad de la corteza [101, 102], se ha demostrado que un importante papel de las aferencias corticotalámicas sobre el NGL consiste en potenciar el antagonismo centro/periferia (característico de los campos receptores de estas neuronas) por un aumento de la actividad inhibitoria frente a determinados estímulos. Es importante destacar que este efecto es dependiente del estímulo; sólo aquella configuración que se comprobó que aumenta la actividad de las células de la capa VI va a potenciar el antagonismo centro/



<sup>3</sup>Un grating o enrejado es un estímulo visual formado por una sucesión alternante de barras blancas y negras que habitualmente se desplaza sobre el campo visual.

periferia. Este efecto se representa esquematizado en la figura 5a. Se observa que durante la presentación de *ungrating*<sup>3</sup> que cubre el centro y la periferia del campo receptor de la célula, ésta exhibe una respuesta débil, que claramente aumenta en ausencia de *feedback* cortical.

Sabemos también que otra función de la corteza es sincronizar la respuesta de varias células del NGL. Sillito et al [103] demuestran que aquellas neuronas cuyos campos receptores están alineados con el estímulo que se presenta (sea una barra o un *grating*) tienden a responder simultáneamente (Fig. 5b). En ausencia de la corteza visual, esta sincronización se pierde. Imaginemos un objeto que se mueve sobre nuestro campo visual, este objeto estaría representado en la figura 5b por la barra. En condiciones normales, las células del geniculado cuyos campos receptores se alinean con el borde del objeto descargan potenciales de acción de forma simultánea, con un nivel de sincronización del orden de milésimas de segundo. En ausencia de la corteza, las células del LGN siguen respondiendo al paso del estímulo; sin embargo, la precisión en la simultaneidad de las respuestas se pierde (ver detalle de la respuesta en el recuadro). Un detalle fundamental en este trabajo es que la estimulación simultánea de los dos campos receptores con estímulos estáticos no produce sincronización (aunque sí respuesta por parte de las dos células), demostrando que el efecto de la corteza sólo será visible frente a aquellos estímulos que la activen. Esta ligera alteración temporal de las respuestas tiene consecuencias importantes en la transmisión de la información. El hecho de que dos células del NGL generen potenciales de acción con ese nivel de precisión permite que, en caso de contactar con la misma célula en la corteza visual, sus potenciales sinápticos se sumen, aumentando la probabilidad de generar una respuesta por parte de la célula cortical [104]. Trabajos recientes [105] demuestran que la información contenida en estos potenciales que se producen de forma sincrónica es mayor que la de aquellos no sincronizados, y el aumento de información será proporcional al grado de sincronización [106].

Deberemos, no obstante, diferenciar los efectos corticales descritos hasta aquí de los que se producen durante, por ejemplo, el sueño, cuando determinados ritmos son impuestos por la corteza al tálamo [107-109]. Se trata de ritmos basales (es decir, se repiten de manera cíclica en ausencia de estímulo) que representan un número de células mayor y con un nivel de sincronización celular individual menos preciso.

La influencia cortical sobre el tálamo es mucho más compleja y se extiende a otras propiedades de la respuesta de las células. Los trabajos recientes de nuestro propio grupo [97] demuestran que la proyección cortical es capaz de modular la respuesta de las células del núcleo geniculado lateral de una forma duradera en el tiempo, y que esta modulación va a depender de la estimulación previa (Fig. 5c). Sabemos que lo que vemos ahora va a estar influido por lo que vimos un momento antes. En estos experimentos demostramos que una célula del NGL sometida a un período de estimulación intenso es capaz de aumentar su respuesta en ausencia de estímulo durante períodos de hasta 12 minutos. Este efecto, que desaparece en cuanto suprimimos la corteza, representa un mecanismo para el control de las entradas visuales, en función de lo que se ha visto antes. Aunque nuestras condiciones experimentales necesitaban de un patrón de estimulación continuado de 1 minuto de duración, y el período durante el que se mantiene elevada

la descarga de la célula es largo, no debemos olvidar que se trata de una preparación en la que el animal está anestesiado, y por lo tanto, con un nivel de actividad disminuido. Esto nos hace pensar que en condiciones de actividad normal la corteza podría estar modificando de una manera dinámica y continuada lo que el geniculado le transmite, en función de la 'historia temporal' de los estímulos visuales.

Los resultados presentados hasta el momento fueron obtenidos, en su mayoría, en condiciones experimentales en las que la corteza visual fue totalmente eliminada, bien por congelación bien por extirpación quirúrgica. Este procedimiento experimental tiene un grave inconveniente: por una parte bloqueamos la entrada cortical desde zonas que cubren el mismo campo visual que nuestras células del LGN, pero, a la vez, bloquea la entrada desde aquellas zonas que rodean el campo receptor de la célula del LGN. De esta forma suprimimos a la vez la excitación y la inhibición producida por la corteza sobre el tálamo. Esto podría enmascarar determinados efectos 'finos' que dependen de la corteza.

En los últimos años se han producido dos avances importantes en nuestro conocimiento sobre la vía corticogeniculada que nos permiten plantearnos experimentos más sutiles para estudiar la influencia cortical. Por un lado, se demuestra que un subtipo de receptores metabotrópicos de glutamato, los mGluR1, se localizan exclusivamente en la parte distal de las dendritas de las células de relevo [110], enfrentados a los terminales axónicos que provienen de la corteza. Por otra, se han desarrollado nuevos fármacos que nos permiten bloquear de una manera específica esos receptores [111, 112]. En estos momentos estamos llevando a cabo en nuestro laboratorio un proyecto que incluye la utilización de antagonistas específicos para el receptor mGluR1 y estudia los efectos de su bloqueo sobre las respuestas visuales de las células del LGN.

La supresión de las acciones mediadas por estos receptores nos permite manipular la vía corticotalámica de tal forma que únicamente bloqueamos la excitación directa sobre las células de relevo, permaneciendo intacto el componente inhibitorio mediado por interneuronas que no poseen dichos receptores [110]. Los resultados preliminares nos indican (Fig. 5d) que la corteza visual es capaz de potenciar específicamente la respuesta a estímulos en movimiento sobre el centro del campo receptor de las células del tálamo [113]. De nuevo, nos encontramos con que se trata de un efecto estímulo específico, que no altera las propiedades espaciotemporales del campo receptor cuando se estudia con estímulos estáticos. La corteza selecciona determinadas zonas del espacio visual y las potencia de forma específica.

Los diferentes experimentos descritos nos dan una idea de la diversidad de efectos producidos por las aferencias corticales sobre las células del tálamo. Sin embargo, una mirada en conjunto nos indica que todos parecen ir encaminados en una misma dirección: seleccionar la información y, una vez elegida, transmitirla de una forma óptima.

La encargada de decidir qué información es relevante es la propia corteza. Y la relevancia, o no, será decidida en cada instante, en función de la configuración del estímulo y su relación con estímulos previos. Pensemos que en nuestra vida cotidiana, cada vez que movemos los ojos la escena que tenemos ante nosotros cambia radicalmente, y con ella el patrón de estimulación visual. En cada nueva escena nuestro sistema visual tiene que decidir qué es importante y qué no lo es. Un primer

filtrado se podría producir a nivel talámico, guiado por la corteza visual, de tal manera que en un estado muy temprano del procesamiento nos encontramos con una selección de la información que permite a todo el sistema trabajar desde el principio de una forma más eficaz, evitando posibles saturaciones. Otras acciones mediadas, posiblemente por la corteza, y relacionadas con procesos superiores como por ejemplo la atención, están todavía por estudiar. De hecho, mediante experimentos en ratas en las que se estudiaba la expresión de c-Fos (un gen de expresión temprana que señala activación celular) en el NPG cuando los animales exploraban entornos novedosos (y que por lo tanto requieren atención), se ha visto que dicha expresión es dependiente de las conexiones corticotalámicas [114]. Con

esos resultados, el autor retoma la idea propuesta hace casi 20 años por Francis Crick y que denominó *the searchlight hypothesis* [115], mediante la cual el NPG (en general el núcleo reticular del tálamo) está relacionado en los procesos subcorticales que implican atención, y está, además, controlado por la corteza. Esto repite lo que se ha sugerido anteriormente, es decir, la corteza, mediante su control sobre el tálamo, selecciona una zona restringida del espacio visual (aquella a la que se atiende), o, si se quiere de forma más amplia, del espacio sensorial. Realmente, todo esto nos lleva a considerar al tálamo como una estructura con un papel mucho más importante que el de 'simplemente' transmitir la información que le llega desde los receptores sensoriales.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sherman SM, Guillery RW. Functional organization of thalamocortical relays. *J Neurophysiol* 1996; 76: 1367-95.
- Sherman SM, Guillery RW. On the actions that one nerve cell can have on another: distinguishing 'drivers' from 'modulators'. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 7121-6.
- Cudeiro J, Rivadulla C, Grieve KL. A possible role for nitric oxide at the sleep/wake interface. *Sleep* 2000; 23: 829-35.
- Kemp JA, Sillito AM. The nature of the excitatory transmitter mediating X and Y cell inputs to the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 1982; 323: 377-91.
- Salt TE. Mediation of thalamic sensory input by both NMDA receptors and non-NMDA receptors. *Nature* 1986; 322: 263-5.
- Scharfman HE, Lu SM, Guido W, Adams PR, Sherman SM. N-methyl-D-aspartate receptors contribute to excitatory postsynaptic potentials of cat lateral geniculate neurons recorded in thalamic slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4548-52.
- Sillito AM, Murphy PC, Salt TE, Moody CI. Dependence of retinogeniculate transmission in cat on NMDA receptors. *J Neurophysiol* 1990; 63: 347-55.
- Sillito AM, Murphy PC, Salt TE. The contribution of the non-N-methyl-D-aspartate group of excitatory amino acid receptors to retinogeniculate transmission in the cat. *Neuroscience* 1990; 34: 273-80.
- Alonso JM, Usrey WM, Reid EC. Precisely correlated firing in cells of the lateral geniculate nucleus. *Nature* 1996; 383: 815-9.
- Dan Y, Alonso JM, Usrey WM, Reid RC. Coding of visual information by precisely correlated spikes in the lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci* 1998; 1: 501-7.
- McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Prog Neurobiol* 1992; 39: 337-88.
- Bowery NG, Price GW, Hudson AL, Hill DR, Wilkin GP, Turnbull MJ. GABA receptor multiplicity. Visualization of different receptor types in the mammalian CNS. *Neuropharmacology* 1984; 23: 219-31.
- Bowery NG, Hudson AL, Price GW. GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1987; 20: 365-83.
- Jones EG. *The Thalamus*. New York: Plenum Press; 1985.
- Fitzpatrick D, Penny GR, Schmechel DE. Glutamic acid decarboxylase-immunoreactive neurons and terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Neurosci* 1984; 4: 1809-29.
- Montero VM, Singer W. Ultrastructure and synaptic relations of neural elements containing glutamic acid decarboxylase (GAD) in the perigeniculate nucleus of the cat. A light and electron microscopic immunocytochemical study. *Exp Brain Res* 1984; 56: 115-25.
- Rinvik E, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Gammaaminobutyrate-like immunoreactivity in the thalamus of the cat. *Neuroscience* 1987; 21: 781-805.
- Van Horn SC, Erisir A, Sherman SM. Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 2000; 416: 509-20.
- De Lima AD, Montero VM, Singer W. The cholinergic innervation of the visual thalamus: an EM immunocytochemical study. *Exp Brain Res* 1985; 59: 206-12.
- De Lima AD, Singer W. The brainstem projection to the lateral geniculate nucleus in the cat: identification of cholinergic and monoaminergic elements. *J Comp Neurol* 1987; 259: 92-121.
- Fitzpatrick D, Conley M, Luppino G, Matelli M, Diamond IT. Cholinergic projections from the midbrain reticular formation and the parabrachial nucleus to the lateral geniculate nucleus in the tree shrew. *J Comp Neurol* 1988; 272: 43-67.
- Bickford ME, Gunluk AE, Guido W, Sherman SM. Evidence that cholinergic axons from the parabrachial region of the brainstem are the exclusive source of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1993; 334: 410-30.
- Sillito AM. Plasticity in the visual cortex. *Nature* 1983; 303: 477-8.
- McCormick DA, Prince DA. Actions of acetylcholine in the guinea-pig and cat medial and lateral geniculate nuclei, in vitro. *J Physiol* 1987; 392: 147-65.
- McCormick DA. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends Neurosci* 1989; 12: 215-21.
- Lu SM, Guido W, Sherman SM. The brain-stem parabrachial region controls mode of response to visual stimulation of neurons in the cat's lateral geniculate nucleus. *Vis Neurosci* 1993; 10: 631-42.
- Dingledine R, Kelly JS. Brain stem stimulation and the acetylcholine-evoked inhibition of neurones in the feline nucleus reticularis thalami. *J Physiol* 1977; 271: 135-54.
- Ahlsen G, Lindstrom S, Lo FS. Inhibition from the brain stem of inhibitory interneurons of the cat's dorsal lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 1984; 347: 593-609.
- McCormick DA, Pape HC. Acetylcholine inhibits identified interneurons in the cat lateral geniculate nucleus. *Nature* 1988; 334: 246-8.
- Hu B, Steriade M, Deschenes M. The cellular mechanism of thalamic ponto-geniculo-occipital waves. *Neuroscience* 1989; 31: 25-35.
- Hu B, Steriade M, Deschenes M. The effects of brainstem peribrachial stimulation on perigeniculate neurons: the blockage of spindle waves. *Neuroscience* 1989; 31: 1-12.
- Funke K, Pape HC, Eysel UT. Noradrenergic modulation of retinogeniculate transmission in the cat. *J Physiol* 1993; 463: 169-91.
- Pape HC, McCormick DA. Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 1995; 68: 1105-25.
- Kemp JA, Roberts HC, Sillito AM. Further studies on the action of 5-hydroxytryptamine in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Res* 1982; 246: 334-7.
- Harting JK, Hashikawa T, van Lieshout D. Laminar distribution of tectal, parabrachial and pretectal inputs to the primate dorsal lateral geniculate nucleus: connectional studies in Galago crassicaudatus. *Brain Res* 1986; 366: 358-63.
- Cucchiari JB, Bickford ME, Sherman SM. A GABAergic projection from the pretectum to the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *Neuroscience* 1991; 41: 213-26.
- Cucchiari JB, Uhlich DJ, Sherman SM. Ultrastructure of synapses from the pretectum in the A-laminae of the cat's lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol* 1993; 334: 618-30.
- Uhlich DJ, Manning KA, Pienkowski TP. The histaminergic innervation of the lateral geniculate complex in the cat. *Vis Neurosci* 1993; 10: 225-35.
- Bickford ME, Gunluk AE, van Horn SC, Sherman SM. GABAergic projection from the basal forebrain to the visual sector of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1994; 348: 481-510.
- Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995; 57: 683-706.
- Cudeiro J, Rivadulla C. Sight and insight - on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends Neurosci* 1999; 22: 109-16.
- Mizukawa K, Vincent SR, McGeer PL, McGeer EG. Distribution of reduced-nicotinamide-adenine-dinucleotide-phosphate diaphorase-



- positive cells and fibers in the cat central nervous system. *J Comp Neurol* 1989; 279: 281-311.
43. Aoki C, Fenstemaker S, Lubin M, Go CG. Nitric oxide synthase in the visual cortex of monkey as revealed by light and electron microscopic immunocytochemistry. *Brain Res* 1993; 620: 97-113.
  44. Egberongbe YI, Gentleman SM, Falkai P, Bogerts B, Polak JM, Roberts GW. The distribution of nitric oxide synthase immunoreactivity in the human brain. *Neuroscience* 1994; 59: 561-78.
  45. Satoh K, Arai R, Ikemoto K, Narita M, Nagai T, Ohshima H, Kitahama K. Distribution of nitric oxide synthase in the central nervous system of *Macaca fuscata*: subcortical regions. *Neuroscience* 1995; 66: 685-96.
  46. Cudeiro J, Grieve KL, Rivadulla C, Rodríguez R, Martínez-Conde S, Acuña C. The role of nitric oxide in the transformation of visual information within the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1413-8.
  47. Cudeiro J, Rivadulla C, Rodríguez R, Martínez-Conde S, Acuña C, Alonso JM. Modulatory influence of putative inhibitors of nitric oxide synthesis on visual processing in the cat lateral geniculate nucleus. *J Neurophysiol* 1994; 71: 146-9.
  48. Cudeiro J, Rivadulla C, Rodríguez R, Martínez-Conde S, Martínez L, Grieve KL, Acuña C. Further observations on the role of nitric oxide in the feline lateral geniculate nucleus. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 144-52.
  49. Rivadulla C, Rodríguez R, Martínez-Conde S, Acuña C, Cudeiro J. The influence of nitric oxide on perigeniculate GABAergic cell activity in the anaesthetized cat. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 2459-66.
  50. Shaw PJ, Salt TE. Modulation of sensory and excitatory amino acid responses by nitric oxide donors and glutathione in the ventrobasal thalamus of the rat. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 1507-13.
  51. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989; 86: 5159-62.
  52. Bredt DS, Snyder SH. Isolation of nitric oxide synthetase, a calmodulin-requiring enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 682-5.
  53. Pape HC, Mager R. Nitric oxide controls oscillatory activity in thalamocortical neurons. *Neuron* 1992; 9: 441-8.
  54. Wood J, Garthwaite J. Models of the diffusional spread of nitric oxide: implications for neural nitric oxide signalling and its pharmacological properties. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1235-44.
  55. Philippides A, Husbands P, O'Shea M. Four-dimensional neuronal signaling by nitric oxide: a computational analysis. *J Neurosci* 2000; 20: 1199-207.
  56. Bagetta G, Iannone M, del Duca C, Nistico G. Inhibition by N omega-nitro-L-arginine methyl ester of the electrocortical arousal response in rats. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 858-60.
  57. Dzolic MR, De Vries R. Nitric oxide synthase inhibition reduces wakefulness. *Neuropharmacology* 1994; 33: 1505-9.
  58. Kapas L, Fang J, Krueger JM. Inhibition of nitric oxide synthesis inhibits rat sleep. *Brain Res* 1994; 664: 189-96.
  59. Nistico G, Bagetta G, Iannone M, del Duca C. Evidence that nitric oxide is involved in the control of electrocortical arousal. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 738: 191-200.
  60. Dzolic MR, De Vries R, Van Leeuwen R. Sleep and nitric oxide: effects of 7-nitro indazole, inhibitor of brain nitric oxide synthase. *Brain Res* 1996; 718: 145-50.
  61. Kapas L, Krueger JM. Nitric oxide donors SIN-1 and SNAP promote nonrapid-eye-movement sleep in rats. *Brain Res Bull* 1996; 41: 293-8.
  62. Burlet S, Leger L, Cespuglio R. Nitric oxide and sleep in the rat: a puzzling relationship. *Neuroscience* 1999; 92: 627-39.
  63. Mariño J, Cudeiro J. Regulación del ciclo sueño-vigilia por el sistema activador del prosencéfalo basal: papel del óxido nítrico. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl): (P307) 892.
  64. Steriade M, Contreras D, Amzica F. The thalamocortical dialogue during wake, sleep and paroxysmal oscillations. In Steriade M, Jones EG, McCormick DA, eds. *Thalamus*. Vol. II. Experimental and clinical aspects. Oxford: Elsevier Science; 1997. p. 213-94.
  65. Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD. The pedunculopontine nucleus: auditory input, arousal and pathophysiology. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 105-33.
  66. Yeomans JS. Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1995; 12: 3-16.
  67. Rye DB. Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep. *Sleep* 1997; 20: 757-88.
  68. Malessa S, Hirsch EC, Cervera P, Javoy-Agid F, Duyckaerts C, Hauw JJ, Agid Y. Progressive supranuclear palsy: loss of choline-acetyltransferase-like immunoreactive neurons in the pontine reticular formation. *Neurology* 1991; 41: 1593-7.
  69. Karson CN, García-Rill E, Biedermann J, Mrak RE, Husain MM, Skinner RD. The brain stem reticular formation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 1991; 40: 31-48.
  70. Garcia-Rill E, Biedermann JA, Chambers T, Skinner RD, Mrak RE, Husain M, et al. Mesopontine neurons in schizophrenia. *Neuroscience* 1995; 66: 321-35.
  71. Vincent SR. The ascending reticular activating system: from aminergic neurons to nitric oxide. *J Chem Neuroanat* 2000; 18: 23-30.
  72. Deutsch SI, Rosse RB, Paul SM, Tomasino V, Koetzier L, Morn CB, et al. 7-Nitroindazole and methylene blue, inhibitors of neuronal nitric oxide synthase and NO-stimulated guanylate cyclase, block MK-801 elicited behaviors in mice. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 37-43.
  73. Deutsch SI, Rosse RB, Schwartz BL, Fay-McCarthy M, Rosenberg PB, Fearing K. Methylene blue adjuvant therapy of schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1997; 20: 357-63.
  74. Buisson A, Lakhmeche N, Verrecchia C, Plotkine M, Boulu RG. Nitric oxide: an endogenous anticonvulsant substance. *Neuroreport* 1993; 4: 444-6.
  75. Penix LP, Davis W, Subramaniam S. Inhibition of NO synthase increases the severity of kainic acid-induced seizures in rodents. *Epilepsy Res* 1994; 18: 177-84.
  76. Przewlocka B, Lason W, Van Luijtelaar G, Coenen A, Przewlocki R. The role of nitric oxide in genetic model of absence epilepsy in rats. *Neurosci Res Commun* 1996; 18: 125-31.
  77. Rundfeldt C, Koch R, Richter A, Mevissen M, Gerecke U, Loscher W. Dose-dependent anticonvulsant and proconvulsant effects of nitric oxide synthase inhibitors on seizure threshold in a cortical stimulation model in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 274: 73-81.
  78. Stringer JL, Erden F. In the hippocampus in vivo, nitric oxide does not appear to function as an endogenous antiepileptic agent. *Exp Brain Res* 1995; 105: 391-401.
  79. Bal T, Von Krosigk M, McCormick DA. Role of the ferret perigeniculate nucleus in the generation of synchronized oscillations in vitro. *J Physiol* 1995; 483: 665-85.
  80. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep pattern to paroxysmal activity. *J Neurosci* 1995; 15: 623-42.
  81. Huguenard JR, Prince DA. Basic mechanisms of epileptic discharges in the thalamus. In Steriade M, Jones EG, McCormick DA, eds. *Thalamus*. Vol. II. Experimental and clinical aspects. Oxford: Elsevier Science; 1997. p. 295-330.
  82. Faradj H, Rousset C, Debilly G, Vergnes M, Cespuglio R. Sleep and epilepsy: a key role for nitric oxide? *Epilepsia* 2000; 41: 794-801.
  83. White EL, Hersch SM. A quantitative study of thalamocortical and other synapses involving the apical dendrites of corticothalamic projection cells in mouse Sml cortex. *J Neurocytol* 1982; 11: 137-57.
  84. Montero VM. A quantitative study of synaptic contacts on interneurons and relay cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res* 1991; 86: 257-70.
  85. Montero VM. Quantitative immunogold analysis reveals high glutamate levels in synaptic terminals of retino-geniculate, cortico-geniculate, and geniculate-cortical axons in the cat. *Vis Neurosci* 1990; 4: 437-43.
  86. McCormick DA, Von Krosigk M. Corticothalamic activation modulates thalamic firing through glutamate metabotropic receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 2774-8.
  87. Balschun D, Manahan-Vaughan D, Wagner T, Behnisch T, Reymann KG, Wetzel W. A specific role for group I mGluRs in hippocampal LTP and hippocampus-dependent spatial learning. *Learn Mem* 1999; 6: 138-52.
  88. Weber AJ, Kalil RE, Behan M. Synaptic connections between corticogeniculate axons and interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1989; 289: 156-64.
  89. Wilson JR, Friedlander MJ, Sherman SM. Fine structural morphology of identified X- and Y-cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Proc R Soc Lond* 1984; 221, 411-36.
  90. Erisir A, Van Horn SC, Bickford ME, Sherman SM. Immunocytochemistry and distribution of parabrachial terminals in the lateral geniculate nucleus of the cat: a comparison with corticogeniculate terminals. *J Comp Neurol* 1997; 377: 535-49.
  91. Robson JA. Reconstructions of corticogeniculate axons in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 225: 193-200.
  92. Murphy PC, Sillito AM. Functional morphology of the feedback pathway from area 17 of the cat visual cortex to the lateral geniculate nucleus. *J Neurosci* 1996; 16: 1180-92.
  93. Bowling DB, Michael CR. Terminal patterns of single, physiologically characterized optic tract fibers in the cat's lateral geniculate nucleus. *J Neurosci* 1984; 4: 198-216.

94. Updyke BV. The patterns of projection of cortical areas 17, 18, and 19 onto the laminae of the dorsal lateral geniculate nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1975; 163: 377-96.
95. Updyke BV. Topographic organization of the projection from cortical areas 17, 18, and 19 onto the thalamus, pretectum and superior colliculus in the cat. *J Comp Neurol* 1977; 173: 81-122.
96. Murphy PC, Duckett SG, Sillito AM. Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. *Science* 1999; 286: 1552-4.
97. Cudeiro J, Rivadulla C, Grieve KL. Visual response augmentation in cat (and macaque) LGN: potentiation by corticofugally mediated gain control in the temporal domain. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 1135-44.
98. Tsumoto T, Creutzfeldt OD, Legendy CR. Functional organization of the corticofugal system from visual cortex to lateral geniculate nucleus in the cat (with an appendix on geniculo-cortical monosynaptic connections). *Exp Brain Res* 1978; 32: 345-64.
99. Canedo A, Aguilar J. Spatial and cortical influences exerted on cuneothalamic and thalamocortical neurons of the cat. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2515-33.
100. Kalil RE, Chase R. Corticofugal influence on activity of lateral geniculate neurons in the cat. *J Neurophysiol* 1970; 33: 459-74.
101. Sillito AM, Cudeiro J, Murphy PC. Orientation sensitive elements in the corticofugal influence on center-surround interactions in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res* 1993; 93: 6-16.
102. Cudeiro J, Sillito AM. Spatial frequency tuning of orientation-discontinuity-sensitive corticofugal feedback to the cat lateral geniculate nucleus. *J Physiol* 1996; 490: 481-92.
103. Sillito AM, Jones HE, Gerstein GL, West DC. Feature-linked synchronization of thalamic relay cell firing induced by feedback from the visual cortex. *Nature* 1994; 369: 479-82.
104. Usrey WM, Alonso JM, Reid RC. Synaptic interactions between thalamic inputs to simple cells in cat visual cortex. *J Neurosci* 2000; 20: 5461-7.
105. Reich DS, Mechler F, Purpura KP, Victor JD. Interspike intervals, receptive fields, and information encoding in primary visual cortex. *J Neurosci* 2000; 20: 1964-74.
106. Usrey WM, Reid RC. Synchronous activity in the visual system. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 435-56.
107. Mariño J, Aguilar J, Canedo A. Cortico-subcortical synchronization in the chloralose-anesthetized cat. *Neuroscience* 1999; 93: 409-41.
108. Mariño J, Canedo A, Aguilar J. Sensorimotor cortical influences on cuneate nucleus rhythmic activity in the anesthetized cat. *Neuroscience* 2000; 95: 657-73.
109. Timofeev I, Steriade M. Low-frequency rhythms in the thalamus of intact-cortex and decorticated cats. *J Neurophysiol* 1996; 76: 4152-68.
110. Godwin DW, Vn Horn SC, Erisir A, Sesma M, Romano C, Sherman SM. Ultrastructural localization suggests that retinal and cortical inputs access different metabotropic glutamate receptors in the lateral geniculate nucleus. *J Neurosci* 1996; 16: 8181-92.
111. Clark BP, Baker SR, Goldsworthy J, Harris JR, Kingston AE. 2-Methyl-4-carboxyphenylglycine (LY367385) selectively antagonizes metabotropic glutamate mGluR1 receptors. *Bioorganic Med Chem Lett* 1997; 7: 2777-870.
112. Salt, TE, Turner, JP, Kingston, AE. Evaluation of agonists and antagonists acting at Group I metabotropic glutamate receptors in the thalamus in vivo. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1505-10.
113. Martínez LM, Rivadulla C, Varela C, Cudeiro J. Efecto del bloqueo de las aferencias corticales en la respuesta de las células del núcleo geniculado lateral (NGL). I. Estímulos móviles. *Rev Neurol* 2001; 33 (Supl): (P183) 787.
114. Montero VM. Attentional activation of the visual thalamic reticular nucleus depends on 'top-down' inputs from the primary visual cortex via corticogeniculate pathways. *Brain Res* 2000; 864: 95-104.
115. Crick F. Function of the thalamic reticular complex: the searchlight hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 4586-90.

#### EL TÁLAMO:

##### UNA PUERTA DINÁMICA A LA PERCEPCIÓN

**Resumen.** Introducción. La mayoría de la información sensorial llega hasta la corteza cerebral tras pasar por el tálamo. Dado que dependemos críticamente de la actividad de nuestros sentidos para relacionarnos con el mundo exterior, podemos considerar el tálamo como una pieza clave en la percepción. Desarrollo. Lejos de comportarse con una simple estación de relevo, los circuitos talámicos representan la armazón sobre la que se construye un auténtico filtro biológico y dinámico capaz de seleccionar los mensajes que han de llegar a la corteza en función de su relevancia y del estado conductual del sujeto. Este filtrado implica el concurso de múltiples neurotransmisores que representan a otros tantos sistemas aferentes. De entre ellos resaltan el conjunto formado por la acetilcolina y el óxido nítrico, cuyos axones nacen en el tronco del encéfalo, y las fibras nerviosas que la propia corteza cerebral envía hacia el tálamo. Conclusión. En este trabajo revisamos los aspectos funcionales del control talámico de la información, centrándonos en el sistema visual, con referencias a las alteraciones derivadas de su mal funcionamiento. [REV NEUROL 2002; 34: 121-30]

**Palabras clave.** Acetilcolina. Corteza visual. Corticofugal. Geniculado lateral. Glutamato. Metabotrópico. Óxido nítrico. Tálamo.

#### O TÁLAMO:

##### UMA PORTA DINÁMICA À PERCEPÇÃO

**Resumo.** Introdução. A maioria da informação sensorial chega ao córtex cerebral após passagem pelo tálamo. Dado que, para nos relacionarmos com o mundo exterior dependemos criticamente da actividade dos nossos sentidos, podemos considerar o tálamo uma peça chave na percepção. Desenvolvimento. Longe de se comportar como uma simples estação de relevo, os circuitos talámicos representam a estrutura sobre a qual se constrói um auténtico filtro biológico e dinámico capaz de seleccionar as mensagens que devem chegar ao córtex em função da sua relevância e do estado comportamental do indivíduo. Esta filtragem implica o concurso de múltiplos neurotransmissores que representam outros tantos sistemas aferentes. Entre estes tomam forma o conjunto formado pela acetilcolina e óxido nítrico, cujos axónios têm origem no tronco cerebral, e as fibras nervosas que o próprio córtex cerebral envia para o tálamo. Conclusão. Neste trabalho revemos os aspectos funcionais do controlo talámico da informação, centrando-nos no sistema visual, com referências às alterações derivadas do seu mal funcionamento. [REV NEUROL 2002; 34: 121-30]

**Palavras chave.** Acetilcolina. Córtex visual. Córticofugal. Geniculado lateral. Glutamato. Metabotrópico. Óxido nítrico. Tálamo.