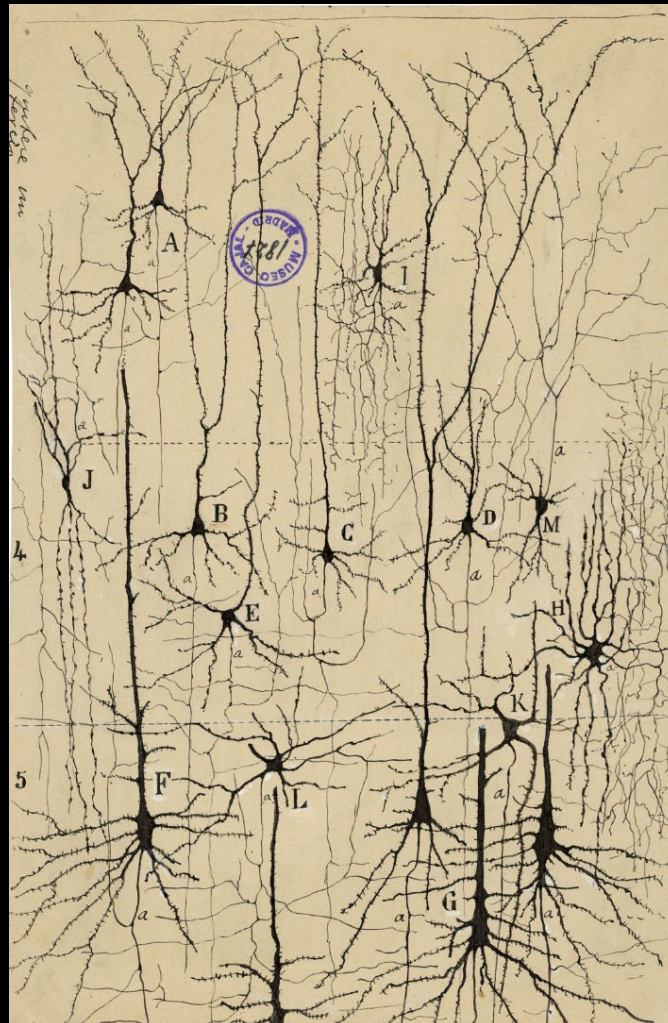


INFLUENCIA DE LA CORTEZA PREFRONTAL MEDIAL SOBRE EL PROCESAMIENTO DE INFORMACIÓN TÁCTIL EN LA RATA

UN ESTUDIO ELECTROFISIOLÓGICO Y DE NEUROMODULACIÓN



TESIS DOCTORAL 2021

GUILLERMO ESCUDERO PÉREZ



DECLARACIÓN DE COMPROMISO ÉTICO Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS DOCTORAL

AUTOR/-: Guillermo Escudero Pérez

DIRECTOR: Ángel Núñez Molina

PROGRAMA DE DOCTORADO:

Neurociencia, RD 99/2011

TÍTULO: Influencia de la Corteza Prefrontal medial sobre el procesamiento de la información táctil en la rata. Un estudio electrofisiológico y de neuromodulación.

Hago entrega de la citada tesis doctoral en tiempo y forma de acuerdo a la normativa vigente de la Escuela de Doctorado de la Universidad Autónoma de Madrid.

Asimismo, como autor de la citada tesis doctoral,

DECLARO:

- Que el documento responde al *Código de Buenas Prácticas en la Investigación de Universidad Autónoma de Madrid*.
- Que es un trabajo original y sin plagios, donde se han seguido los estándares internacionales de citación y normas de publicación.
- Que soy conocedor de que el incumplimiento de las declaraciones anteriores supone la anulación del título de Doctor

Del mismo modo, **ASUMO** frente a la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse del incumplimiento del compromiso ético de la presente declaración.

Madrid, 2 de noviembre de 2021

Fdo.: D. Guillermo Escudero Pérez

Esta DECLARACIÓN DE COMPROMISO ÉTICO Y ORIGINALIDAD debe insertarse en la primera página de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor



Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia

Influencia de la Corteza Prefrontal medial sobre el procesamiento de la información táctil en la rata

Un estudio electrofisiológico y de neuromodulación

TESIS DOCTORAL

GUILLERMO ESCUDERO PÉREZ



DIRIGIDA POR EL DOCTOR

ÁNGEL NÚÑEZ MOLINA

MADRID, 2021

ANGEL NUÑEZ MOLINA, Catedrático de la Universidad Autónoma de Madrid, como Director de la Tesis Doctoral de D. Guillermo Escudero Pérez.

CERTIFICA que el presente trabajo titulado “**Influencia de la Corteza Prefrontal medial sobre el procesamiento de la información táctil en la rata. Un estudio electrofisiológico y de neuromodulación**”, ha sido realizado bajo mi dirección por D. Guillermo Escudero Pérez, en el Departamento de Anatomía, Histología y Neurociencia de la Universidad Autónoma de Madrid. Dicho trabajo reúne todos los requisitos científicos y formales para ser defendido como Tesis Doctoral y optar al grado de Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid.

Para que así conste, lo firmo en Madrid a 28 de octubre de 2021

Fdo. Ángel Núñez Molina

Este estudio ha sido financiado por el proyecto SAF 2016 – 76462 del Ministerio de Economía y Competitividad de España.

Agradecimientos

Primeramente, mi más sentido agradecimiento al Doctor Ángel Núñez por haberme brindado la oportunidad de aprender las técnicas de electrofisiología y poder trabajar con animales en su laboratorio. Realmente ha resultado el puente que necesitaba para poder realizar la transición desde el ámbito de la Psicología a la investigación Biomédica en este universo de las Neurociencias, así como enfrentarme a nuevos retos, debatir protocolos y posibles mecanismos subyacentes a lo que el procesamiento de la información táctil se refiere. Desearía que al menos una pequeña parte de su sabiduría me hubiera sido transmitida. En este sentido, también he de incluir a compañeros de proyecto, laboratorio o intercambio como los Doctores Margarita Rodrigo, Irene Chaves, Jesús Martín, Natali Barros, Carlos Castejón, José Noriega, Laura Maglio, Andrea Díez, Adrián Zegarra y Eugenia Yeo; sin su apoyo y camaradería nada de esto hubiera sido posible.

Me gustaría agradecer también al resto de miembros del departamento su disponibilidad y profesionalidad; sin duda, sus trabajos, cursos y ponencias resultan realmente edificantes y ha sido un orgullo para mí compartir este intervalo de tiempo con ellos, los doctores Washington Buño, Isabel de Andrés, Carlos Avendaño, Francisco Clascá, David Fernández de Sevilla, Miguel Garzón, Carmen Cavada, Pilar Negredo, Lucía Prensa, Pablo Rubio, etc. A todas las personas junto con las que comí durante años mientras comentábamos el devenir de los proyectos, nuestros resultados o cualquier anécdota fuera del ámbito laboral, entre ellas Isabel Pérez, Inés Trigo, Ana Sagredo, Marian Evangelio, Javier Rodríguez, Diana Casas, Cesar Porrero, María García, Angelica Córdoba, Mario Rubio y Marta Callejo. No me puedo olvidar del excelente servicio técnico prestado por esta última, junto con Begoña Rodríguez, Rosa Sánchez y Gema de la Fuente, de la gestión del departamento por Toñi Huerta y Basilio Cáceres, o de la gestión del Animalario por Carmen Fernández, David Muñoz, Miguel Ángel Andrés y Santiago García.

En segundo lugar, me gustaría agradecer a los doctores Hugo Leite-Almeida y Madalena Curva-Esteves su acogimiento durante mi estancia predoctoral en la Facultad de Medicina de la Universidade do Minho, Portugal, así como a los excelentes compañeros de laboratorio del ICVS: Marco Guimarães, Margarida Cunha, Joana Mendes, Inês Caetano, Rui da Mata y Susana Santos. Gracias a ellos pude ahondar en técnicas de electrofisiología y comportamiento más allá de nuestras fronteras.

Y lo más importante, no podría haber completado esta etapa de mi vida sin el amor incondicional de mis padres Nieves y Fernando, y de mi hermana Coral, quienes se han regocijado de mis éxitos y apiadado tras mis errores. Especial mención a todo lo vivido de la mano de Ana, mi principal fuente de motivación e inspiración para crear un futuro mejor, juntos. También a su familia por todo el cariño recibido. A mis amigos: Carlos, los dos David, Josele, Sara, Alba, Natacha, Nuria, Manu, Marjan, Natalia y Lucía, Miriam y Dani, Javi y Amaya, Maggie y Anderson. Gracias de nuevo, os quiero. Para acabar, a los doctores Vicente Sierra y Fernando Maestú, por haberme inculcado la pasión por la fisiología subyacente al procesamiento sensorial y cognitivo desde las aulas.

Наконец, я искренне благодарю доктора Александру Асановну Элбакян за ее труд, который последние десять лет боролся за то, чтобы исследователи с ограниченными ресурсами имели свободный доступ к научным статьям. Это пример для подражания.

Resumen

A través de los diversos componentes del Sistema Sensorial de Vibrisas los roedores procesan características estímulas como la posición, velocidad y aceleración, movimiento angular, amplitud, frecuencia, repetición y duración. La información táctil es codificada en patrones de disparo específicos, que pueden variar dependiendo del estado de alerta del animal, y se transmite hacia estructuras centrales como el Complejo Trigeminal y el Tálamo. La actividad neuronal de los núcleos talámicos Posterior (POm) y Ventral Posterior Medial (VPM) se ha puesto a prueba a lo largo de esta tesis doctoral bajo diversas condiciones de estimulación mecánica, eléctrica y farmacológica. Dicha actividad se encuentra principalmente regulada por proyecciones descendentes que parten de la Neocorteza, cuya influencia tiende a distinguir entre núcleos de relevo primario y asociativos, en concierto con sinapsis GABAérgicas de axones provenientes del núcleo Reticular (nRt) y sistemas neurotransmisores como el colinérgico. Estos núcleos talámicos guardan una estrecha relación con la Corteza de Barriles (S1BC) en tanto en cuanto conforman circuitos relativamente cerrados, bien para transmitir información táctil de alta resolución en el caso de VPM, bien para ejercer de integrador y/o mediador entre regiones corticales sensoriales y motoras, como es el caso de POm.

Las distintas poblaciones neuronales encontradas en S1BC procesan e integran la información táctil en microcircuitos tanto horizontales como verticales; en esta tesis doctoral se ha observado que las agrupaciones de neuronas supragranulares, granulares e infragranulares muestran un comportamiento diferencial en pruebas de competición entre estímulos somestésicos y auditivos bajo condiciones de inhibición de la Corteza Prefrontal medial (CPFm), sugiriendo una modulación córtico – cortical. El reclutamiento de diversas regiones prefrontales genera a corto plazo efectos de potenciación y depresión de la actividad talámica a través de S1BC. En esta línea, la estimulación a altas frecuencias de la Corteza Infralímbica (IL) facilita las respuestas evocadas táctiles tanto de POm como de VPM, mientras que la estimulación de la Corteza Prelímbica (PL) induce un decremento de dichas respuestas únicamente en el núcleo Posterior del Tálamo bajo las mismas condiciones experimentales.

Dado que la inhibición ejercida por nRt podría no resultar suficiente para explicar este fenómeno en su totalidad, abordamos otros núcleos inhibitorios extra-talámicos que guardasen una relación estrecha entre la CPFm, S1BC y el Tálamo Somatosensorial. Una gran parte de las neuronas GABAérgicas de la región ventral de la Zona Incerta (Zlv) respondieron ante la estimulación de CPFm y el Colículo Superior como control; entorno al 40 % de las respuestas evocadas incertales se vieron facilitadas a corto plazo ante la estimulación de PL, modificando el estrecho rango temporal en el que esta estructura puede ser activada eficientemente. En este sentido, ZI juega un papel esencial en la modulación prefronto-talámica a través de sus proyecciones inhibitorias hacia POm. La inhibición incertal desenmascaró un efecto de potenciación a corto plazo en POm tras la activación sostenida de CPFm tanto en potenciales de campo, como en unidades.

Summary

Rodents compute intrinsic features from stimuli appeared in their surrounding environments by dint of their whiskers. These interactions provide detailed information about spatial location, velocity and acceleration, angular movement, amplitude, frequency, duration and repetitive events. Tactile stimulation is perceived and coded in state-dependent, firing patterns which are relayed to central regions through the Whisker Sensory System. Neural responses in the Posterior (POm) and Ventral Posterior Medial (VPM) thalamic nuclei were recorded under different pharmacological conditions and stimulation approaches along this doctoral dissertation in urethane-anesthetized rats. Thalamic activity is broadly regulated by descending projections from deep layers in the Neocortex, differentiating between relay and associative nuclei. GABAergic terminals from the Reticular nucleus (nRt) contribute to filter or modulate the activity in the Thalamus as well. Fairly close-loops tie together the Somatosensory Thalamus with the Barrel Cortex (S1BC), prompting VPM to enhance the high-resolution input transmission or giving rise to sensorimotor integration and cortical communication through POm.

Several neuronal populations can be found in S1BC computing and integrating tactile information within their vertical and horizontal microcircuitry. We observed laminar clusters of neurons displaying different electrophysiological behaviors when a pair of somesthetic or auditive stimuli delivered on either side of the body compete for attentional processing after pharmacological manipulations of the medial Prefrontal Cortex (CPFm). Recruiting prefrontal regions by means of simple electrical pulses induced a short-lasting decrease of responses, but sustained activation of the Infralimbic Cortex (IL) prompted short-term potentiation effects in both nuclei. Moreover, stimulation of the Prelimbic Cortex (PL) elicited a short-term depression in the multi-whisker evoked responses of POm. Prefrontal top-down modulation over thalamic activity is thought to occur earlier in S1BC since similar effects were recorded from infragranular neurons. In fact, descending glutamatergic axons from S1BC to VPM and POm enabled prefrontal enhancement of tactile responses by recruiting NMDA receptor activity.

Extra-thalamic inhibitory sources were proposed to explain prelimbic suppression over POm responses since cortical or reticular feedback could not be enough to unravel this finding. The Zona Incerta (ZI) maintains tight connections with CPFm, S1BC, POm and the Superior Colliculus (SC) in order to filter irrelevant sensory inputs and trigger/halt motor commands according to anatomical, behavioral and ecological readouts. What is more, the ventral region of ZI displays somatotopic organization of the whiskers. A large proportion of GABAergic neurons found in ZI revealed a potentiation effect in short intervals when pairing collicular and prefrontal electrical pulses, most notably after PL stimulation. Also, pharmacological silencing of incertal projections led to record an unmasked short-term potentiation of the tactile responses in POm after PL or IL high-frequency activation.

Lista de abreviaturas

2DG: 2-Desoxi-D-Glucosa	EPSP: Potencial Post-Sináptico Excitatorio
5-HT: Serotonina	ETI: Núcleos Inhibitorios Extra-Talámicos
A1: Corteza Auditiva Primaria	F: Estadístico para distribuciones tipo <i>F</i> bajo la Hipótesis nula
ACC: Corteza Cingulada Anterior	FN: Núcleo Facial
ACh: Adrenalina	FR: Formación Reticular del Tronco Encefálico
AI: Corteza Insular Anterior	FS: Patrón de disparo rápido (<i>Fast Spiking</i>)
AID: porción dorsal de la Ínsula Anterior	GABA: Ácido Gamma-Amino Butírico
AIV: porción ventral de la Ínsula Anterior	Glu: Glutamato
AMPA: Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico	HA: Histamina
ANOVA: Análisis de la Varianza	HC: Hipocampo
AP o PA: Potencial de Acción	IB: Patrón de disparo intrínseco en ráfaga (<i>intrinsically bursting</i>)
APT: Núcleo Pretectal Anterior	IG: Infragranular
APV: Ácido (2R)-amino-5-fosfonoaléxico	IL: Corteza Infralímbica
ARAS o SARA: Sistema Activador Reticular Ascendente	IO u OI: Oliva Inferior
ARX: Gen <i>Aristaless-related Homebox</i>	ION: Rama Infraorbital (<i>Infraorbital Nerve</i>)
ATV: Area Tegmental Ventral	IPSC: Corriente Post-Sináptica Inhibitoria
BG: Ganglios Basales	IPSP: Potencial Post-Sináptico Inhibitorio
BLA: Amígdala Basolateral	IK: Corriente de Potasio rectificadora tardía
BPN: Núcleos Premotores del Tronco Encefálico	ISI: Intervalo entre estímulos (en un montaje de estímulos pareados)
CA1: Primer subcampo del Cuerno de Amón en el Hipocampo	IT: Corriente de Calcio de bajo umbral
Ca ²⁺ : Catión divalente de Calcio	K ⁺ : Catión de Potasio
CB1: Receptor Endocannabinoide tipo 1.	LD: Núcleo Lateral Dorsal del Tálamo
Cer: Cerebelo	LDT: Núcleo Tegmental Lateral Dorsal
Cg: Corteza Cingulada	LFP: Potencial de Campo Local
CL: Núcleo Central Lateral del Tálamo	LGN: Núcleo Genuculado Lateral del Tálamo
Cl ⁻ : Anión de cloro	LP: Núcleo Posterior Lateral del Tálamo
CO: Citocromo Oxidasa	LTD: Depresión a Largo Plazo
CPd: Corteza Peduncular dorsal	LTP: Potenciación a Largo Plazo
CS+: Estímulo Condicionado	M1: Corteza Motora Primaria
D1 – 4: Receptores de Dopamina 1 – 4	M1wk: Zona de vibras de la Corteza Motora Primaria
DLCPF: Corteza Prefrontal Dorsolateral en primates	M2: Corteza Motora Secundaria
DM o MD: Núcleo Medial Dorsal del Tálamo	CPFm: Corteza Prefrontal medial
CPFmd: Porción dorsal de la Corteza Prefrontal medial en roedores	mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero
DP: Corteza Peduncular Dorsal	n: Tamaño de la muestra
ECoG: Electroencefalografía, técnica desarrollada inicialmente por Penfield y Jasper	NA: Noradrenalina
EEG: Electroencefalografía	Na ⁺ : Catión de Sodio
EPSC: Corriente Post-Sináptica Excitatoria	NAc: Núcleo Accumbens
	NMDA: N-Metil-D-Aspartato

NREM: Fases *Non-Rapid Eye Movement* del sueño
 nRt: Núcleo Reticular del Tálamo
 OFC: Corteza Orbitofrontal
 P: Nivel de significación asociado a un estadístico
 PAC: Acoplamiento fase – amplitud (*Cross-frequency Phase-Amplitude Coupling*)
 Pc: Núcleo Paracentral del Tálamo
 PE: Potencial Evocado
 PEA: Potencial Evocado Auditivo
 PES: Potencial Evocado Somatosensorial
 PET: Tomografía por Emisión de Positrones
 PEV: Potencial Evocado Visual
 Pf: Núcleo Parafascicular del Tálamo
 PFA: Paraformaldehído
 CPF o CPF: Corteza Prefrontal
 PL: Corteza Prelímbica
 PMBSF: Subcampo Posterior Medial de los Barriles de la Corteza Somatosensorial Primaria
 Pn: Núcleos Pontinos
 POm: porción medial del Núcleo Posterior del Tálamo
 PPT: Núcleo Pedúnculo-Pontino
 PRF: Formación Reticular Pontina
 PrV: Núcleo Principal del Trigémino
 PSP: Potencial Post-Sináptico
 PSTH: Histograma Periéstímulo
 PV+: Interneuronas inhibitorias que expresan parvalbúmina
 Re: Núcleo Reuniens
 REM: Fase *Rapid Eye Movement* del sueño
 R_{in}: Resistencia al *input*
 RN: Núcleo Rojo
 RS: Patrón de disparo habitual (*Regular Spiking*)
 S1: Corteza Somatosensorial Primaria
 S1BC o BC: Corteza de Barriles

S2: Corteza Somatosensorial Secundaria
 SC: Colículo Superior
 SG: Supragranular
 SpV: Núcleo Espinal del Trigémino
 SpVc: Pars Caudalis
 SpVi: Pars Interpolaris
 SpVo: Pars Oralis
 STD: Depresión a Corto Plazo
 STP: Potenciación a Corto Plazo
 Sub: Subículo
 TCA: Axones Tálamo-Corticales
 Te1: Corteza Temporal, Área 1 (conjunto de regiones auditivas primarias y no-primarias)
 TG o GT: Ganglio Trigémino o de Gasser
 TN: Núcleos del Trigémino
 U: Estadístico para muestras independientes de Mann-Whitney
 VA: Núcleo Ventral Anterior del Tálamo
 VB: Complejo Ventral Basal del Tálamo
 vIRT: Formación Reticular intermedia del Tronco Encefálico
 VL: Núcleo Ventral Lateral del Tálamo
 VM: Núcleo Ventral Medial del Tálamo
 CPFmv: Porción ventral de la Corteza Prefrontal medial en roedores
 VP: Pálido Ventral
 VPM: Núcleo Ventral Posterior Medial del Tálamo
 Vr: Potencial de membrana
 VSDI: Técnica de imagen cerebral sensible de voltaje (ver Chemla y Chavane, 2010).
 WPLI: Weighted Phase Lag Index, una herramienta de estimación de conectividad entre regiones cerebrales y comparación de coherencia entre los LFP
 XLAG: Lisencefalia ligada al X con anomalías genitales
 ZI: Zona Incerta
 ZIv: Segmento ventral de la Zona Incerta

Índice

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN / SUMMARY	II/III
LISTA DE ABREVIATURAS	IV
INTRODUCCIÓN	1
1. El Sistema sensorial de vibrisas	3
1.1. De la periferia al Complejo Trigeminal	3
1.2. Complejo Trigeminal y vías trigémino-talámicas	6
1.3. Características generales del Tálamo	9
1.4. El Tálamo somatosensorial	13
1.5. Corteza de Barriles	18
1.6. Circuitos y comunicación córtico-tálamo-cortical	27
2. Inhibición del procesamiento táctil en el Tálamo	28
2.1. Núcleo Reticular	29
2.2. Zona Incerta	30
3. La Corteza Prefrontal como integrador de eventos sensorio-motores y cognitivos	36
3.1. Morfología celular y propiedades electrofisiológicas generales	36
3.2. Organización anatómica y funcional de CPFm	40
3.3. Aferencias y eferencias prefrontales	45
3.4. Neurotransmisores y regulación de la función sináptica	48
3.5. Relación con la Zona Incerta	53
3.6. Relación con el procesamiento de información táctil	53
4. Interferencia sensorial y competición entre estímulos	56
4.1. Regulación del procesamiento sensorial en el Tálamo	57
4.2. Interferencia estimular y adaptación de respuesta	57
4.3. Discriminación táctil y efectos de neuromodulación	58
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	60
MATERIALES Y MÉTODOS	63
1. Animales de experimentación	64
2. Procedimientos generales de anestesia y cirugía estereotáxica	64
3. Experimentos de electrofisiología	65
3.1. Registros de la actividad neuronal	65
3.2. Estimulación sensorial	66
3.3. Estimulación eléctrica	67
3.4. Administración de fármacos	68
4. Sacrificio y perfusión	69
5. Procesamiento histológico mediante la tinción de Nissl	70

6.	Análisis de los registros electrofisiológicos	70
6.1.	Potenciales Evocados	70
6.2.	Actividad Unitaria	72
6.3.	Análisis estadístico	74
	RESULTADOS	75
1.	Modulación prefrontal sobre los efectos de interferencia sensorial a distintos niveles de la Corteza de Barriles	76
1.1.	Registro de la respuesta cortical por capas	77
1.2.	Interferencia sensorial	79
1.3.	Efectos de la inhibición prefrontal sobre la respuesta somestésica sin interferencia sensorial	84
1.4.	Efectos de la inhibición prefrontal sobre los protocolos de interferencia sensorial	88
2.	Modulación prefrontal sobre las respuestas somestésicas a nivel unitario	99
2.1.	Comunicación prefronto-talámica mediante estímulos simples	99
2.2.	Estimulación prefrontal mediante pares de estímulos	101
2.3.	Estimulación prefrontal mediante trenes de estímulos de alta frecuencia	103
3.	Modulación prefrontal sobre los potenciales evocados somatosensoriales a nivel talámico	105
3.1.	Comunicación prefronto-talámica mediante estímulos simples	105
3.2.	Estimulación prefrontal mediante trenes de estímulos de alta frecuencia	106
3.3.	Participación de la Corteza de Barriles en la modulación prefronto-talámica sobre las respuestas táctiles	110
4.	Estimulación prefrontal durante la interferencia táctil contralateral y auditiva	113
5.	Participación de la Zona Incerta en la modulación prefrontal sobre las respuestas táctiles del Tálamo	115
5.1.	Estímulos pareados sobre las respuestas evocadas incertales	117
5.2.	La estimulación prefrontal a altas frecuencias no es suficiente para generar efectos plásticos en la actividad espontánea incertal	118
5.3.	La inhibición selectiva de la Zona Incerta revierte los efectos de modulación prefrontal en el núcleo Posterior del Tálamo	119
	DISCUSIÓN	122
	CONCLUSIONES	160
	BIBLIOGRAFÍA	162
	ANEXO I: TABLAS DE RESULTADOS	188

INTRODUCCIÓN

1. El Sistema Sensorial de Vibrisas

La superficie corporal está cubierta en su totalidad por receptores táctiles y su organización funcional ha sido profundamente estudiada tanto en primates como en roedores, donde la percepción del entorno a través de las yemas de los dedos y de las vibrisas, respectivamente, cobra vital importancia para la supervivencia de la especie. En estos últimos, dada la estimulación de diversos mecanorreceptores distribuidos a lo largo del complejo seno - folículo (ya sea por estiramiento, vibración o curvatura del mismo), el Sistema Sensorial de Vibrisas (*Whisker Sensory System*) conduce a través del Ganglio Trigeminal, Semilunar o de Gasser (TG) los impulsos nerviosos transducidos hacia estructuras centrales como el Complejo Trigeminal, el Tálamo y la Corteza Somatosensorial Primaria (S1), mediante sucesivos relevos. Las neuronas de este sistema tan especialmente desarrollado codifican a todos los niveles la relación espacial que guardan las vibrisas adyacentes entre sí, dando lugar a mapas topográficos de alta precisión. Dicha somatotopía se halla ligeramente distorsionada debido a que grandes extensiones centrales codifican áreas muy pequeñas de la periferia, las cuales se encuentran altamente inervadas. En última instancia, las vibrisas mistaciales del morro contralateral se hallan representadas a nivel cortical por compartimentos cilíndricos de 100 – 400 μm de diámetro denominados barriles, cuya base estructural fue observada por primera vez por el neuroanatomista español Rafael Lorente de Nó en la década de 1920.

1.1. De la periferia al Complejo Trigeminal

La relevancia funcional de las vibrisas como medio para extraer información crucial del ambiente en concierto con el sistema visual, fue puesta a prueba por primera vez durante la tesis doctoral de Stella Burnham Vincent en 1912 al recortar de manera drástica los bigotes de sus ratas (privación sensorial bilateral), dando lugar a una mayor cantidad de errores y tiempo dedicado al tratar de completar el recorrido de un laberinto elevado. Además, a partir de sus estudios histológicos y estructurales concluyó que las vibrisas se caracterizaban por un gran tamaño del folículo, densamente aislado por tejido conectivo y altamente irrigado por el sistema circulatorio, provisto de tejido eréctil y de músculo estriado alrededor de la cápsula folicular (Vincent, 1913; Whiteley y cols., 2015).

1.1.1. Vibrisas y folículos

El morro de la rata (*whisker-pad*) posee en su extremo más caudal cuatro grandes folículos (*straddlers* $\alpha - \delta$) que preceden a treinta y cinco vibrisas mistaciales o macrovibrisas de 15 – 50 mm de longitud, distribuidas en filas (A – E) y columnas (4 – 7), y cuyo campo receptivo suele restringirse a una o dos unidades. Este tipo de vibrisas transmite preferentemente información espacial a partir del movimiento activo generado por los músculos faciales, tanto intrínsecos (asociados a la protracción de

folículos individuales) como extrínsecos (movimiento de todas las vibrisas simultáneamente; Berg y Kleinfeld, 2003). En el extremo dorsal, alrededor de la nariz, se pueden localizar folículos cortos y finos llamados microvibrisas, involucradas en el reconocimiento de texturas y adquisición de información táctil detallada de los elementos con los que interactúan, si bien las macrovibrisas también pueden discriminar entre diferentes texturas y vibraciones (revisado en Adibi, 2019).

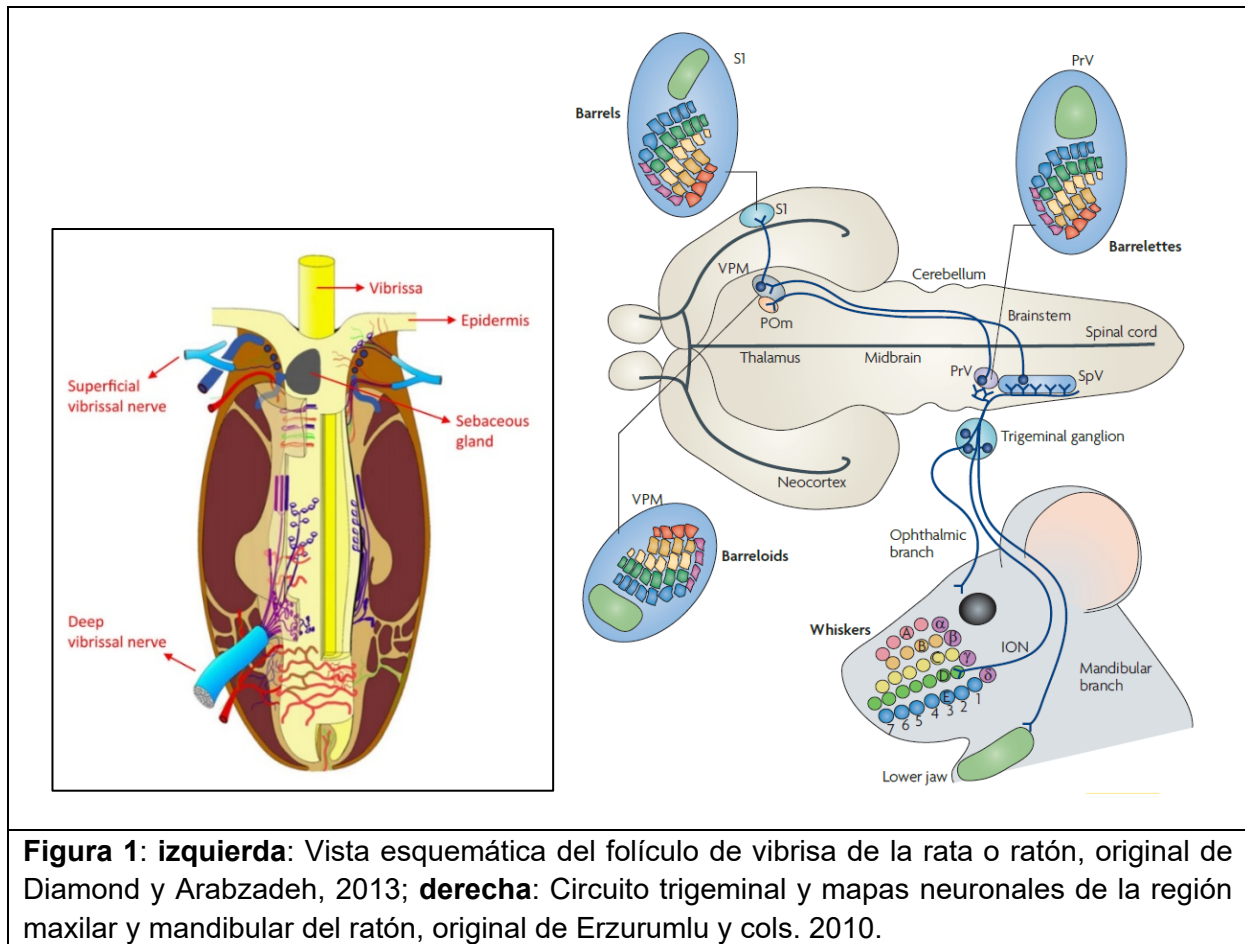


Figura 1: **izquierda:** Vista esquemática del folículo de vibrisa de la rata o ratón, original de Diamond y Arabzadeh, 2013; **derecha:** Circuito trigeminal y mapas neuronales de la región maxilar y mandibular del ratón, original de Erzurumlu y cols. 2010.

Las terminaciones nerviosas protruyen a través de los nervios superficial y profundo y se distribuyen a lo largo del folículo en relación a la señal que vaya a ser transducida; de hecho, cada vibrisa está inervada aproximadamente por doscientas neuronas trigeminales y cada célula ganglionar inerva únicamente un folículo. Los axones distales que conforman la rama infraorbital (ION, *InfraOrbital Nerve*) que emerge desde el Ganglio Trigeminal forman preferentemente complejos de mecanorreceptores de bajo umbral de tipo Merkel y Ruffini, así como terminaciones nerviosas libres y lanceoladas, siendo los encargados de transportar las aferencias sensoriales a los cuerpos celulares del ganglio (Welker y Van der Loos, 1986). A través de los axones proximales que conforman la rama central del Ganglio Trigeminal, cuyas neuronas pseudo-unipolares se muestran sensibles tanto a la velocidad y aceleración (neuronas de adaptación rápida o RA) como a la posición del estímulo (neuronas de adaptación lenta o SA), la entrada sensorial es transmitida hacia el Complejo Trigeminal, situado ipsilateralmente en el Tronco Encefálico (Shoykhet y cols., 2000; Diamond y Arabzadeh, 2013; Figura 1 izquierda).

1.1.2. El Ganglio Trigeminal

La interacción entre estos dos subtipos celulares en el ganglio permite discriminar texturas a partir de señales autogeneradas por el batido de los bigotes (*whisking*), encontrando una mayor probabilidad de disparo neuronal a medida que aumenta la velocidad y aceleración, especialmente entre objetos de alta rugosidad superficial (Wolfe y cols., 2008). En primates, la distribución y comportamiento fisiológico de las células RA y SA a lo largo de la piel glabra permite codificar tanto la detección estimular, por motilidad a bajas frecuencias, como la discriminación del objeto, por su forma y textura (revisado en Leiser y Moxon, 2006). De hecho, gracias a la variedad de receptores involucrados en el tacto, estas neuronas de primer orden son también capaces de codificar otros aspectos de la estimulación mecánica como la dirección, el comienzo, terminación y duración de la deflexión, su amplitud o intensidad, repetición estimular y secuencia temporal. Se conoce que son tan sensibles ante la deflexión de las vibras que más de la mitad de ellas responde ante angulaciones de $< 1^\circ$, considerándose una actividad espontánea prácticamente nula (Zucker y Welker, 1969; Carvell y Simons, 1990).

Es más, se han podido identificar tres clases funcionales de neuronas ganglionares trigeminales en animales anestesiados dependiendo de su respuesta ante diversas condiciones de estimulación del nervio motor facial: **a)** neuronas que disparan trenes de potenciales de acción cuando se da la conducta de *whisking*, independientemente de si las vibras colisionan o no con un objeto, denominadas *whisking cells*; **b)** neuronas que disparan únicamente ante el contacto, separación o presión de un objeto contra las vibras, pero no cuando la conducta de *whisking* se da únicamente en el aire, denominadas *touch cells*; **c)** neuronas que disparan en ambas situaciones, tanto durante la conducta de *whisking* como durante la exploración del objeto, denominadas *whisking/touch cells* (Szwed y cols., 2006). En la rata despierta, encontramos un gradiente de neuronas que responden mayoritariamente al tacto hasta neuronas que responden mayoritariamente a la conducta de *whisking*. La transmisión de estos dos tipos de señales se mantiene separada incluso a niveles talámicos, convergiendo posteriormente en la misma neurona cortical. El patrón de disparo de ésta codificará, por ejemplo, la posición de un objeto con el que se ha entrado en contacto, a la vez que se ve modulado por la conducta de *whisking* (Leiser y Moxon, 2007). Como se ha mencionado anteriormente, el mensaje estimular alcanzará distintas subpoblaciones neuronales organizadas topográficamente según un patrón selectivo en forma de barriletes o no-barriletes a lo largo de los Núcleos Principal (PrV) y Espinal (SpV) del Complejo Trigeminal (CT) dependiendo del perfil cinético a transmitir (revisado en Erzurumlu y cols., 2010; Figura 1 derecha).

1.1.3. La conducta de exploración o *whisking*

A la hora de interactuar con los elementos ambientales, el movimiento de las vibras se lleva a cabo mediante barridos rítmicos que consisten en ciclos de protracción y retracción a una frecuencia media de ~ 8 Hz. Generalmente estos movimientos requieren la sincronización de una serie de grupos musculares próximos

a la nariz, la cabeza o de la propia respiración. En este sentido, Berg y Kleinfeld observaron dos patrones diferentes de batido: a) un patrón exploratorio o de bajas frecuencias (*exploratory whisking*), consistente en batidos de amplia distancia angular a una frecuencia relativamente constante entre 1 y 5 Hz en bloques de 1 – 10 segundos; b) un patrón denso (*foveal whisking*), ya que la protracción es impulsada por una región altamente tapizada por receptores. Dicho patrón se caracteriza por batidos de pequeña amplitud a altas frecuencias (15 – 25 Hz) con una duración de 0,5 – 1 segundos (Berg y Kleinfeld, 2003).

La conducta de *whisking* se halla bajo el control de un “oscilador neuronal” ubicado en la Formación Reticular intermedia (vIRt) del Tronco Encefálico, que posee una región con neuronas premotoras faciales y algunas células cuyo patrón de disparo puede estar tanto en fase como en anti-fase con respecto a la protracción de la vibrisa. Las neuronas GABAérgicas y Glicinérgicas (Gly) de vIRt inhiben de manera rítmica las motoneuronas faciales que inervan los músculos intrínsecos de las vibrisas, por lo que el batido iterativo de los folículos podría explicarse por dicha inhibición.

Tanto los músculos intrínsecos como los extrínsecos (que se sincronizan con la frecuencia de respiración) presentan coherencia de fase (*phase-locked*) durante el olfateo. Dado que no existen conexiones bilaterales entre vIRts, la sincronización entre ambos hemisferios está mediada por las fibras comisurales medulares que conectan los complejos pre-Bötzing (agrupaciones de interneuronas localizadas en el grupo respiratorio ventral del Bulbo Raquídeo; Deschênes y cols., 2016; Adibi, 2019). Sin embargo, las vibrisas de ambos lados del morro pueden moverse de manera asimétrica y asincrónica; es más, puede darse también un movimiento independiente entre las vibrisas rostrales y caudales dentro del mismo hemisferio, de tal modo que la parábola que describen al explorar el espacio circundante puede diferenciarse en hasta un 40 % de su curvatura (Huet y Hartmann, 2014).

1.2. Complejo Trigeminal y vías trigémino-talámicas

A nivel de Tronco Encefálico también podemos encontrar una distribución anatómica clara de neuronas que codifican la información proveniente de una única vibrisa mistacial, agrupándose en cilindros llamados barriletes, cuya densidad celular interior es menor que la hallada en su borde o periferia. Cada barrilete mide en torno a 55 μm de diámetro y 1.2 mm de largo en directo rostro-caudal, conteniendo unas 160 – 200 neuronas (Timofeeva y cols., 2003). De manera similar a las células ganglionares, las neuronas trigeminales más sensibles presentan adaptación lenta y umbrales de baja velocidad, mientras que las neuronas menos sensibles presentan un patrón de adaptación rápida y umbrales de alta velocidad (Adibi, 2019).

La relación espacial que los barriletes guardan entre sí en el CT da lugar a la somatotopía encontrada en estructuras superiores hasta alcanzar la Corteza de Barriles (S1BC). Aunque dicha conexión tienda a ser de una vibrisa por cada barrilete (*whisker-related barrelettes*), ciertas regiones de PrV y SpV donde las neuronas se posicionan de manera más heterogénea codifican e integran aferencias procedentes

de múltiples vibrisas. Esto da lugar a la existencia de varias vías trigémino-talámicas que emergen desde conjuntos dispares del CT, siendo las más importantes (revisado en Pouchelon y cols., 2012; Figura 2):

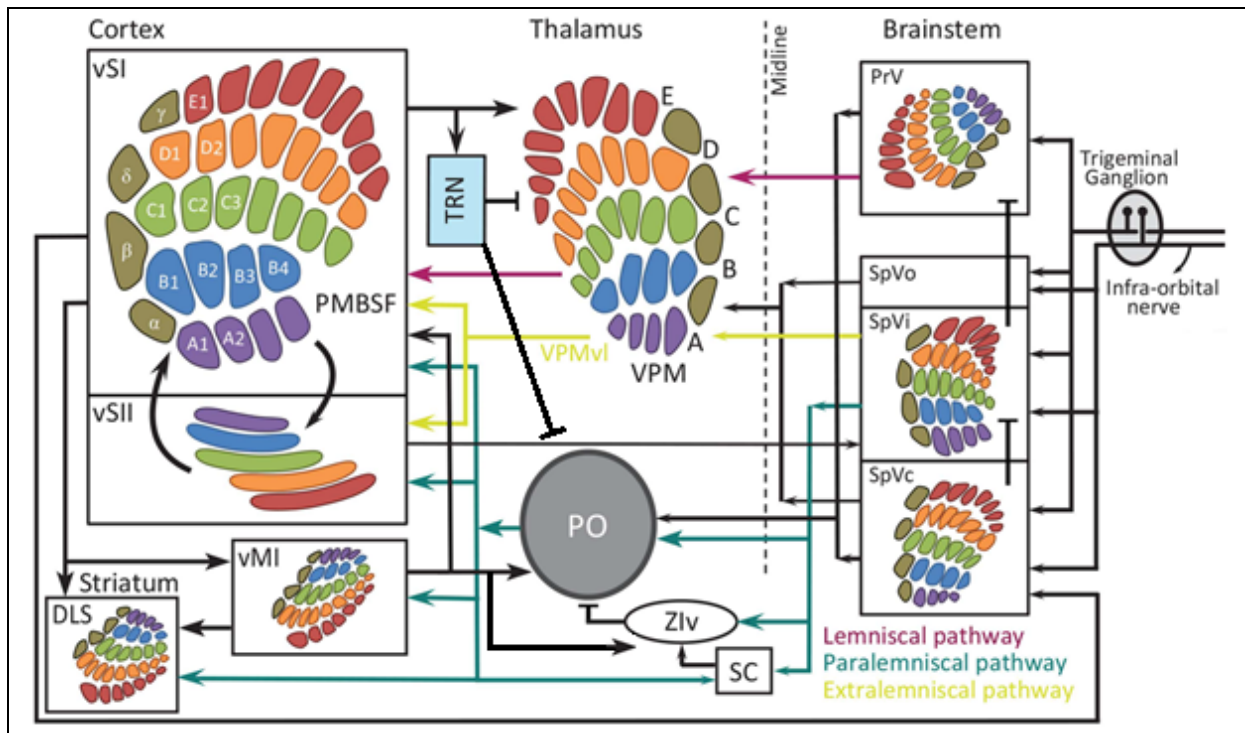


Figura 2: Representación esquemática de las vías principales en el Sistema Sensorial de Vibrisas; Modificado de Adibi, 2019.

- a) Neuronas agrupadas en barriletes en la región ventral de PrV que proyectan sus axones, decusando por la Línea Media y ascendiendo por el Tracto Lemniscal, hacia la región dorso-medial del núcleo Ventral Posterior Medial del Tálamo (VPM core), estableciendo contactos sinápticos típicamente glomerulares con sus homólogos barreloides. Esta vía es comúnmente conocida como Lemniscal Primaria y transporta información táctil específica del objeto con el que se interacciona a partir de una única vibrisa mistacial. Probablemente se encuentre relacionada con la codificación espacio-temporal al involucrar circuitos sensoriales en los que los barriles de S1 participarán en última instancia (Spacek y Lieberman, 1974).
- b) Neuronas distribuidas a lo largo del núcleo espinal *interpolaris rostralis* (SpVir) sin aparente organización en barriletes, que proyectan sus axones hacia la porción medial del núcleo Posterior del Tálamo (POm) y hacia el núcleo inhibitorio Zona Incerta (ZI). Esta vía es comúnmente conocida como Paralemniscal y transporta información sobre el perfil cinético (*rate*) a partir de la integración de aferencias provenientes de múltiples vibrisas para, por ejemplo, determinar la distancia radial del animal con respecto a un objeto (Krupa y cols., 2001). Sin embargo, las neuronas que conforman este subnúcleo son insensibles a cambios en la frecuencia de estimulación en cuanto a magnitud y latencia de sus respuestas se refiere. Junto con la vía Lemniscal,

representan la gran mayoría de las proyecciones periféricas que ascienden hacia el Tálamo en el Sistema Sensorial de Vibrisas (Masri y cols., 2008)

- c) Neuronas agrupadas en barriletes en el núcleo espinal *interpolaris caudalis* (SpVic) que proyectan sus axones hacia los barreloides del extremo ventral-lateral de VPM (VPMvl, *ventral tier*). Esta vía es comúnmente conocida como Extralemniscal y complementa funcionalmente la vía Lemniscal Primaria al permitir la sincronización del contacto inicial del estímulo con sus características físicas intrínsecas durante la conducta de *whisking*. En este sentido, la porción talámica de destino proyectará sus axones hacia regiones disgranulares de la Corteza Somatosensorial Secundaria (S2) y, en menor medida, de S1BC.
- d) Neuronas distribuidas entre los barriletes a lo largo de la región ventral de PrV con somas multipolares grandes y extensos árboles dendríticos, que proyectan sus axones hacia POM y la cara más superficial de VPM (*head*). Esta vía, conocida como Dorsal o Lemniscal Secundaria, transporta información a partir de la estimulación de múltiples vibrisas y se cree que complementa funcionalmente a la vía Paralemniscal al modular el *input* lemniscal primario durante el tacto activo. También se conoce por sus proyecciones hacia el Colículo Superior (SC), la Zona Incerta, la cara medial del Núcleo Genuculado Medial, la Oliva Inferior y el Tectum (revisado en Castro-Alamancos, 2004; Diamond y cols., 2008; Adibi, 2019).

Cabe mencionar que existen así mismo otros conjuntos celulares trigeminales desde los cuales emergen vías de proyección hacia estructuras diversas, a saber: **e)** neuronas de PrV dorsal que proyectan sus axones hacia la porción ventral-medial de VPM, transportando información sensorial proveniente de la mandíbula; **f)** neuronas en el núcleo espinal *pars oralis* (SpVo) carentes de organización espacial en forma de barriletes, que envían sus axones hacia los segmentos posteriores de VPM y POM, dejando colaterales en SC. Probablemente esta vía promueva de alguna manera la formación de hábitos de naturaleza sensorio-motora y el procesamiento emocional del estímulo táctil, puesto que las regiones talámicas de destino proyectan a su vez hacia la porción dorso-lateral del Cuerpo Estriado, la Amígdala y la Corteza Perirrinal; **g)** neuronas del núcleo espinal *pars caudalis* (SpVc), que sinaptan con VPMvl mediante axones delgados y además se hallan involucradas en ciertos reflejos oromotores, cuyos axones inervan el resto de segmentos del Núcleo Espinal y la región ventral del Núcleo Principal afectando a sus campos receptivos (revisado en Veinante y cols., 2000; Mosconi y cols., 2010; Pouchelon y cols., 2012). Debido a que en PrV el conjunto de interneuronas GABAérgicas es muy escaso, la mayoría de las células inhibitorias reside a lo largo de las porciones caudal e inter polar de SpV (Avendano y cols., 2005). La actividad neuronal en PrV se ve filtrada principalmente por las proyecciones GABAérgicas que se originan desde SpVi, alterando el comportamiento de sus campos receptivos.

Todas estas vías forman parte de un complejo sistema de circuitos corticales y subcorticales donde el balance entre aferencias sensoriales y eferencias motoras requiere del reclutamiento de múltiples estructuras, graficadas en la Figura 3.

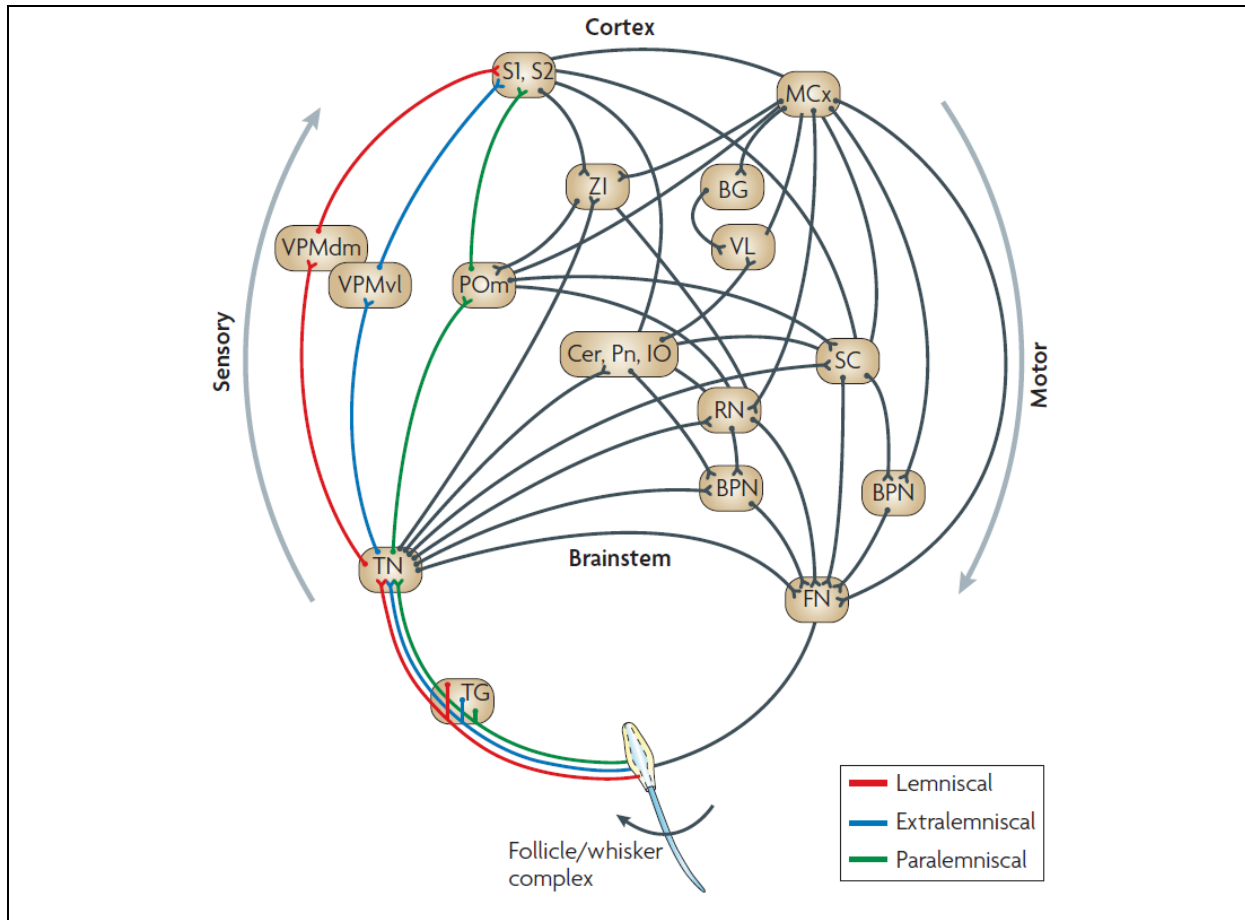


Figura 3: Circuitos corticales y subcorticales involucrados en el procesamiento sensorio-motor. Original de Diamond y cols., 2008. Abreviaturas: BG, Ganglios Basales; BPN, Núcleos PreMotores del Tronco Encefálico; Cer, Cerebelo; FN, Núcleo Facial; IO, Oliva Inferior; MCx, Corteza Motora Primaria; Pn, Núcleos Pontinos; RN, Núcleo Rojo; TN, Núcleos del Trigémino; VL, Núcleo Ventrolateral del Tálamo.

1.3. Características generales del Tálamo

Todos los núcleos talámicos, a excepción del Reticular (nRt), proyectan sus axones hacia la corteza cerebral homolateral y reciben fibras corticofugales en una forma básicamente recíproca. En algunos casos, la precisión de estas proyecciones se lleva a cabo “punto a punto” entre núcleos talámicos individuales y zonas corticales de funciones sensitivas y motoras específicas, si bien estas últimas reciben también información procedente del Cerebelo y los núcleos basales. La distinción clásica entre núcleos talámicos de primer orden (*first order*, FO) y núcleos asociativos o de orden superior (*higher order*, HO) reside en ciertos criterios tanto anatómicos como fisiológicos, situándose los FO dentro de la fila ventral del grupo nuclear lateral y los HO en la fila dorsal del complejo nuclear lateral, así como en la totalidad de los complejos anterior y medial (Crossman y Neary, 2019).

1.3.1. Proyecciones directrices y moduladoras

A nivel conectivo, cabe resaltar que las aferencias talámicas pueden ser de tipo directriz (*driver*; ~10 % de las sinapsis), transmitiendo de manera eficiente la información estimular codificada en la periferia (o proveniente de la capa V de la corteza) hasta la neurona postsináptica, o bien modulador (*modulator*; ~90 % de las sinapsis) del patrón de disparo de dicha transmisión, sin alterar el mensaje necesariamente (pudiendo provenir de la capa VI de la corteza como *feedback*; Wang y cols., 2002). En el Tálamo, las sinapsis tipo *driver* son de naturaleza típicamente glutamatérgica y activan receptores postsinápticos ionotrópicos (AMPA y NMDA), mientras que las sinapsis tipo *modulador* activan receptores postsinápticos tanto ionotrópicos como metabotrópicos. Así mismo, distintos sistemas de neurotransmisión (ACh, GABA, NA) pueden alterar el comportamiento de estas neuronas talámicas, filtrando o facilitando la transmisión de información (Mitchell y cols., 2014).

En este sentido, las proyecciones directrices representan la vía principal de transmisión de información hacia estructuras centrales como podemos encontrar en los sistemas visual (inputs retinales hacia el Núcleo Geniculado Lateral), auditivo (inputs coliculares inferiores hacia la región ventral del Núcleo Geniculado Medial) o somestésico (inputs lemniscales hacia el Núcleo Ventral Posterior), y serán las responsables de generar las propiedades de campo receptivo en las neuronas de relevo talámico. A nivel funcional, las aferencias tipo *driver* generan inicialmente EPSPs de gran amplitud y muestran una alta probabilidad de liberación del neurotransmisor al sufrir adaptación de respuesta a medida que se repiten los estímulos (reflejada en una depresión por pares de estímulos). Así mismo, aunque la cantidad de inputs tipo *driver* sea mucho menor que la de tipo *modulador*, su fuerza relativa es predominante sobre la neurona postsináptica, poseyendo axones más gruesos, una arborización terminal más densa y contactos más profusos con las dendritas proximales. Estas características aseguran que la información transmitida sea procesada de manera rápida y robusta (revisado en Sherman, 2006; Casas-Torremocha y cols., 2017).

Por su parte, las aferencias de tipo modulador muestran inicialmente EPSPs de pequeña amplitud y una baja probabilidad de liberación del neurotransmisor, reflejada en una facilitación de respuesta ante estimulación repetitiva, que depende de la frecuencia. Si bien se da una mayor convergencia espacial en las dendritas distales, los axones encontrados son delgados, la arborización terminal es difusa y los terminales sinápticos, pequeños (revisado en Sherman y Guillery, 2011).

1.3.2. Patrones de disparo neuronal

En cuanto al comportamiento electrofisiológico de las neuronas talámicas de relevo, así como también de las neuronas del nRt de forma similar, existe una alternancia entre dos tipos de disparo: uno tónico, en el que se producen descargas de trenes de espigas de Na⁺ sensibles a la Tetrodotoxina, distribuidas en intervalos de tipo Poisson (*single spike generating mode*), y un patrón de disparo en ráfaga (*bursting generating*

mode), en el que se produce la activación de una espiga de Ca^{2+} de bajo umbral y gran amplitud, insensible a la Tetrodotoxina y coronada por espigas de Na^{+} de alta frecuencia (Llinás, 1988; Sherman, 2006; Landisman y Connors, 2007; Haas y cols, 2011; Halassa y Acsády, 2016; Coulon y Landisman, 2017; Figura 4).

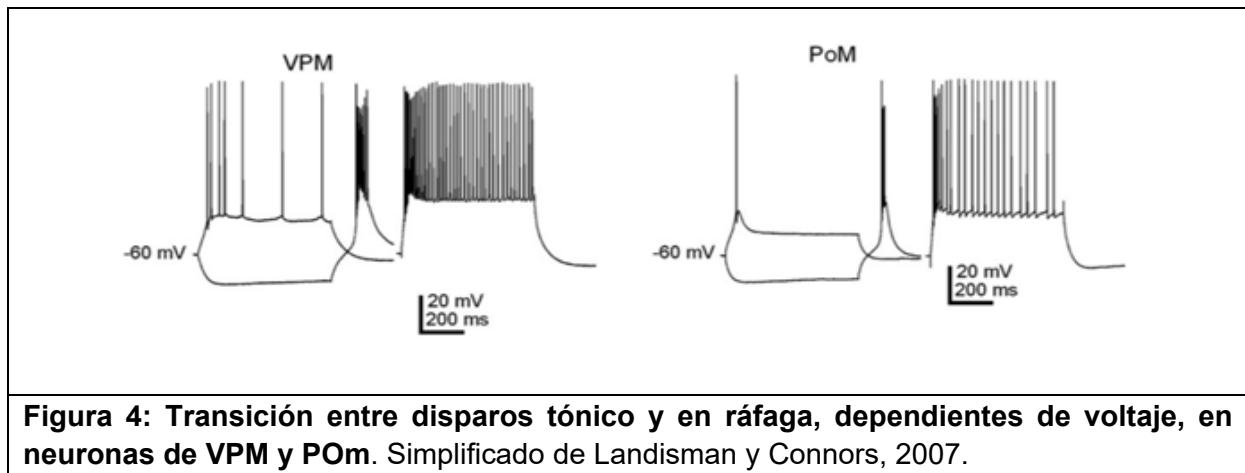


Figura 4: Transición entre disparos tónico y en ráfaga, dependientes de voltaje, en neuronas de VPM y POM. Simplificado de Landisman y Connors, 2007.

Siguiendo un período de quiescencia, las neuronas talámicas entran en un estado de hiperpolarización caracterizado por ráfagas de alta frecuencia (*high-frequency bursts*), donde las relaciones entre los estímulos y las respuestas no son lineales (transformación no-lineal de la información) y se presenta un alto grado de sensibilidad ante eventos novedosos o salientes como método de detección. Tras una estimulación sensorial o evento interno en el Cerebro, las mismas neuronas cambian a un estado más despolarizado y menos sensible, caracterizado por un tipo de disparo tónico, donde las relaciones entre estímulos y respuestas son más lineales (transformación lineal de la información), especialmente diseñado para el procesamiento perceptivo. Las espigas que se generan durante el disparo en ráfaga informan principalmente de la ocurrencia de un cambio mientras que las generadas durante el disparo tónico informan de la naturaleza estimular. De esta manera, los núcleos talámicos pueden cambiar de manera dinámica entre los modos de detección y percepción, permitiendo al individuo fijar su atención en un elemento específico del ambiente (Ahissar y Oram, 2015).

La transición entre los modos de disparo tónico y en ráfaga depende de una compleja interacción neuromoduladora, implicando cambios de naturaleza colinérgica, GABAérgica, glutamatérgica, adenosinérgica, histaminérgica, noradrenérgica, serotoninérgica y de ciertas corrientes iónicas (K^{+} , Na^{+} , Ca^{2+} , etc.), tal y como se describe en la Figura 5, las cuáles afectan a las dinámicas de transmisión de información (McCormick, 1992; Williams y cols., 1994). Por ejemplo, la estimulación eléctrica de las neuronas colinérgicas de la Formación Reticular del Tronco Encefálico (BRF) provoca un cambio en el patrón de descarga de las neuronas talámicas, de un modo ráfaga a un modo tónico, similar al que ocurre en las transiciones entre sueño de ondas lentas a vigilia o sueño paradójico (Steriade y cols. 1991).

Cuando las neuronas se encuentran en estado quiescente, permiten la transmisión de información a bajas frecuencias (como podemos observar en el tipo de ondas *delta*

observadas en un ECoG), atenuando las aferencias que llegan a una frecuencia más alta como si de un filtro electrónico “paso-bajo” se tratase. Este hecho ocurre tanto a nivel talámico como cortical. La estimulación del BRF provoca un estado de activación o *Arousal*, “eliminando o abriendo” dicho filtro en el Tálamo, lo cual permite conducir trenes de estímulos de mayor frecuencia hacia la Corteza, como podemos observar en el tipo de ondas *gamma* observadas en un ECoG. Esta potenciación refleja cierto procesamiento atencional del estímulo, que posteriormente puede ser procesado en regiones corticales de orden superior (Abbott y cols., 1997; Steinmetz y cols., 2000; Castro-Alamancos, 2004).

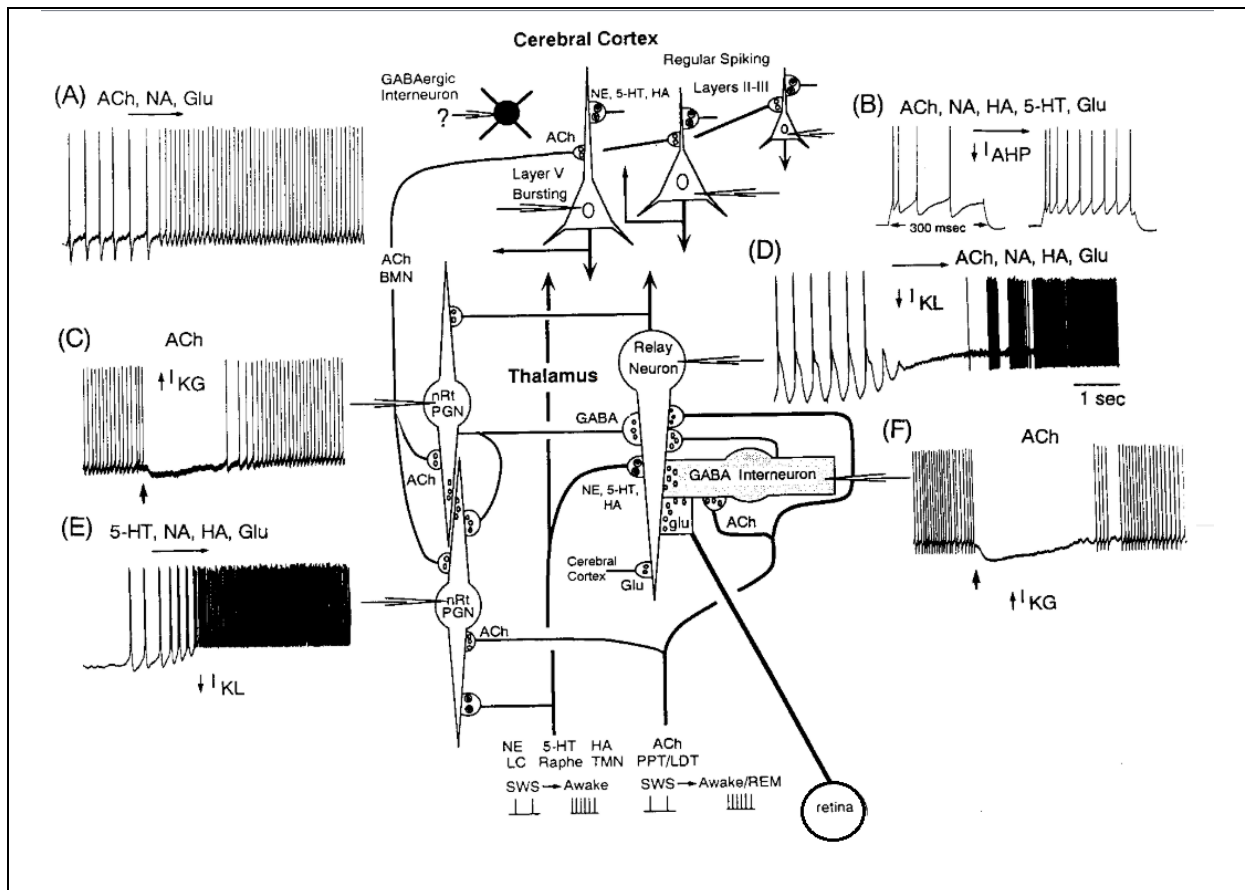


Figura 5: Diagrama de efectos moduladores sobre la actividad talámica y cortical ante la activación de receptores metabotrópicos en el sistema visual. La activación de receptores metabotrópicos de diversa índole puede alterar el tipo de disparo neuronal, provocando la transición a un estado de activación (neuronas del LGN dorsal en D y neuronas de nRt en E) o inhibición en el Tálamo (interneuronas GABAérgicas locales en F y neuronas de nRt en C). A nivel cortical, la activación de ciertos receptores metabotrópicos puede inducir de forma similar el cambio de disparo en ráfaga al disparo tónico en neuronas de capa V (*burst generating neurons*), mientras que su activación en neuronas de capas II – III (*regular spiking neurons*) reduce la adaptación de frecuencia estímular. Original de McCormick, 1992.

En una comparativa a lo largo del Sistema Sensorial de Vibrisas, las neuronas implicadas tanto en la vía Lemniscal como en los TCA muestran depresión presináptica (STD) e inhibición recurrente (por los IPSPs generados desde el nRt) durante el estado de quiescencia, actuando como un filtro paso-bajo de la información entrante a bajas frecuencias (< 2 Hz). En esta condición, los campos receptivos son

muy concisos y responden ante la estimulación de vibrisas únicas. Cuando cambian a un modo de disparo tónico, la modulación (por ejemplo, colinérgica) en VPM produce una despolarización postsináptica y se elimina el filtro previo al reducir la inhibición recurrente, provocando una expansión de los campos receptivos, lo cual permite responder ante la estimulación de varias vibrisas adyacentes. La actividad de los TCA en estado tónico se ve mejorada por los mismos factores y se suprime el filtro paso-bajo.

1.4. El Tálamo somatosensorial

Para los núcleos FO, el input principal proviene de fuentes subcorticales, mientras que muchos de los inputs que alcanzan núcleos HO como el Posterior medial (POm), el Pulvinar, o el núcleo Medio-Dorsal (MD) provienen de grandes neuronas piramidales corticales de capa V. Todos los núcleos talámicos reciben fibras moduladoras desde neuronas piramidales corticales de capa VI, proveyendo de cierta retroalimentación (*feedback*), y serán únicamente los núcleos HO quienes reciban adicionalmente inputs tipo *driver* desde capa V de manera directa (*feedforward*), asociados, en algunos casos, a comandos motores mediante axones colaterales (revisado en Casas-Torremocha, 2017). Por tanto, los núcleos talámicos FO se diferencian de aquellos HO en que estos últimos, que son más complejos y están involucrados en funciones perceptivas, atencionales y de formación de memoria, emplean diferentes estrategias de codificación, poseen campos receptivos con propiedades especiales y dependen más de la actividad neocortical. De hecho, un silenciamiento en la actividad cortical provoca la supresión total de las propiedades de campo receptivo en los núcleos asociativos, mientras que aquellas propias de los núcleos primarios apenas se ven afectadas (Diamond y cols., 1992; Barthó y cols., 2002).

Somatotopía talámica

Como se comentaba en los dos primeros apartados, se ha demostrado que existe una organización topográfica de la periferia a lo largo de diversos núcleos del Sistema Sensorial de Vibrisas. Esta se desarrolla a nivel molecular por la expresión adecuada de Ephrin A5, una proteína anclada a GPI que sirve como ligando de receptores Eph y que resulta esencial tanto en la topografía tálamo-cortical somatosensorial como en la retino-tectal. De igual forma, parece que el correcto desarrollo de estos mapas depende de la expresión de receptores glutamatérgicos tipo NMDA tanto a nivel trigeminal y talámico como cortical (Iwasato y cols., 2000; Feldheim y cols., 2000; Erzurumlu y cols., 2010).

En esta línea, estudios llevados a cabo en ratones “*Knock-out*” en la expresión de NMDAR1 a nivel talámico demuestran que los axones lemniscales primarios no son capaces de desarrollar patrones de relación con las vibrisas en forma de barreloides en el VPM, a pesar de que los barriletes trigeminales permanezcan intactos. Así mismo, los TCA que ingresan en la capa IV de S1BC conforman arborizaciones difusas y las neuronas RS de esta capa muestran baja probabilidad de liberación de

Glutamato (facilitación en pares de estímulos), sin desarrollarse las estructuras de barril bajo las mismas condiciones experimentales. Estos autores también lo han relacionado con peores resultados en numerosas pruebas sensorio-motoras y de conducta de *whisking*, así como una actitud disfuncional en la conducta social, en comunión con el sistema serotoninérgico (Arakawa y cols., 2014; Figura 6).

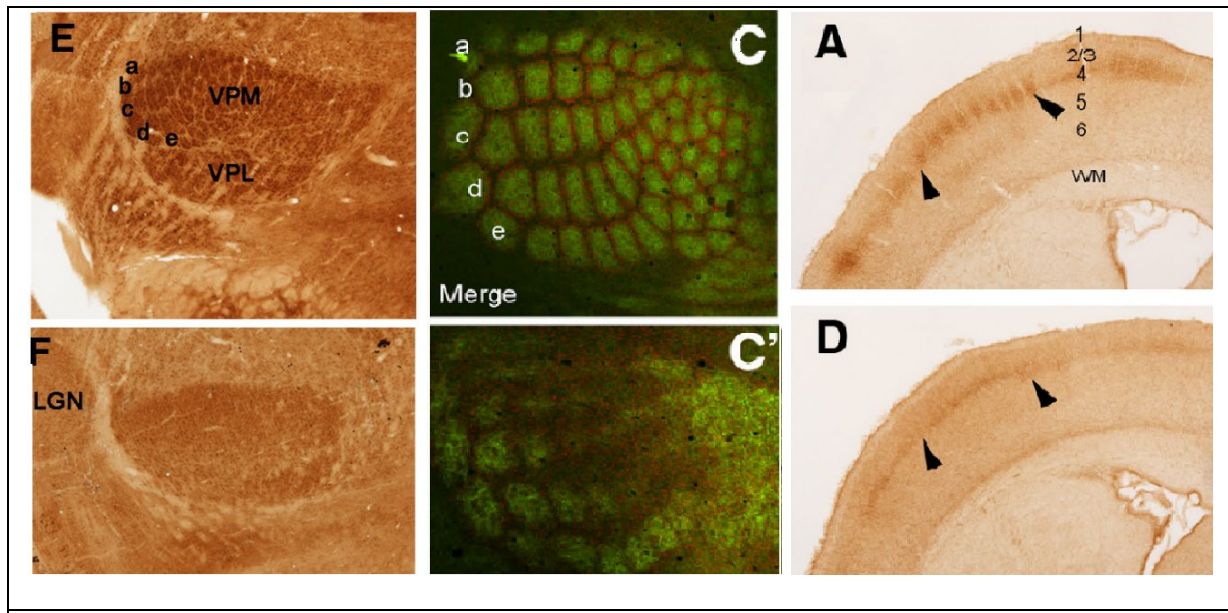


Figura 6: Comparativa de la organización somatotópica entre ratones control y KO en receptores glutamatérgicos tipo NMDA 1R. Las imágenes E, C y A en la fila superior representan una correcta distribución a nivel talámico (E) y cortical (C y A, S1BC) del morro de ratones control (*whisker pad*); las imágenes F, C' y D en la fila inferior muestran una organización difusa o incompleta de la periferia en las mismas estructuras que en la fila superior en ratones ThNR1KO. Extraído de Arakawa y cols., 2014.

1.4.1. Vías Tálamo – Corticales

En el Sistema Sensorial de Vibrisas, los axones trigeminales sinaptan principalmente sobre el VPM como núcleo de relevo primario, el POm como núcleo asociativo y sobre ciertos núcleos intralaminares; estos primeros reciben información táctil desde la periferia por medio de las vías Lemniscal Primaria y Extralemniscal (entre CT y VPM) o Paralemniscal y Lemniscal Secundaria (entre CT y POm). La representación de las vibrisas en el VPM se encuentra somatotópicamente organizada en estructuras cilíndricas discretas llamadas barreloides de unos 500 – 900 μm de longitud, que contienen unas 250 - 300 neuronas cada uno y su tamaño se correlaciona positivamente con la longitud de los folículos. El campo receptivo de estas células se compone de una vibrisa principal en el centro y unas pocas vibrisas adyacentes en la periferia. A diferencia de los núcleos talámicos sensoriales de otras modalidades, el VPM de la rata se caracteriza por presentar pocas sinapsis dendro-dendríticas entre barreloides, así como una ausencia de colaterales axonales locales o interneuronas inhibitorias (Harris, 1986). Por su parte, el POm presenta cierta organización topográfica, pero no lo hace mediante estructuras en forma de barreloide. Comparado con el VPM, el campo receptivo de las neuronas de POm es más grande, pudiendo codificar unos 6 – 8 folículos a la vez, mientras que las deflexiones de vibrisa única

generan una respuesta evocada mucho menor en este núcleo que si se estimularan varias de ellas simultáneamente (Harris, 1986; Adibi, 2019).

Los axones de estos núcleos (TCA, *Thalamic-Cortical Axons*) proyectan a distintas capas de la neocorteza, dando lugar a una vía Tálamo-Cortical Primaria y otra Secundaria, que emergen desde VPM core o POr, respectivamente. En su ascenso, los TCA provenientes de estos núcleos se ramifican dejando colaterales en el núcleo Reticular, cuyas células bien otorgan una retroalimentación inhibitoria mediante proyecciones GABAérgicas próximas al soma talámico, o bien generan un efecto de “inhibición cruzada” entre el barreloide principal y barreloides adyacentes (*cross-talk inhibition*; Desilets-Roy y cols., 2002; Temereanca y Simons, 2004; Pouchelon y cols., 2012).

Los TCA Primarios protruyen a través de la Radiación Talámica hacia los barriles de la capa IV, donde establecen conexiones “uno-a-uno”, y colateralmente a capas Vb y VIa de S1BC, mientras que los TCA originados en la región ventral-lateral del VPM, frecuentemente denominados *extralemniscasles*, proyectan principalmente hacia las capas IV y VI de S2 y, en menor medida, a los *Septa* y regiones disgranulares de S1BC. Una vía adicional que emerge desde este núcleo hacia la Corteza es aquella que codifica la información de múltiples vibrisas en la vía Lemniscal Secundaria, previamente mencionada. Las neuronas ubicadas en la cara más dorsal de VPM envían sus axones igualmente a los *Septa* de la capa IV y VI de S1BC, y reciben retroalimentación córtico-talámica desde la capa VI de M1wk, posiblemente intercambiando información sobre la fase del movimiento de las vibrisas (Yu y cols., 2006; Urbain y Deschênes, 2007; Furuta y cols., 2009).

Los TCA Secundarios no sólo proyectan a regiones de procesamiento de información somestésica (capas I y Va de S1 y S2), sino también hacia la Corteza Motora Primaria (capas I, II/III y V de M1wk), donde las varicosidades son un ~ 50 % más densas, y otras regiones motoras subcorticales como la cara dorsal-lateral del Cuerpo Estriado, involucrada en la formación de hábitos sensorio-motores (Hooks y cols., 2013; Abidi, 2019; Smith y cols., 2021. Figura 7). En estudios *in vitro* se ha demostrado que los axones de POr sinaptan principalmente con las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la capa Va y en menor medida con sus penachos apicales que inervan la capa superficial de la Corteza de Barriles (Audette y cols., 2018). Así mismo, las neuronas de POr se comunican también con la Corteza Perirhinal e Insular (Deschênes y cols., 1998).

Estos núcleos también se ven influenciados por proyecciones glutamatérgicas descendentes desde las columnas de barriles (alta densidad celular) y *Septa* (áreas de baja densidad celular entre los barriles) de la Corteza Somestésica Primaria. En este sentido, neuronas piramidales de las columnas de capa VIa devuelven a VPM proyecciones glutamatérgicas de tipo modulador, dejando un colateral en el nRt, lo que indica cierta capacidad de filtro de la información periférica o *bottom-up*. De forma similar, POr recibe por un lado proyecciones glutamatérgicas de tipo modulador desde neuronas piramidales de la capa VIb, ubicadas tanto en la Corteza de Barriles

como en regiones disgranulares dentro de S1, y por otro lado inputs de tipo *driver* desde los colaterales axónicos que las neuronas piramidales de capa V dejan a su paso al proyectarse hacia el Tronco Encefálico. Además, neuronas piramidales cuyo soma se encuentra en los *Septa* de la capa VIa proyectan sus axones hacia ambos núcleos talámicos, dejando colaterales en nRt para potenciar dicha inhibición córtico-talámica (Castro-Alamancos, 2004).

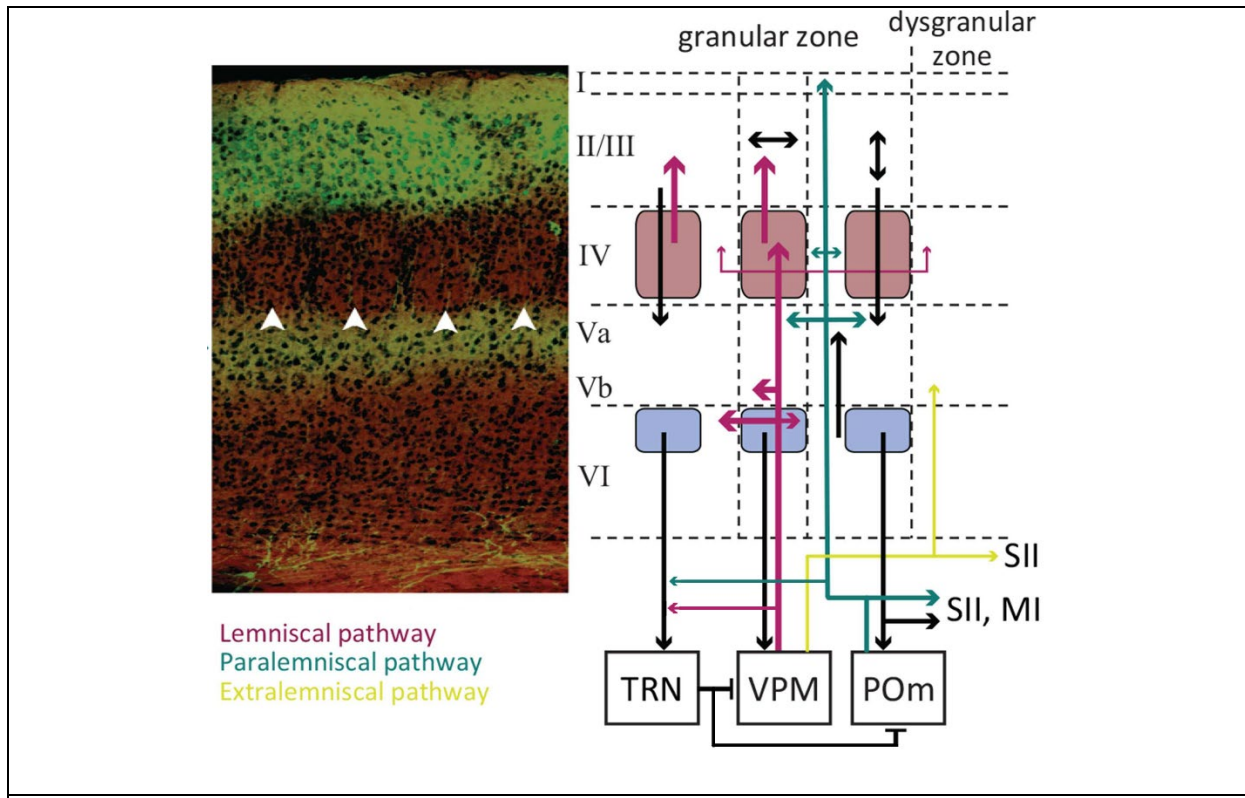


Figura 7: Sección coronal y organización laminar de la Corteza de Barriles. Las flechas blancas y los rectángulos rosados muestran los barriles de capa IV, objetivo principal de los TCA Primarios. Los rectángulos azules representan los infrabarriles, desde donde las neuronas envían proyecciones modulatoras córtico-talámicas tanto a los núcleos VPM y POm de manera directa como indirecta a través del nRt. Adaptado de Petersen, 2007; Inmunohistología, microscopía confocal y modificación por Kheradpezouh y Adibi, 2019.

1.4.2. Comportamiento electrofisiológico del núcleo Posterior

La estimulación eléctrica de dicho núcleo genera una escasa (o a veces nula) facilitación de las respuestas táctiles en S1BC a través de receptores glutamatérgicos tanto ionotrópicos como metabotrópicos. La misma estimulación, por el contrario, genera una facilitación de las respuestas somestésicas en M1wk al involucrar actividad ionotrópica del mismo neurotransmisor. Parece ser que tanto anatómica como funcionalmente los TCA de POm hacia S1BC son de naturaleza moduladora, mientras que las proyecciones hacia S2 (capa IV) y M1wk son de tipo *driver*. De esta manera, el silenciamiento farmacológico de POm provoca una inhibición de las respuestas corticales únicamente en M1wk, pero no en S1BC. Además, existe una correlación positiva entre la frecuencia de estimulación de POm y la magnitud de respuesta registrada en capas superficial y profunda de S1BC y en capa superficial

de M1wk (estímulos eléctricos simples de 0.3 ms, 1 – 10 Hz; Sherman y Guillery, 2013; Viaene y cols., 2011a; Castejón y cols., 2016; Casas-Torremocha y cols., 2019).

Casi dos tercios de las neuronas encontradas en POM, a diferencia de lo que ocurre en el VPM, fracasan a la hora de disparar ante una conducta natural de *whisking* al aire, por lo cual precisan entrar en contacto con un objeto dado para poder transmitir información táctil desde la periferia, ya sea de manera activa o pasiva (por ejemplo, ante condiciones de estimulación eléctrica del nervio facial; Yu y cols., 2006). Dichas neuronas muestran una frecuencia espontánea de ≈ 1.1 espigas/segundo y tienden a responder de manera relativamente tardía (latencia de ≈ 20 ms) con una escasa magnitud (≈ 0.6 espigas/estímulo) ante estímulos de baja frecuencia en ratas anestesiadas con uretano (≈ 2 Hz; Diamond y cols., 1992b, Trageser y Keller, 2004; Lavallé y cols., 2005). En ratas despiertas, la actividad espontánea de las neuronas de POM es muy superior en comparación con ratas anestesiadas, alcanzando de media ≈ 15 espigas/segundo (Masri y cols., 2008; Figura 8 izquierda).

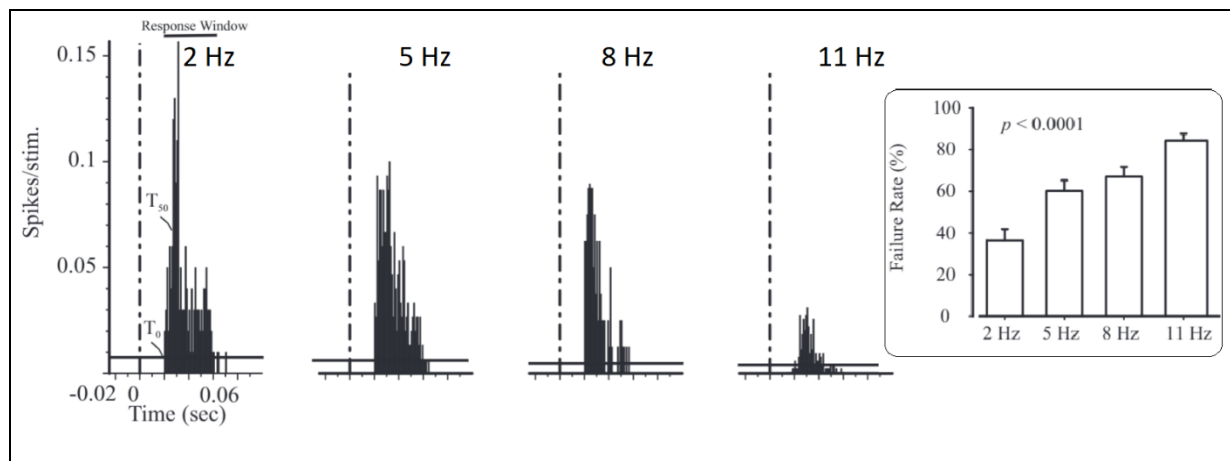


Figura 8: La magnitud y probabilidad de respuesta de POM disminuyen a medida que incrementa la frecuencia de estimulación de múltiples vibrisas. Simplificado de Masri y cols., 2008.

A pesar de que las neuronas trigeminales que conducen la información principal desde la periferia hacia POM a través de la vía Paralemniscal sean relativamente insensibles a los cambios de frecuencia, encontramos en POM una correlación negativa entre la frecuencia de estimulación de las vibrisas (2 – 11 Hz) y la magnitud de respuesta (*spike rate*). La mayoría de estas neuronas (≈ 90 %) son incapaces de seguir estimulaciones por encima de los 11 Hz, de ahí que a medida que aumenta la frecuencia de estimulación, aumenta igualmente la ratio de fallo de respuesta (*failure rate*), alcanzando valores de más del 60% ante una estimulación de 5 Hz y de casi un 85% de fallo al incrementarla hasta 11 Hz (Ahissar y cols, 2008; Masri y cols., 2008; Figura 8 derecha).

Bajo las mismas condiciones experimentales, la magnitud de respuesta sufre por el contrario un proceso de facilitación sináptica en presencia de Acetilcolina, bien por administración de Carbacol como agonista de receptores colinérgicos muscarínicos sobre las neuronas talámicas, bien por activación de los núcleos del Tegmento

Lateral-Dorsal (LDT) y Pedunculo-Pontino (PPT), bases del sistema activador reticular ascendente (ARAS). Sin embargo, ni la latencia inicial ni la duración de las respuestas se ven afectadas por una alta frecuencia de estimulación de las vibrisas ni por la activación colinérgica según Masri y cols., 2006. De hecho, estos investigadores no encontraron diferencias significativas siquiera en la latencia de la primera espiga (0.3 – 5 Hz, *first spike latency*), un parámetro para abordar la variabilidad en el *spike timing* tanto en roedores despiertos como anestesiados (Oram y cols., 2002; Foffani y cols., 2004; Kimura e Itami, 2019).

Los resultados anteriormente comentados sobre P_{Om} contrastan con los encontrados por los equipos de Ahissar y Sosnik unos años antes, donde se postuló que la vía Paralemniscal se encontraba involucrada en un bucle o circuito de seguimiento de fase (*Phase-Locked Loop*) que permitía transformar los cambios de frecuencia de estimulación en patrones de disparo determinados, dando lugar a una correlación positiva entre la frecuencia de estimulación y la latencia de respuesta del P_{Om} en ratas anestesiadas (Ahissar y cols., 2000; Sosnik y cols., 2001). Según estos autores, a medida que aumenta la frecuencia de estimulación, la latencia inicial se muestra más tardía, mientras que la latencia final se mantiene invariable, por lo que disminuye la duración de respuesta. Esto explicaría, sin embargo, porqué la magnitud de respuesta (espigas por estímulo) disminuye a medida que aumenta la frecuencia de estimulación.

1.5. La Corteza de Barriles

Hace cincuenta años, Woolsey y Van der Loos aislaron y seccionaron la Corteza Somatosensorial Primaria de la rata en cortes tangenciales a la superficie pial, de tal modo que la distribución en forma de rejilla de los barriles a lo largo de la capa IV (*grid-like arrangement*) quedó demostrada. Según estos pioneros, dentro del sub-campo posterior-medial de la Corteza de Barriles (PMBSF) el diámetro de los ejes mayores (0.3 – 0.5 mm) resultó ser más extenso que el de los ejes menores, e incluso significativamente más grande que el de los ejes mayores de la porción anterior-lateral de dicha Corteza. A su vez, los barriles posteromediales se hallaban mejor definidos mostrando una forma elíptica, y se diferenciaban fácilmente de la homogeneidad histológica del resto de la capa IV, conteniendo unas 2500 neuronas de media cada uno. De la totalidad de 170 – 210 estructuras cilíndricas encontradas en S1BC, 35 de ellas pertenecen a PMBSF, y se distribuyen somatotópicamente a lo largo de cinco filas separadas por un *Septum* ancho, codificando una relación uno-a-uno con respecto a las vibrisas mistaciales contralaterales. Esta región ocupa alrededor del 20 % total de la Corteza Somatosensorial (Zucker y Welker, 1969; Woolsey y Van der Loos, 1970).

1.5.1. Patrones de disparo y campos receptivos corticales

Las neuronas de la Corteza de Barriles poseen tres modos principales de disparo (*firing*) para transmitir las aferencias táctiles (McCormick, 1992):

- a) *Regular Spiking* (RS): se generan Potenciales de Acción (PA) de Na⁺ de manera sostenida durante un pulso de corriente despolarizante; este es el modo de transmisión de las neuronas piramidales y las piramidales esteladas, distribuyéndose a lo largo de las capas II – VI. Las neuronas supragranulares con disparo RS apenas reciben aferencias directas desde el Tálamo, mientras que en las infragranulares el 80 % de las aferencias provienen de TCA, y el resto desde proyecciones columnares desde capa IV.
- b) *Intrinsically Bursting* (IB): se generan ráfagas de 3 – 5 PA sobre una espiga de Ca²⁺, mencionada previamente, ante un pulso de corriente intracelular; este es el modo de transmisión de las neuronas piramidales de capa V que no reciben aferencias tálamo-corticales directas. Estas se caracterizan por unas dendritas apicales grandes, que se ramifican en la capa superficial.
- c) *Fast Spiking* (FS): generan PA de corta duración y pueden seguir respondiendo de manera tónica a altas frecuencias (> 250 Hz) durante tiempos prolongados sin sufrir adaptación. Este es el modo de disparo habitual de las interneuronas GABAérgicas PV+, las cuales reciben una fuerte inervación talámica y filtran a su vez la actividad de neuronas piramidales y otras interneuronas a partir de contactos perisomáticos.

Dada una vibrisa específica, el campo receptivo de las neuronas pertenecientes al barril asociado se centra en esta estructura principal, emitiendo la máxima respuesta cuando es estimulada. Este campo receptivo, generalmente excitatorio, se extiende verticalmente al estimular dicha vibrisa principal, provocando una excitación de menor intensidad en las neuronas supra e infragranulares dentro de la misma columna cortical, es decir, dentro del mismo barril, conformando una unidad funcional (Mountcastle, 1997). Así mismo, el campo receptivo se puede extender horizontalmente dado que las neuronas de un barril pueden excitarse al estimular las vibrisas inmediatamente adyacentes a la principal. Sin embargo, la relación entre los barreloides y los barriles es muy precisa y no hay evidencias de que los TCA inerven múltiples barriles a la vez. Las características espaciales de estos campos receptivos pueden variar dependiendo del estado conductual del animal (Armstrong-James y cols., 1992).

Aquellas neuronas ubicadas en los *Septa* son similares a las del POM en tanto en cuanto responden a múltiples vibrisas sin preferencia por ninguno de los folículos. En este sentido, las neuronas supragranulares muestran un campo receptivo más ancho y una respuesta evocada menor. La integración sináptica que llevan a cabo las neuronas de capa V, por otro lado, es más compleja al recibir aferencias originadas en las capas granular y supragranular, así como otras proyecciones de neuronas piramidales infragranulares y TCA. Este patrón de conectividad refleja unos campos receptivos amplios y en ocasiones inespecíficos de las vibrisas estimuladas (Sachdev y cols., 2001; Petersen, 2007; Ahissar y Staiger, 2010).

1.5.2. Poblaciones corticales predominantes y sus conexiones

La citoarquitectura de la Corteza de Barriles se caracteriza por su distribución laminar en seis capas unidas entre sí mediante conexiones de corto alcance que conforman circuitos locales en forma de columnas de unos 200 – 600 μm de diámetro. Estas poseen en la rata un total de ~ 19.000 neuronas, de las cuáles el $\sim 88\%$ son excitatorias glutamatérgicas y el $\sim 12\%$ inhibitorias GABAérgicas, aunque esta proporción puede variar entre capas. Los axones de la mayoría de interneuronas permanecen dentro de su lámina de origen proveyendo de inhibiciones locales (revisado en Feldmeyer y cols., 2018).

Las estructuras en forma de barriles se ubican en capa **IV**, la cual mide aproximadamente 100 μm de altura en una sección coronal. En dicha capa coexisten neuronas tanto excitatorias glutamatérgicas (esteladas espinosas, piramidales en forma de estrella y células piramidales glutamatérgicas) como inhibitorias (interneuronas GABAérgicas, $\sim 50\%$ del total celular), y ambos tipos reciben el *input* desde VPM. Es posible que, por cada conexión excitatoria intrínseca en esta capa, exista al menos otra vía inhibitoria paralelamente, haciendo factible la integración temporal de las aferencias táctiles (revisado en Barros-Zulaica, 2017). Estas neuronas corticales proyectan principalmente sus axones a la capa II/III o supragranular dentro de la misma columna, es decir, a lo largo del barril dando lugar a microcircuitos (*loops*). Aquellas ubicadas en los *Septa* sinaptan igualmente en neuronas de los *Septa* supragranulares y entre los barriles circundantes de manera difusa, así como a las cortezas S2 y M1 (Crandall y cols., 2017; Adibi, 2019).

Por su parte, podemos encontrar en capas **II** y **III** neuronas piramidales de penacho apical ancho (*broad tuft*) y estrecho (*slender tuft*), respectivamente, poseyendo estas últimas mayor volumen. Las células supragranulares excitatorias extienden sus árboles dendríticos hacia las capas II y I, a la vez que proyectan sus axones horizontalmente a los barriles adyacentes, verticalmente a la capa V dentro de la misma columna y al espacio disgranular circundante, así como las Cortezas Motoras Primaria y Secundaria, S2, la Corteza Perirhinal, la cara dorsal-lateral del Cuerpo Estriado y su homólogo contralateral en S1BC. Dentro de estas conexiones de largo alcance, la mayoría de las neuronas que proyectan prioritariamente sus axones hacia S2 no contactan con las Cortezas Motoras y viceversa, aunque ambas poblaciones se comunican con la capa V de S1BC. (revisado en Feldmeyer, 2012; Yamashita y cols., 2018).

En la mitad inferior de la capa **V**, las neuronas piramidales reciben aferencias glutamatérgicas provenientes del VPM, mostrando una alta probabilidad sináptica. Los axones de estas neuronas infragranulares se ramifican profusamente a través de esta misma capa, proyectando colaterales tanto ascendentes hacia neuronas supragranulares como descendentes hacia capa VI. En la capa Vb encontramos tanto neuronas piramidales que poseen dendritas apicales gruesas (*thick-tufted*, TTL5), como células piramidales sin penacho (*untufted*). Estas primeras proyectan sus axones principalmente hacia regiones mesencefálicas anteriores y a ciertos núcleos

talámicos y extra-talámicos como el POm, la Zona Incerta, el núcleo Pretectal Anterior (APT), el Colículo Superior o la Médula Espinal, transmitiendo información de tipo directriz. Los axones descendentes que parten desde esta lámina forman generalmente varicosidades terminales relativamente grandes, como ocurre en los botones gigantes (Hoerder-Suabedissen y cols., 2018). La capa Va, por su parte, está poblada mayoritariamente por neuronas piramidales caracterizadas por sus dendritas apicales estrechas (*slender-tufted*, L5STPC), así como algunas células piramidales de penacho grueso (*thick-tufted*). Ambas poblaciones podrían funcionar como integradores de la información lemniscal y paralemniscal a través de contactos monosinápticos con las neuronas esteladas espinosas de la capa IV (revisado en Ramaswamy y Markram, 2015).

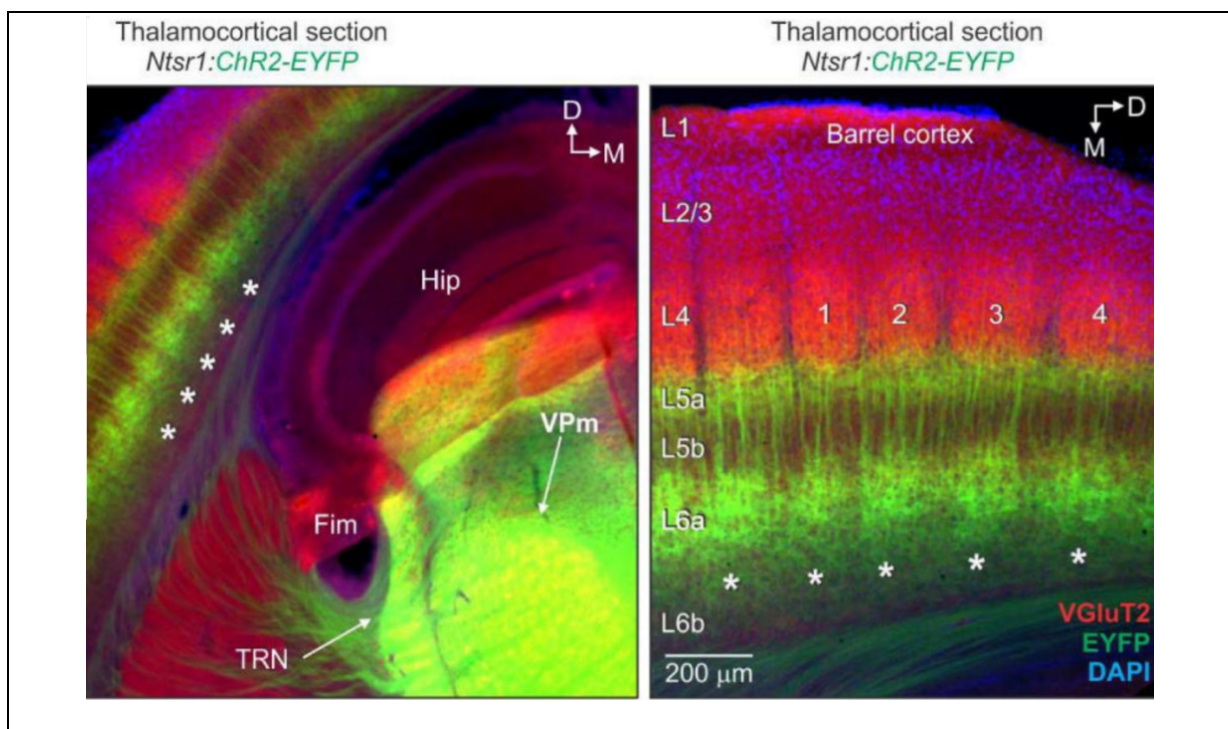


Figura 9: Infrabarriles en la capa VIa de la Corteza de Barriles. Corte coronal de 80 µm de grosor en la Corteza de Barriles, teñido con VGlut2 y DAPI mediante inmunohistoquímica, y su relación con fluorescencia ChR2-EYFP en ratones jóvenes. Los asteriscos indican los infrabarriles. Original de Crandall y cols., 2017.

La capa VI o multiforme es la fuente principal de las proyecciones cortico-talámicas de carácter modulador y posee neuronas piramidales alargadas y células fusiformes en la región más profunda. Estas primeras se ramifican sinaptando tanto con neuronas piramidales como interneuronas de disparo rápido (FS) de las capas IV y Va. Si bien son capaces de suscitar una facilitación de respuesta en neuronas piramidales de Va y en interneuronas FS, las conexiones que guardan con respecto a las neuronas excitatorias granulares son débilmente excitatorias o, incluso, inhibitorias disinápticas. Las neuronas de proyección córtico-talámica de la capa VIa forman estructuras que recuerdan a los barriles, conocidos comúnmente como *infrabarriles*, las cuales se hallan alineadas verticalmente con sus homólogos granulares y muestran, como cabría esperar, una organización somatotópica. Las neuronas de proyección córtico-

cortical se encuentran generalmente entre los infrabarriles. La estimulación optogenética de VPM y P_{Om} provoca que estas neuronas reciban fuertes aferencias sinápticas, mientras que aquellas de proyección córtico-talámica las reciben en mucha menor magnitud (Kim y cols., 2014; Crandall y cols., 2015, 2017; Figura 9). Además, las neuronas de capa VIb responden de manera selectiva a los neuromoduladores de Neurotensina y Colecistoquinina y son las únicas neuronas corticales que responden ante inputs orexinérgicos, pudiendo generar un estado activo (*Arousal*) a partir de los circuitos tálamo-corticales. Los axones de estas neuronas forman pequeñas arborizaciones a lo largo del P_{Om}, y sus varicosidades son de tipo *en passant*, de manera similar a las de capa VIa (Hoerder-Suabedissen y cols., 2018).

Por último, la capa I o capa superficial contiene una baja densidad de somas celulares. La mayor parte la conforman terminales de dendritas apicales proyectadas desde neuronas piramidales y axones de proyección horizontal. Con frecuencia, las llamadas *single-bouquet cells* o células de ramo único establecen contactos unidireccionales con interneuronas supragranulares, mientras que las células neurogliaformes sinaptan recíprocamente con las mismas interneuronas tanto química como eléctricamente (Jiang y cols., 2015). Esta capa recibe aferencias talámicas desde el P_{Om} y sirve principalmente para regular el balance general de excitación – inhibición en el resto de capas corticales.

1.5.3. Las interneuronas GABAérgicas regulan el balance excitación - inhibición

Las poblaciones de interneuronas inhibitorias en la Corteza de Barriles muestran una gran diversidad y se caracterizan por una morfología, arborización dendrítica y axónica y propiedades neuroquímicas que las diferencian o las solapan (De Felipe y cols., 2013). La taxonomía neuroquímica más ampliamente aceptada postula que existen tres grandes subpoblaciones de interneuronas GABAérgicas: aquellas que expresan Parvalbúmina (PV+), Somatostatina (SST+) o el receptor 5HT_{3a}; además, podemos encontrar otras interneuronas que expresan Colecistoquinina (CCK+) o el neuropéptido Y (NPY; Tremblay y cols., 2016). En esta línea, Zeisel y cols., (2015) propusieron una clasificación de 16 subgrupos de interneuronas, con un tipo de PV+, tres para SST+ y otros tres para bipolares (*bitufted*, VIP+), mientras que Tasic y cols., (2016) distinguen hasta 23 clases a lo largo de varias áreas corticales: siete tipos de PV+, seis tipos de SST+, siete tipos de 5HT_{3a} R+ y otros tres tipos nuevos de interneuronas GABAérgicas, molecularmente hablando. Sin embargo, una caracterización molecular se ve limitada de manera similar al comportamiento electrofisiológico de las interneuronas en tanto en cuanto las células muestran propiedades plásticas que pueden variar según la actividad previa, la edad o el reclutamiento de sistemas de neuromodulación ante estados conductuales o fisiológicos diferentes (Cirelly y Tononi, 2000).

Las interneuronas muestran, a su vez, un patrón variable de conformaciones dendríticas y somáticas, desde bipolares verticales con somas fusiformes hasta multipolares con soma esférico o poligonal; curiosamente, las células de Martinotti (MC) muestran a menudo somas piramidales invertidos. El árbol dendrítico de las

células neurogliaformes (NGFC), generalmente multipolar, suele restringirse a la capa de la que procede, de manera similar a las células en Candelabro (*Chandelier Cells*; ChC) y en Cesta (*Basket Cells*; BC); sin embargo, las dendritas MC siempre protruyen en una capa adyacente. Las células bipolares representan el caso opuesto, ya que suelen establecer contactos dendríticos tres capas más allá de su soma, proveyendo el conjunto de aferencias más diversas. Igualmente puede darse el caso de inhibición de neuronas específicas ubicadas a lo largo de la misma capa (*trans-laminar*) o columna (*trans-columnar inhibition*; revisado en Feldemeyer y cols., 2018; Figura 10).

También podemos diferenciar a las interneuronas por su patrón de proyecciones axónicas, de tal modo que:

- a) Las células en Candelabro o axo-axónicas, habitualmente PV+, tienen como objetivo el segmento axónico inicial de células piramidales supra e infragranulares, permitiendo un control ideal de los PA excitatorios a partir de una inhibición de altas frecuencias. Se piensa que las ChC inervan entorno al 20 % de las células piramidales disponibles dentro de su rango de alcance (Blazquez-Llorca y cols., 2015).

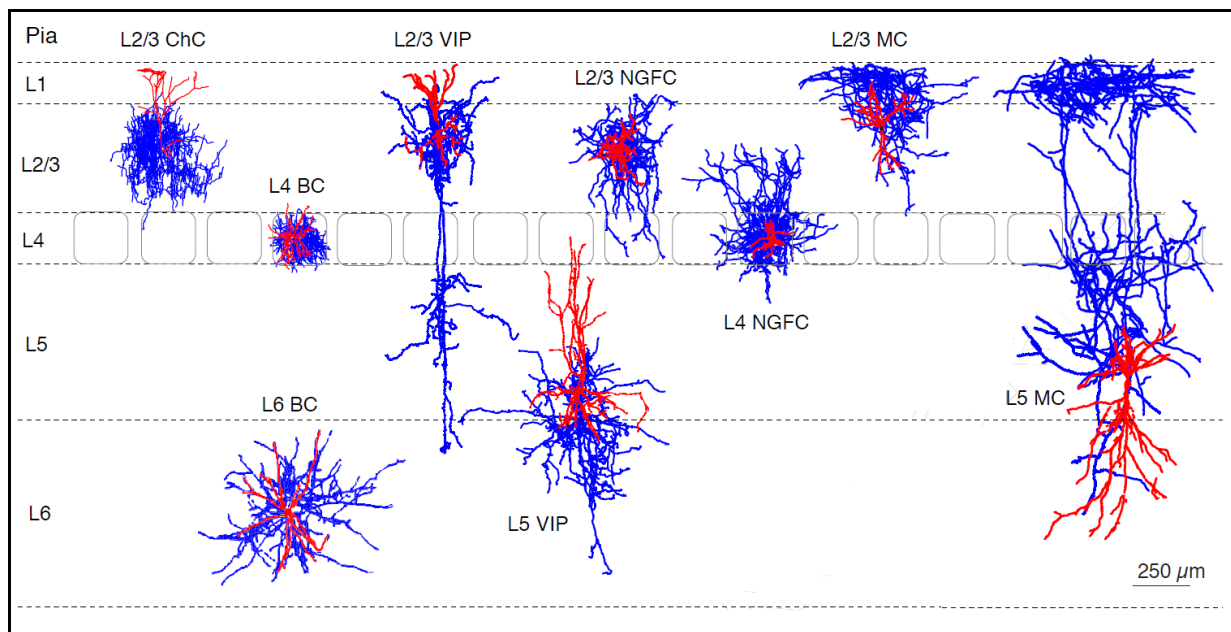
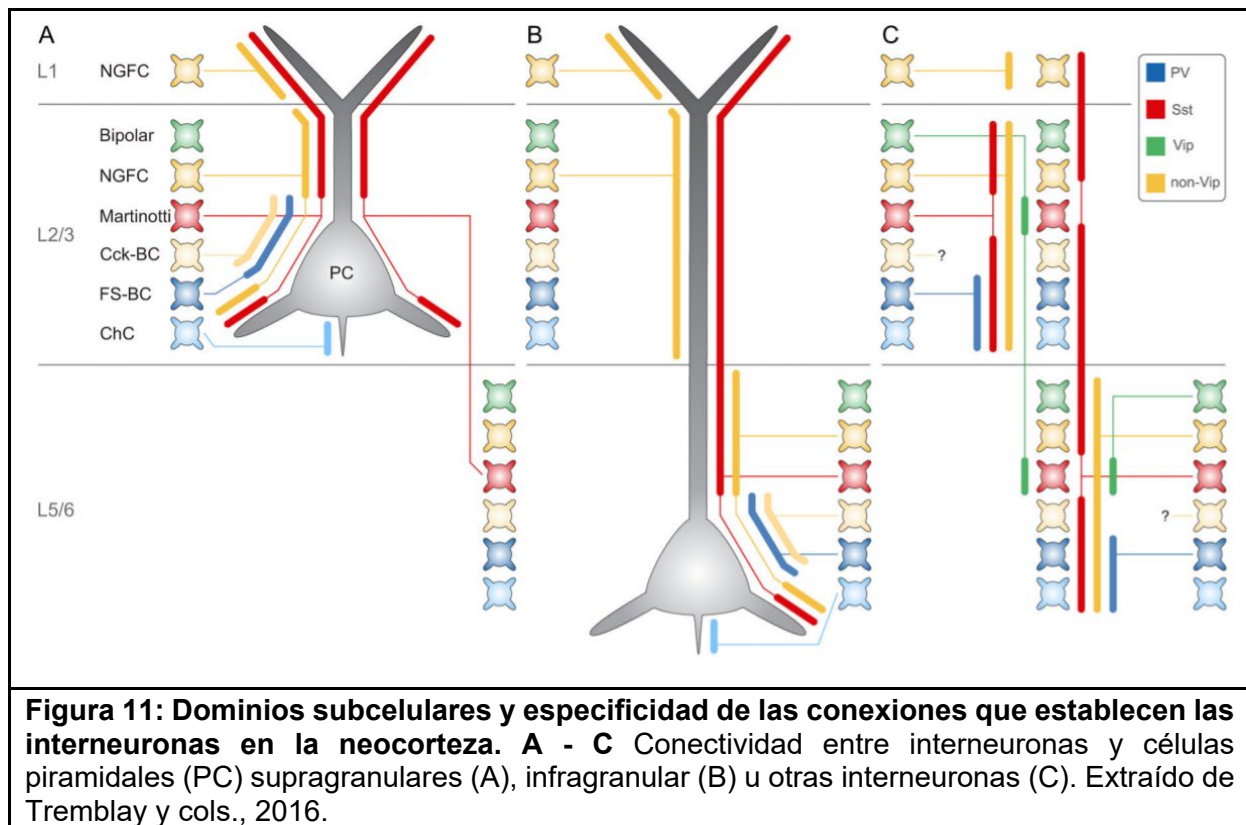


Figura 10: Localización de las arborizaciones dendríticas y axónicas de las principales subclases de interneuronas inhibitorias en la Corteza de Barriles. MC: Martinotti Cells; NGFC: Neurogliaform Cells; BC: Basket Cells; ChC: Chandelier Cells; VIP: bipolar/bitufted neurons. El soma y las dendritas están graficados en rojo, mientras que los axones se representan en azul. Extraído de Feldemeyer y cols., 2018.

- b) Las células en Cesta, subtipos PV+ de disparo rápido (FS) y CCK+ de disparo regular, y las células NGFC tienen como objetivo compartimentos perisomáticos, inhibiendo la generación de PA de Na⁺ en el segmento inicial del axón, así como espigas de tipo NMDA en las dendritas (revisado en Major y cols., 2013). En este sentido, los axones de varias BC convergen en el soma de células piramidales formando un complejo colateral en forma de cesta. La arborización axonal de las BC de capa IV es densa y está restringida a este nivel de la columna funcional, mientras que los árboles axónicos de BC supra e infragranulares muestran un patrón difuso que puede protruir en

columnas adyacentes. El ~ 25 % de los terminales axónicos de BC inervan los somas piramidales, mientras que otros terminales inervan sus dendritas (Koelbl y cols., 2015). Por otro lado, las NGFC poseen una arborización axonal densa de corto alcance en forma de red y proyectan hacia todas las capas corticales, especialmente en la capa superficial. Sus objetivos principales son las dendritas basales y apicales proximales, sobre las que suscita IPSPs de media y baja velocidad en la neurona postsináptica a través de receptores GABA_A y GABA_B (revisado en Feldemeyer y cols., 2018).

- c) Las células de Martinotti y NGFC de capa superficial tienen como objetivo compartimientos dendríticos distales de células piramidales, suprimiendo la generación de espigas de tipo NMDA en los penachos apicales, así como de espigas de Ca²⁺ sobre las dendritas apicales distales. Los axones de MC ascienden y se ramifican en capa I, sinaptando a su paso con dendritas apicales oblicuas y penachos de células piramidales principalmente dentro de la misma columna. Las MC supragranulares exhiben una arborización profusa dentro de estas capas, mientras que las MC de capa Va muestran proyecciones axonales en forma de T, y las de MC de capa Vb las parecen abrirse o extenderse (*fanning-out axonal projections*; Muñoz y cols., 2017). Por su parte, las NGFC de capa I extienden colaterales axónicas intralaminares u horizontales, a lo largo de varios cientos de micrómetros, inhibiendo grandes poblaciones piramidales a través del penacho de dendritas apicales. Dicha supresión de actividad no se restringe a la columna de la que proceden, sino también a columnas adyacentes. Además, estas NGFC sinaptan con otras interneuronas ubicadas en regiones supragranulares (MC, NGFC y bipolares), proveyendo de un mecanismo de desinhibición en las células piramidales (Jiang y cols., 2015; Tremblay y cols., 2016; Figura 11).
- d) Los árboles dendríticos y axonales de células bipolares VIP+ se encuentran orientados verticalmente y se ramifican a través de múltiples capas corticales en dominios de unos 150 µm, cuya especificidad laminar diferencia entre niveles supra e infragranulares. Sus aferencias principales provienen principalmente de axones glutamatérgicos de cortezas asociativas, así como desde áreas subcorticales que proveen de neuromodulación. En este sentido, los axones de células VIP+ supragranulares descienden hacia capa VI y, a veces, protruyen la sustancia blanca a la par que inervan horizontalmente interneuronas supragranulares. Las células VIP+ de capa IV envían sus axones verticalmente hacia regiones supra e infragranulares, mientras que las células VIP+ de capas V y VI restringen su arborización axonal a la región infragranular, preferentemente sobre interneuronas PV+ y SST+, permitiendo de nuevo un proceso de desinhibición de las células piramidales. A su vez, la desinhibición mediada por las células VIP+ es un componente clave de la comunicación córtico-cortical y la retroalimentación descendente (*top-down*) entre múltiples áreas corticales y el Hipocampo (Jiang y cols., 2015; Naskar y cols., 2021).



- e) En cuanto a las interneuronas de proyección entre columnas, las grandes BC supra e infra-granulares a menudo muestran proyecciones axónicas anchas y difusas que se extienden a través de las columnas contiguas, proporcionando inhibición lateral, a diferencia de las BC de disparo rápido en capa IV. Esta inhibición granular *transcolumnar* se lleva a cabo, por tanto, por interneuronas *non-fast spiking* (nFS) que pueblan el tercio inferior del barril y que afectan a 2 – 3 columnas adyacentes (Koelbl y cols., 2015).
- f) Las llamadas interneuronas de proyección extra-granular muestran ramificaciones axonales en capa IV sin establecer contactos y extienden sus axones profusamente a capas supra e infra-granulares, mientras que las interneuronas de proyección bilaminar muestran una alta densidad de colaterales axónicos tanto en su propia capa como en una diferente. Esta última la conforman interneuronas SST+ de capa Vb diferentes a las MC, que inervan principalmente las dendritas de las neuronas espinosas de capa IV y también aquellas basales propias de células piramidales de capa Vb. De manera parecida, una parte de las interneuronas de capa VI también muestra este patrón bilaminar inervando las capas IV y VI de manera profusa (Muñoz y cols., 2017).

1.5.4. Proyecciones córtico-talámicas

La proporción de fibras cortico-talámicas supera con creces a aquellas talámico-corticales en una proporción de 10:1, a pesar de conducir los potenciales a menor velocidad y presentar un diámetro axónico más pequeño (Sherman y Koch, 1986; McCormick, 1992). Éstas primeras suponen la entrada sináptica más abundante en el Tálamo, en torno al 30 – 44 % de sus aferencias, ejerciendo una fuerte regulación de

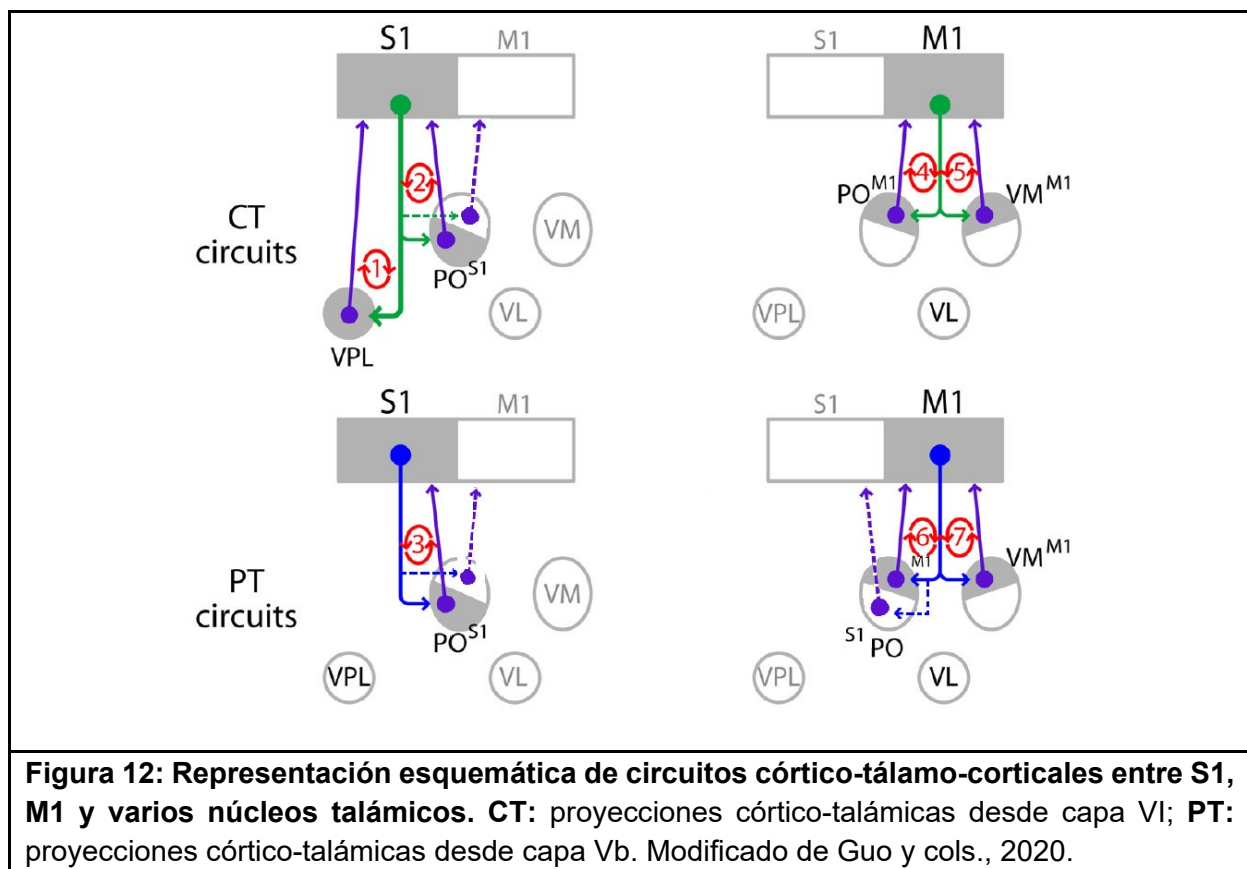
la información periférica, en concierto con los sistemas de neuromodulación mencionados en el subapartado 1.3.2. (Williams y cols., 1994; Van Horn y cols., 2000). Dicha modulación puede ocurrir a cualquier nivel de la vía somestésica, relacionándose con los procesos de atención selectiva, memoria y aprendizaje en función de la relevancia del estímulo táctil, y puede alterar de manera diferencial las propiedades del campo receptivo, resultando los núcleos asociativos los más afectados (Diamond y cols., 1992; Núñez y Malmierca, 2007). Ejemplo de ello se consigue mediante la inactivación optogenética de la Corteza de Barriles, provocando una supresión casi total de las respuestas evocadas en el P_{Om} ante la deflexión de vibrisas, pero no así en el VPM. En esta línea, el componente tardío de la respuesta evocada en P_{Om} (> 50 ms, asociado al reclutamiento de receptores glutamatérgicos tipo NMDA) podría ser consecuencia de un estado cortical activo (*Up-State*) de neuronas localizadas en capa Vb (Veinante y cols., 2000; Mease y cols., 2006).

Las proyecciones córtico-talámicas que parten desde las regiones infragranulares de S1BC se pueden resumir en tres vías principales: a) Neuronas ubicadas en la capa VIa dentro de la columna del barril que envían sus axones al barreloide correspondiente de manera exclusiva en VPM, conformando una conexión recíproca, es decir, un bucle cerrado; b) Neuronas emplazadas en la capa VIb que proyectan hacia el P_{Om} y dejan una gran cantidad de colaterales dirigidos hacia el VPM, donde forman bandas cilíndricas en orientación rostro-caudal que codifican la distribución periférica de las vibrisas; c) Neuronas de la capa Vb que proyectan sus axones hacia el Tronco Encefálico y envían colaterales exclusivos de tipo *driver* en las neuronas de P_{Om}. Por otro lado, los axones que se originan en los *Septa* de la capa VIb de S1BC tienen como única diana las neuronas del P_{Om}, dejando colaterales en nRt para proveer de cierta inhibición GABAérgica al núcleo talámico (Bourassa y cols., 1995; Castro-Alamancos, 2004). Sin embargo, el equipo de Hoerder-Suabedissen (2018) reportó una ausencia de colaterales córtico-reticulares desde capa VIb en ratones transgénicos, al igual que ocurre con los axones que emergen desde la capa V.

Dependiendo del balance entre excitación monosináptica e inhibición directa a través del nRt, las proyecciones descendentes pueden generar distintos tipos de modulación, facilitación o inhibición, sobre los núcleos talámicos sensoriales (Deschênes y cols., 1998). Ciertos mecanismos de plasticidad a corto plazo son necesarios para determinar el tipo de efecto que la activación cortical puede generar sobre estos núcleos. Es importante resaltar la frecuencia de estimulación cortical, puesto que una baja frecuencia puede conllevar la supresión de la actividad talámica, mientras que frecuencias más altas o durante oscilaciones espontáneas en la banda *gamma* (30 – 80 Hz) pueden conllevar a una facilitación de la misma. De hecho, los circuitos que integran patrones de estimulación a altas frecuencias emulan el comportamiento fisiológico *in vivo* que se da durante tareas atencionales (Crandall y cols., 2015; Bhattacharya y cols., 2019).

1.6. Circuitos y comunicación córtico-tálamo-cortical

Se ha estudiado el Tálamo principalmente como una estación de relevo sensorial entre la periferia y la corteza, reflejo de los núcleos FO, mientras que los núcleos HO se han relacionado con la cognición en tanto en cuanto coordinan señales entre regiones como la Neocorteza, el Hipocampo, la Amígdala y el Cuerpo Estriado. Estos HO se encuentran sometidos a un control inhibitorio extra-talámico desde los Ganglios Basales, la Zona Incerta y regiones pretectales (Mitchell y cols., 2014). Los circuitos córtico-tálamo-corticales, como los establecidos entre las neuronas de proyección de capa VI y ambos núcleos talámicos, presentan una organización específica del tipo celular o subnúcleo involucrados. A su vez, el núcleo Posterior participa en otros dos circuitos, uno de naturaleza sensorial al recibir aferencias descendentes de tipo *driver* desde neuronas piramidales de capa Vb en S1BC, y otro de naturaleza motora al recibir aferencias de M1 en una región subnuclear adyacente. La combinación de estos dos últimos permite que POm actúe como comunicador entre Cortezas y como integrador de aferencias sensoriales y comandos motores relativos a la exploración táctil (Alloway, 2008; Chevée y cols., 2018; Hoerder-Suabedissen y cols., 2018).



El equipo de Guo y cols. (2020; Figura 12), por su parte, combinó una serie de técnicas de estimulación optogenética y marcaje retrógrado para diseccionar los circuitos previamente mencionados entre S1 y los núcleos talámicos POm y Ventral Posterior Lateral (VPL), subyacentes al procesamiento de información táctil en las patas delanteras de roedores. Estos autores observaron que la fuerza relativa de las conexiones entre S1 y el Tálamo Somatosensorial tiende a ser menor sobre POm,

como ocurre en el Sistema Sensorial de Vibrisas (Crandall y cols., 2015), registrando mayores EPSC, EPSP y una facilitación a corto plazo de las respuestas evocadas de VPL tras fotoestimular los axones corticales descendentes desde capa VI.

Dichos axones proyectan a subregiones talámicas específicas, principalmente aquellas donde se originan los TCA que conforman circuitos recurrentes, puesto que las neuronas de POm que proyectan hacia M1 se excitan con mucha menor intensidad ante las mismas condiciones de estimulación, e incluso fotoestimulando las neuronas piramidales de Vb en S1. La subpoblación de POm que proyecta hacia M1 recibe, a su vez, una mayor excitación por parte de los axones descendentes desde capa V en M1. Subpoblaciones distintas ubicadas en el núcleo asociativo Ventral Medial (VM) del Tálamo también envían axones hacia y reciben proyecciones desde M1, la Corteza Motora Anterolateral (ALM) y la Corteza Prefrontal (CPF), conformando circuitos recurrentes en forma de matriz (Guo y cols., 2020).

2. Inhibición talámica del procesamiento de información táctil

La actividad talámica se encuentra filtrada principalmente por dos sistemas inhibitorios que presentan una organización sináptica, una fisiología y una conectividad diferentes. Por un lado, el núcleo Reticular talámico invagina lateral y anteriormente al Tálamo y tiende a inervar cada núcleo de manera individual, regulando tanto las aferencias de núcleos FO, donde los árboles axónicos reticulares se presentan con alto grado de compactación, como aquellas proporcionadas por núcleos FO, donde las escalas espacial y temporal del disparo neuronal varían según el estado conductual del organismo. En relación con los núcleos sensoriales talámicos, el nRt ejerce una inhibición GABAérgica específica de modalidad, cuyo resultado proviene del balance entre inputs ascendentes y descendentes en forma de circuitos “córtico-nRt-talámicos” (Pinault, 2004).

Por otro lado, El Sistema Inhibitorio Extra-Talámico (ETI o *Extra-Thalamic Inhibitory System*) presenta una mayor heterogeneidad celular que el nRt, englobando una serie de núcleos que poseen sus propios patrones de proyección específica. Las fibras ETI inervan los mismos conjuntos de núcleos talámicos tanto en roedores como en primates, y sus características ultraestructurales cuantitativas son indistinguibles, mostrando un sistema altamente conservado en términos evolutivos (Bodor y cols., 2008). En este sentido, la Zona Incerta y el núcleo Pretectal Anterior (APT) proyectan sus axones hacia regiones sensoriales únicamente asociativas del Tálamo, mientras que el *output* propio de la Sustancia Negra *pars compacta* (SNpc) y el Globo Pálido interno (GPi) alcanza núcleos motores de la misma estructura. Por su parte, los axones que emergen desde la Formación Reticular Pontina inervan núcleos intralaminares y de la línea media, a la vez que los del Globo Pálido ventral (VP) establecen contactos inhibitorios con el núcleo Medial-Dorsal (MD; revisado en Halassa y Acsády, 2016; Figura 13).

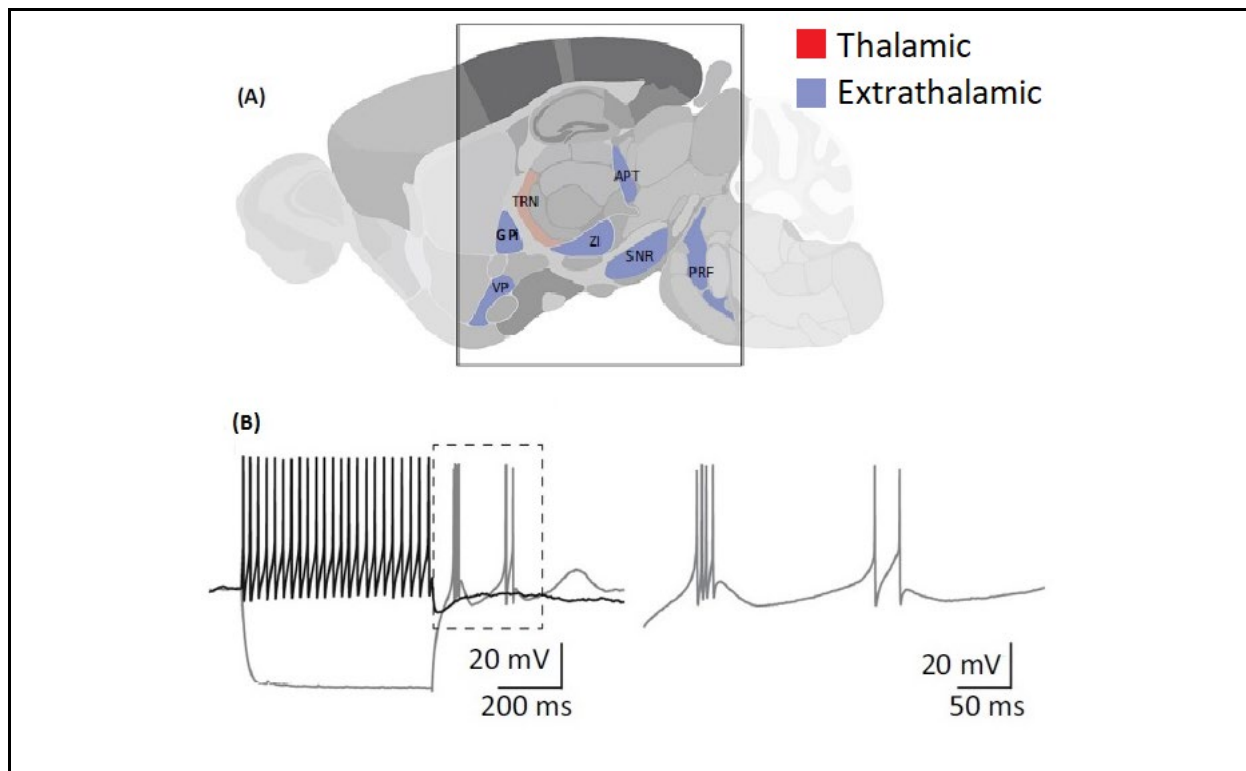


Figura 13: Principales sistemas de inhibición talámica. **A:** Sistemas Reticular (rojo) y Extra-talámicos (azul); **B:** Similar a los núcleos talámicos, se produce una oscilación entre disparo tónico (izquierda) y disparo en ráfaga (derecha) en neuronas del nRt ante corrientes despolarizantes e hiperpolarizantes, respectivamente. Adaptado de Halassa y Acsády, 2016.

Estos núcleos generan la supresión de la actividad talámica con una alta precisión temporal y espacialmente focalizada, por lo que más que influir en el relevo de aferencias sensoriales típicas, están involucrados en la integración sensorio-motora, el control motor y ejecutivo y en la toma de decisiones (Gilbert y cols., 2015). Así mismo, podemos encontrar circuitos “córtico-ETI-talámicos”, como por ejemplo durante la inervación colateral que se produce desde la capa Vb de S1BC a ZI, con lo cual ésta inhibirá al POM y éste proyectará o no de vuelta a la Corteza (Mitchell y cols., 2014; Park y cols., 2014).

2.1. Núcleo Reticular del Tálamo

Este conjunto de neuronas GABAérgicas ejerce, mediante oscilaciones canónicas en forma de *Spindles* durante el sueño, una potente inhibición en ráfaga sobre núcleos talámicos sensoriales, como el VPM o el LD; en un estado de vigilia, su influencia es contingente a las demandas conductuales o ambientales. La duración de los *Spindles* está determinada principalmente por la interacción retículo-talámica ciclo a ciclo (Barthó y cols., 2014). En cuanto a los núcleos talámicos relacionados con el procesamiento límbico, como el núcleo Anterior Dorsal, la regulación reticular es menos intensa durante el sueño, permitiendo la generación del recuerdo de estímulos o eventos (Halassa y cols., 2014). Así mismo, las proyecciones del nRt están inmersas tanto en circuitos tálamo-corticales relativamente abiertos como relativamente cerrados.

En el primer caso, la neurona reticular lleva a cabo mecanismos de inhibición lateral con alta probabilidad al no recibir excitaciones colaterales de los TCA, con lo cual puede involucrar regiones más amplias del Tálamo según su grado de divergencia. En el segundo caso, el nRt recibe aferencias colaterales desde las neuronas talámicas sobre las que proyecta sus axones, ejerciendo una inhibición específica sobre, por ejemplo, los barreloides (Desîlets-Roy y cols., 2002). A diferencia de los que ocurre en el POr, los axones reticulares proyectados sobre los núcleos ventrobasales del Tálamo se encuentran somatotópicamente organizados, lo cual permite la supresión de actividad entre barreloides adyacentes que se produce en el VPM (revisado en Adibi, 2019). Además, las conexiones reticulares intranucleares son escasas y generalmente de tipo *gap-junction*, pudiendo coordinar el patrón de disparo mutuo y mostrar plasticidad dependiente de actividad (Landisman, 2005).

El efecto de inhibición talámica viene determinado por un mecanismo de liberación de GABA, que depende del tipo de disparo; en este sentido, mientras que el GABA activa de manera tónica receptores sinápticos tipo GABA_A, en el disparo en ráfaga se activan además receptores extra-sinápticos que dan lugar a corrientes post-sinápticas inhibitorias (IPSCs), en ráfagas de varios cientos de milisegundos, lo cual se ve favorecido a su vez por la ausencia de una capa glial completa que cubriese los terminales reticulares. Estas ráfagas inhibitorias activan canales de Ca²⁺ tipo T en las neuronas de relevo, provocando una reverberación de las oscilaciones retículo-talámicas (Steriade y Deschênes, 1984; Herd y cols., 2013; Rovó y cols., 2014). Sin embargo, durante el disparo en ráfaga las células reticulares son incapaces de seguir estimulaciones a altas frecuencias de manera repetitiva ya que la corriente generada (I_T) no tiene tiempo suficiente de recuperarse del todo de la inactivación previa (Crandall y cols., 2015).

2.2. Zona Incerta

La Zona Incerta es una región diencefálica de sustancia gris subtalámica, alargada y orientada horizontalmente, que recibe aferencias glutamatérgicas desde casi todo el neuroeje. Muchos de estos centros subcorticales, como SpVi, también proyectan directamente al Tálamo, cuyos terminales se superponen con aquellos procedentes de los núcleos extra-talámicos; esto permite limitar en cierta forma el impacto de las aferencias glutamatérgicas gracias un proceso de inhibición disináptica (Lavallée y cols., 2005). Los terminales incertales establecen múltiples contactos filamentosos con múltiples zonas activas, preferentemente sobre las gruesas dendritas proximales en núcleos talámicos somatosensoriales como el POr, el Angular, el Etmoidal, el Retroetmoidal y el Triangular posterior, núcleos auditivos como el Suprageniculado y *Limitans* posterior, núcleos visuales como el LD medial y ventral y la parte dorsal del Posterior Lateral (LP), núcleos intralaminares como el Centrolateral (CL), el Paracentral (Pc), Centromediano (CM), Parafascicular (Pf) e Intralaminar posterior, así como el núcleo Reuniens (Re) en la línea media (Power y cols., 1999; Barthó y cols., 2002).

Así mismo, sus proyecciones también alcanzan determinados núcleos del Tronco Encefálico como el Colículo Superior, el Núcleo Rojo o los núcleos Pontinos, involucrados en la integración de información sensorial y motora (Kolmac y cols., 1998). Cabe resaltar que las proyecciones incertales no están restringidas a un solo hemisferio, sino que podemos encontrar proyecciones contralaterales hacia las mismas regiones, entre ellas el POm, de manera muy poco pronunciada comparadas con su inervación ipsilateral (Power y Mitrofanis, 2001).

2.2.1. Relación con la Neocorteza

En 1990 Lin y cols. se describen una serie de vías incerto-corticales combinando trazadores retrógrados en distintas regiones de la Neocorteza de la rata con técnicas de inmunohistoquímica. Según este estudio, las neuronas típicamente GABAérgicas se distribuyen en las regiones más laterales de la ZI, convergiendo moderadamente en las mismas células que proyectan hacia S1 (con mayor densidad en la cara dorsal) y hacia V1 (con mayor densidad en la cara ventral). En su porción centro-medial, ZI alberga neuronas típicamente dopaminérgicas de proyección hacia las Cortezas Entorhinal y Frontal dorso-medial (el mismo destino de los axones que emergen desde el núcleo MD del Tálamo). La mayoría de estas proyecciones resultaron ser bilaterales. Además, la administración de marcadores retrógrados en M1 mostró una distribución axonal similar a la obtenida en S1, sugiriendo una organización corticotópica de las fibras incertales (Figura 14 A).

Resulta interesante subrayar la relación que guardan la Zona Incerta y la capa I de Neocorteza, representando la única aferencia extra-cortical de largo alcance conocida hasta ahora. Las fibras incertales establecen contactos sinápticos con las dendritas en penacho de las células piramidales de capas IV y V, proveyendo la mayor parte de las aferencias GABAérgicas hacia la capa superficial durante la primera semana post-natal. En este sentido, cuando la transmisión sináptica incertal es bloqueada, las dendritas de las neuronas piramidales son incapaces de desarrollarse con normalidad, reflejado en una menor cantidad de espinas (revisado en Schuman y cols., 2021).

Si bien la Zona Incerta establece fuertes conexiones recíprocas con el Tronco Encefálico y el Tálamo dorsal, también las lleva a cabo con la Neocorteza. Las aferencias que recibe de esta son de tipo directriz exclusivamente desde capa V, que igualmente sinaptan con núcleos talámicos asociativos e intralaminares (Sherman y Guillery, 1996). Mitrofanis y Mikuletic (1999) utilizaron una serie de marcadores retrógrados y anterógrados para determinar de qué regiones corticales provienen dichas aferencias. Se conoce que las Cortezas Motora, Somatosensorial, Cingulada y Occipital Primarias proyectan a la Zona Incerta de diferente forma. De este modo, M1 envía sus axones principalmente al extremo medial del conjunto dorsoventral de ZI, S1FL (*Fore-limb*) proyecta a su vez hacia regiones más centrales del mismo, S1BC establece contactos sinápticos con la porción lateral del conjunto dorsoventral, mientras que V1 apenas deja colaterales en el extremo más lateral de la porción caudal. Resulta necesario mencionar en esta Tesis Doctoral que las fibras que se

originan entre ACC y la PL dorsal inervan casi toda la extensión incertal, especialmente las regiones dorsales y rostrales en todo su eje medial-lateral, donde se encuentran a su vez neuronas de proyección hacia S1 (Figura 15 A). Resultados similares encontraron Barthó y cols. (2007) con respecto a las proyecciones que emergen desde niveles profundos de la Corteza de Barriles hacia el conjunto dorsoventral de la Zona Incerta, mediante la administración unilateral de trazadores anterógrafos.

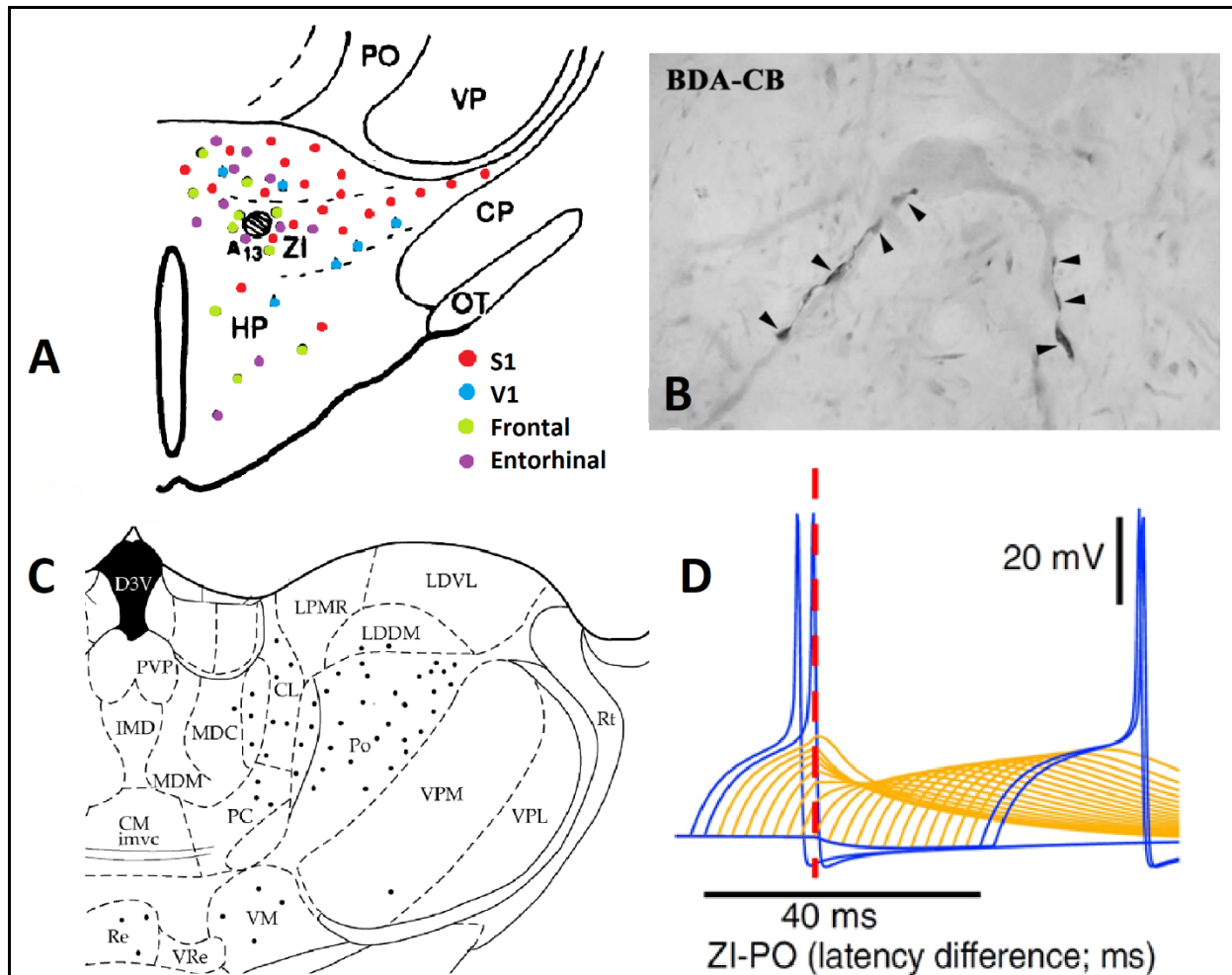


Figura 14: Neuronas de proyección y contactos sinápticos incertales. **A:** Representación gráfica de las neuronas de Zona Incerta que proyectan hacia distintas Cortezas. A13 representa una aglomeración de células dopaminérgicas. Adaptado de Lin y cols., 1990; **B:** Doble inmunotinción para BDA y Calbindina, mostrando múltiples contactos sinápticos incertales en las dendritas proximales de una neurona del POm; **C:** Distribución de los terminales incertales sobre el POm tras una inyección de BDA en ZI. B y C son originales de Barthó y cols., 2002; **D:** Ventana temporal de inhibición de la respuesta evocada en POm, mediada por la activación de receptores GABA_A. Adaptado de Park y cols., 2014.

Años más tarde, el equipo de Chometton y cols. (2017) rastreó el origen de las aferencias que alcanzan la porción rostromedial de la ZI, relacionada con el procesamiento atencional visual por su influencia en los movimientos sacádicos. En su estudio, identificaron proyecciones córtico-incertales originadas en la columna medial de la CPF de la rata, incluyendo la ACC, PL y porción dorsal de IL, así como

desde capas profundas de S1, toda la Corteza Motora Secundaria y la capa intermedia del polo anterior del Colículo Superior ipsilateral (tanto medial como lateral). La acumulación de c-Fos en neuronas GABAérgicas rostromediales tiende a aumentar significativamente en aquellas que células incertales que no expresan la Hormona Acumuladora de Melanina (MCH), a diferencia de las células del Hipotálamo Lateral (LHA), durante la exploración de entornos novedosos en busca de comida.

2.2.2. Relación con el Núcleo Reticular

A diferencia de los terminales reticulares, que suelen presentar una única zona activa y depresión a corto plazo ante estimulación repetitiva, los terminales GABAérgicos de los núcleos ETI, como los de ZI, son densos y multisinápticos (entre siete y dieciséis contactos), por lo que todas las zonas activas convergen en la misma neurona talámica y se encuentran invaginadas por procesos gliales de forma completa para evitar la fuga del neurotransmisor. Dichos terminales inervan preferentemente las dendritas proximales más gruesas de la neurona postsináptica ($> 1 \mu\text{m}$), electrotónicamente cercanas al soma, provocando una inhibición potente. Así mismo, muestran poca plasticidad, incluso ante frecuencias de estimulación superiores a 50 Hz, por lo que la probabilidad de fallo en la liberación de GABA es mínima (Gibert y cols., 2015). Esta misma distinción entre terminales reticulares y extra-reticulares sobre los núcleos talámicos se demostró hace dos décadas en el sistema auditivo del gato (Winer y cols., 1999).

Si bien hace dos décadas los estudios anatómicos habían descartado una conexión incerto-reticular (Barthó y cols., 2002), el equipo de Çavdar demostró mediante marcadores retrógrados en la rata que existen patrones específicos de inervación reticular desde la Zona Incerta, a saber: a) el nRt rostral, vinculado a funciones límbicas y motoras, recibe axones principalmente desde la región rostral y ventral de ZI; b) el nRt intermedio, vinculado a funciones somestésicas, los recibe desde las regiones dorsal y ventral de ZI; c) el nRt caudal, vinculado a funciones visuales y auditivas, recibe una pequeña cantidad de terminales incertales desde la región caudal (Çavdar y cols., 2006). En esta línea, la actividad de ciertos núcleos talámicos, especialmente de los frontales y límbicos, podría estar moldeada no sólo por una inhibición incerto-talámica directa, sino también indirecta por medio de una desinhibición incerto-retículo-talámica (Chometton y cols., 2016).

2.2.3. Relación de la ZI con el POM y el procesamiento selectivo de información táctil

Los terminales sinápticos que proyecta la ZI sobre POM establecen múltiples contactos sinápticos, preferentemente en las dendritas proximales gruesas de aquellas neuronas que reciben las aferencias principales. Las características ultraestructurales de los botones sinápticos muestran que hasta el 49 % del total de terminales incertales sobre el POM son positivos para mAChR tipo II (m2). Estos terminales provienen de forma casi exclusiva de la región ventral lateral de ZI, y regulan tanto la actividad espontánea como evocada de POM a través de la activación

de receptores postsinápticos GABA_B y GABA_A, respectivamente (Barthó y cols., 2002; Trageser y cols., 2006; Figura 14 B - C). Las respuestas evocadas sobre el POM pueden suprimirse mediante proyecciones incertales directas, condicionadas a una ventana temporal restringida; en este sentido, una inhibición efectiva ocurre cuando el *input* periférico llega al POM desde SpVi entre 6 ms antes y 30 ms después de alcanzar la Zona Incerta. Los receptores GABA_A se encuentran en este caso influenciado por la cantidad disponible de neurotransmisor liberado en la hendidura sináptica, la frecuencia de disparo incertal y la frecuencia a la que la aferencia periférica es transmitida. Así, una estimulación de 3 – 6 Hz en ambos tipos duplica el rango temporal de inhibición, mientras que una estimulación periférica a > 6 Hz triplica dicho rango (Park y cols., 2014; Figura 14 D).

Tanto ZI como APT se encuentran conectados recíprocamente y ambos envían sus axones hacia el POM y centros motores del Tronco Encefálico, a la vez que reciben aferencias corticales desde neuronas piramidales de capa Vb. ZI recibe, además y de manera directa, aferencias desde PrV y SpVi relacionadas con las vibrisas. Las neuronas ubicadas en las divisiones dorsal y ventral de ZI presentan campos receptivos que codifican múltiples vibrisas, organizadas con una somatotopía parcial en la porción dorsal, y completa en la división ventral (Nicoletis y cols., 1992; Lavallée y cols., 2005). Las aferencias trigeminales ejercen una fuerte inhibición disináptica sobre el POM al reclutar la activación de ZI, que puede ser tan rápida e intensa que sobrepase la excitación talámica y bloquee completamente su actividad. Sin embargo, este proceso de inhibición puede verse contrarrestado mediante varios mecanismos, dando lugar a un efecto desinhibitorio (Adibi, 2019), a saber: a) Ciertas proyecciones corticales descendentes como las de M1wk pueden inducir un efecto de inhibición intranuclear dentro de la propia ZI (Mitrofanis, 2005); b) La convergencia de aferencias ascendentes y descendentes de alta intensidad en una breve ventana temporal sobre el POM puede sobrepasar la inhibición incertal ejercida (Trageser y cols., 2006); c) La activación de receptores presinápticos muscarínicos inhibe la liberación de GABA de ZI durante la Atención Selectiva.

Esta última modulación es llevada a cabo ante la estimulación de los núcleos pontinos LDT y PPT, demostrando ser significativa tanto en la actividad espontánea (>37% de las neuronas muestra supresión de respuesta hasta 74 s tras la estimulación eléctrica de estos núcleos), como en la respuesta evocada incertal ante la deflexión de vibrisas (>56% de las neuronas muestran una reducción del 36% en su respuesta) durante la administración del agonista colinérgico Carbacol, en experimentos tanto *in vitro* como *in vivo*. La inhibición incerto-talámica podría ser más potente durante estados de sueño de ondas lentas o anestesia, cuando la actividad colinérgica se presenta en menor proporción (revisado en Trageser y cols., 2006).

2.2.4. Relación con el Colículo Superior

El Colículo Superior ha sido relacionado con el procesamiento de información visual en su cara medial y somestésica en su cara lateral. En primates, las Cortezas Asociativas S2 y Parietal Ventral somatosensorial inervan profusamente el CS

ipsilateral, mientras que la Corteza Somatosensorial Primaria (área 3b) no guarda relación directa con el mismo. En este sentido, las regiones que codifican las aferencias provenientes de la cara en ambas Cortezas y las extremidades superiores en PV forman densos terminales en la capa IV (gris intermedia) a lo largo de todo el Colículo, aunque el equipo de Hu y cols. (2005) no encontró una organización somatotópica clara como sí ocurre con la retinotópica. De este estudio se deduce que estas proyecciones somestésicas modulan los patrones de conducta visomotora. Las capas profundas del Colículo poseen una serie de neuronas multisensoriales, que procesan las características espaciales y temporales de los estímulos salientes, redirigiendo el movimiento de cabeza y ojos hacia el mismo (Burnett y cols., 2004).

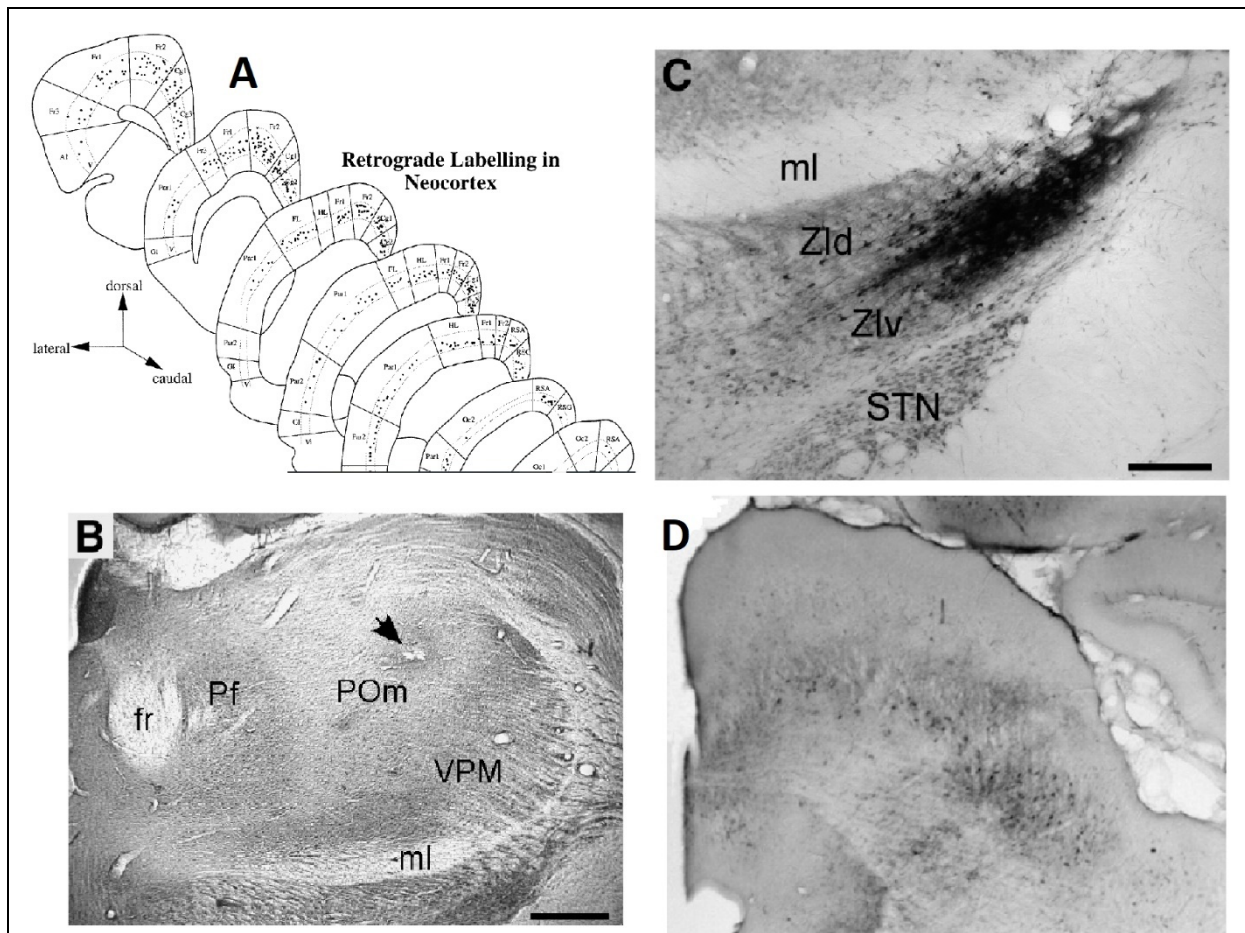


Figura 15: Loci de proyección córtico-incertal y vía Colículo-Incerto-Talámica. **A:** las neuronas corticales de capa V envían sus axones hacia distintas porciones de la Zona Incerta. Nótese que tanto S1BC como ACC y PL proyectan de manera directa hacia este núcleo extra-talámico. Original de Mitrofanis y Mikuletic, 1999; **B – D:** Las neuronas de capas profundas del Colículo Superior lateral (D) inervan aquellas células de la porción ventral lateral de Zona Incerta (C), que inhiben a su vez al POm (B). Extraídos de Watson y cols., 2015.

Además, en roedores existe una comunicación directa entre la Zona Incerta, el Complejo Trigeminal y la porción somatosensorial del SC. ZI regula la comunicación entre SC lateral y POm, dando lugar a una vía Colículo-Incerto-Talámica comprobada mediante trazadores y técnicas de inmunohistoquímica, donde los terminales

coliculares sinaptan con aquellas neuronas de la cara ventral de ZI que, a su vez, proyectan sus axones hacia POM, estableciendo contactos GABAérgicos en su mayoría (Watson y cols., 2015). De este modo, la estimulación eléctrica de SC provoca una excitación neuronal en Zlv, responsable de la inhibición de la actividad espontánea en POM. Esta vía subyace a ciertos cambios comportamentales en el roedor, dado que el Colículo es capaz de suprimir la comunicación entre POM y el Cuerpo Estriado dorsolateral con la intención de llevar a cabo respuestas motoras adaptativas en respuesta a estímulos sensoriales inesperados (Figura 15 B – D). Por último, Colículo Superior y Zona Incerta guardan una relación bilateral en la que las proyecciones GABAérgicas desde la porción ventral de esta última son mucho más potentes que las glutamatérgicas coliculares, alcanzando sus capas más profundas (Nicoletis y cols., 1992).

3. La Corteza Prefrontal como integrador de eventos sensorio-motores y cognitivos

La Corteza Prefrontal (CPF), ubicada rostralmente en el lóbulo Frontal, es considerada un área de asociación multimodal o terciaria puesto que recibe, integra y coordina información de muy diversas estructuras cerebrales. Esta corteza está involucrada en el procesamiento cognitivo superior (Funciones Ejecutivas, Memoria de Trabajo o WM, y toma de decisiones), límbico (consolidación de recuerdos a largo plazo) y emocional, así como en la conducta social. La CPF también juega un papel clave en el procesamiento atencional, como ha sido demostrado mediante estudios lesionales en humanos (Szczepanski y Knight, 2014), primates no-humanos (Rossi y cols., 2009) y roedores (Granon y cols., 1998). Se ha postulado que la región dorsolateral en primates podría encontrar su homólogo funcional en la porción medial de la Corteza Prefrontal (CPFm) del roedor, subyacente al procesamiento atencional, comportamiento dirigido a objetivos (*goal-directed action*), o la WM (tanto temporal por sus conexiones dopaminérgicas con el Núcleo Accumbens como espacial por sus conexiones noradrenérgicas con el *Locus Coeruleus*). En última instancia, la CPFm representa la estructura donde tiene lugar la integración multimodal y el otorgamiento de significado de la información sensorio-motora que le llega desde distintas regiones corticales y subcorticales (Wise, 2008; Bloem y cols., 2014).

3.1. Morfología celular y propiedades electrofisiológicas generales

Las células piramidales, que representan la mayor población neuronal en la Corteza cerebral, son neuronas de proyección que integran en circuitos locales las aferencias que reciben, y cuyo producto informativo o respuesta es transmitido a otras Cortezas, Tálamo y demás centros subcorticales. Los equipos de Mountcastle y cols. (1969), Simons y cols. (1978), McCormick y cols. (1985), Connor y Gutnick (1990), Baranyi y cols. (1993a) y Nuñez y cols. (1993) caracterizaron en sus estudios diversos tipos

neuronales de Cortezas Sensorio-Motoras y Asociativas en mamíferos, según sus características morfológicas y patrones de disparo. Dégenétais y cols. (2002) centraron sus esfuerzos en arrojar luz sobre las propiedades electrofisiológicas de neuronas piramidales RS e IB en la CPFm de la rata a partir de registros intracelulares *in vivo*. Podemos encontrar a lo largo de las láminas corticales neuronas RS de adaptación lenta y rápida, IB y NIB (*Non-Inactivating IB cells*) con las siguientes características, similares a las descritas anteriormente (Figura 16):

- a) En la CPFm de la rata, el soma de las neuronas RS se distribuye principalmente en capas profundas (V – VI), rodeado de una densa arborización dendrítica basal y con una dendrita apical que protruye por las diferentes láminas dejando colaterales hasta alcanzar la capa I, donde se ramifica en forma de penacho. También podemos encontrar neuronas RS a niveles superficiales (II – III) en menor medida, cuyo soma se encuentra igualmente rodeado por una densa arborización dendrítica basal que se extiende horizontalmente y, en algunos casos, hacia capa V. Su dendrita apical se ramifica al alcanzar la capa I, de manera similar a las piramidales infragranulares.

Las neuronas RS constituyen la clase electrofisiológica más abundante entre las neuronas piramidales prefrontales en la rata, presentando claras diferencias dependiendo de sus dinámicas de adaptación ante un estímulo. En este sentido, las RS de adaptación rápida (fRS; 16 % de la población de RS) se caracterizan por un primer tren de espigas en respuesta a pulsos de corriente despolarizante de alta intensidad. Esta descarga inicial generalmente se acompaña de una lenta despolarización de membrana. En la CPFm, estas fRS carecen de actividad espontánea y representan en torno al 15 % del total de neuronas RS, de manera similar a los registros *in vivo* en la Corteza Asociativa del gato (Nuñez y cols., 1993).

Por su parte, el comportamiento de las neuronas RS de adaptación lenta (sRS; 84 % de la población de RS), ante un pulso de corriente despolarizante prolongado, muestra claros efectos de adaptación. En el 35 % de estas células (clase II) podemos observar de dos a tres AP iniciales de alta frecuencia ante pulsos de corriente despolarizantes. Sin embargo, tras dejar de aplicar un pulso de corriente hiperpolarizante, no muestran la típica reducción de V_m (*sag*) seguida del rebote despolarizante, atribuida a la corriente I_h . Es más, durante el disparo sostenido, la corriente AHP lenta se muestra bifásica, con un alargamiento progresivo del segundo componente y el intervalo entre espigas, dando lugar a la adaptación de respuesta (Dégenétais y cols., 2002).

- b) En las capas profundas de la CPFm de la rata podemos encontrar el soma de neuronas IB y NIB, siendo mayor el de estas primeras. Las dendritas y espinas de las neuronas IB parecen ser más gruesas que las de las neuronas NIB y RS, así como la extensión de sus dendritas basales. Las dendritas apicales de IB y NIB dejan colaterales a distintos niveles, especialmente en capa V antes de ramificar sus penachos en capa I. De forma similar, el penacho apical resulta más amplio en

neuronas IB, mientras que el de las neuronas NIB es aún más pequeño que el de las neuronas RS (Dégenétais y cols., 2002).

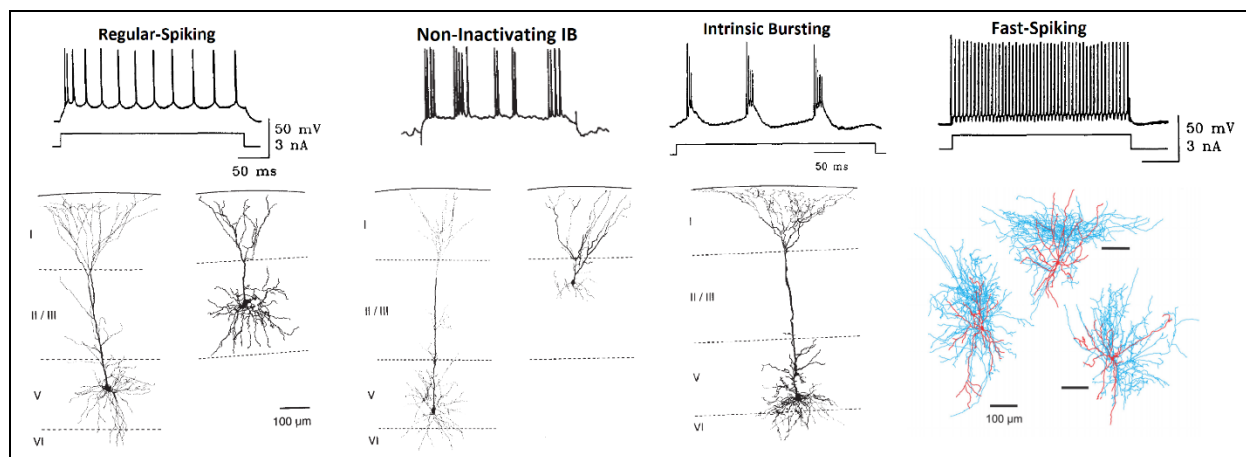


Figura 16: Principales patrones de disparo en las neuronas prefrontales de roedores. Las imágenes sobre disparos Regular-Spiking, Non-inactivating IB e Intrinsic-Bursting han sido tomadas de Dégenétais y cols., 2002; por su parte, las células que se muestran bajo Fast-Spiking son interneuronas PV+ en Cesta de capas III – V, con los axones en azul y las dendritas y somas en rojo. Extraído de Miyamae y cols., 2017.

La capacidad de las neuronas IB para disparar en ráfaga en la CPFm está relacionada con el nivel de despolarización. Cada espiga individual es acompañada por una corriente ADP. Es posible evocar ráfagas de AP ante pulsos de corriente despolarizante cercanas al umbral o bien tras terminar un pulso de corriente hiperpolarizante, mientras que las corrientes despolarizantes a altas frecuencias provocan un disparo repetitivo similar al de las neuronas RS. La génesis de estas ráfagas podría explicarse también por conductancias de Ca^{2+} de bajo umbral. Además, las neuronas IB se caracterizan por una alta frecuencia de disparo espontáneo si se compara con otras células piramidales (McCormick y cols., 1985; Dégenétais y cols., 2002).

Por otro lado, también existen piramidales NIB (*Non-Inactivating, Intrinsically-Bursting cells*; Baranyi y cols., 1993), cuyas ráfagas poseen PA seguidos de una corriente AHP muy rápida, lo cual brinda a estas células de la capacidad de seguir disparando ante un pulso prolongado. La amplitud de sus espigas es constante a lo largo de las ráfagas, y la probabilidad de emisión se correlaciona positivamente con la despolarización de membrana. Así mismo, las neuronas NIB muestran una actividad espontánea (en ráfagas) superior a las IB y representan en torno al 20 % de las neuronas piramidales (Baranyi y cols., 1993a).

- c) Las interneuronas en Candelabro y en Cesta, los dos tipos principales de interneuronas PV+ en corteza, presentan una serie de diferencias morfológicas en sus axones que las permiten actuar en compartimentos separados a nivel postsináptico. De manera específica, los axones de las células en Candelabro muestran una

abundante cantidad de botones sinápticos verticales (*cartridges*) que inervan la porción inicial del axón de las neuronas piramidales. Por su parte, los axones de las células en Cesta no presentan esta distribución en sus botones, sinaptando en el soma y las dendritas proximales de neuronas piramidales; además, estas células pueden provocar un efecto tanto inhibitorio como excitatorio en los microcircuitos en los que se ve involucrados. (DeFelipe y cols., 2013). Además, estos dos tipos de interneuronas presentan ubicaciones y ramificaciones diferentes a lo largo de las capas corticales, dependiendo de su tasa de maduración. Las interneuronas PV+, que pueblan las capas más profundas de la corteza en los primeros estadios madurativos, desarrollan su patrón de disparo FS dependiendo de cuánta estimulación glutamatérgica reciban en etapas tempranas. A partir de P12, las aferencias excitatorias resultan escasas a lo largo del desarrollo de las células en Candelabro, pero aumentan rápidamente en las células en Cesta antes de alcanzar la pubertad, donde ambos tipos se consideran plenamente desarrollados (revisado en Miyamae y cols., 2017).

Las espigas propias de las interneuronas FS son extremadamente breves, en torno a 0.5 ms, mostrando una tasa de repolarización más rápida que las neuronas RS e IB debido a que cada espiga es interrumpida por una corta corriente AHP. El patrón electrofisiológico de estas neuronas es repetitivo y a penas refleja efectos de adaptación ante una estimulación intracelular prolongada. De hecho, su frecuencia de disparo puede seguir estimulaciones de altas frecuencias (600 Hz) durante unos cientos de milisegundos, permitiendo una transformación precisa de las aferencias sinápticas en un amplio rango dinámico. Su respuesta celular mantiene las características temporales del estímulo en cuestión, a diferencia de las neuronas RS e IB. Su morfología es propia de interneuronas GABAérgicas, distribuidas a lo largo de todas las capas corticales.

Un disparo neuronal escaso combinado con ráfagas cortas de dos a tres espigas a altas frecuencias es una característica común tanto en vigilia como bajo anestesia entre las regiones corticales, y se piensa que mejora la transmisión sináptica al facilitar la liberación de ciertos neurotransmisores. Puede darse además una retropropagación de AP en ráfaga hacia compartimentos dendríticos distales para potenciar este efecto a través de la génesis de espigas de Ca^{2+} en neuronas piramidales de penacho denso, especialmente cuando coincide con una aferencia sináptica o bien con origen somático. Este tipo de espiga subyace a ciertos mecanismos de plasticidad sináptica que permiten una correcta integración de la información en S1, Corteza Entorhinal, HPC y CPFm. En la PL de ratas, las neuronas piramidales de capas II-III y V durante la vigilia muestran este tipo de comportamiento, disparando generalmente por encima de la frecuencia crítica requerida para modificar la amplitud de la corriente ADP, implicada en la electrogénesis dendrítica. La génesis de ráfagas de PA por encima del umbral depende de la capa cortical registrada, siendo más abundante en capas infragranulares que supragranulares (revisado en Boudewijns y cols., 2013).

3.2. Organización anatómica y funcional de CPFm

La CPF de los roedores está constituida por las regiones Orbital, Lateral (o Insular Agranular) y Medial, que mantienen diferencias tanto anatómicas como funcionales entre sí (Figura 17 A - B). En este sentido, la Corteza Orbital (OFC), mediante sus proyecciones hacia la región Parahipocampal y el Cuerpo Estriado medial-dorsal, se encarga del aprendizaje asociativo y la génesis de predicciones sobre los elementos ambientales. Además, ha sido identificada como una excelente integradora sensorial, identificando la naturaleza del estímulo y su valor conductual; es en esta línea que, en diversas especies, se le asocia con una percepción activa, la discriminación táctil y la predicción correcta de eventos sensoriales (revisado en Rickard y cols., 2018).

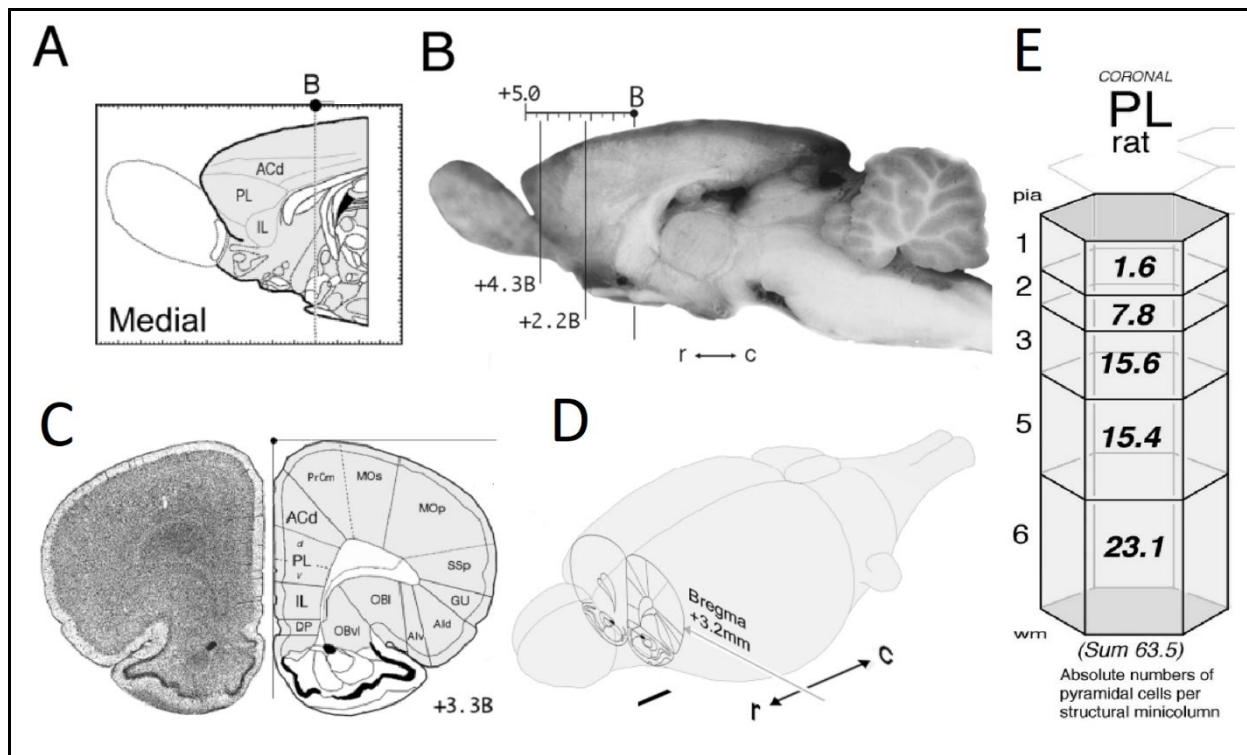


Figura 17: Organización anatómica de la Corteza Prefrontal medial de la rata. A – B: Corte sagital del cerebro y distribución de las cortezas ACC, PL e IL. **C:** Sección coronal a una altura de +3.3 mm sobre Brega y sus regiones dibujadas. **D:** Identificación de la CPFm en el plano rostro-caudal sobre un dibujo transparente; escala: 1 mm. **E:** Organización columnar representativa de la Corteza Prelímbica, donde hallamos una mayor densidad de neuronas piramidales a medida que profundizamos en el tejido. Extraído de Gabbott y cols., 2005.

Por su parte, la Corteza Insular Agranular (AID) procesa principalmente información sensorial, incluido el gusto, mientras que a lo largo de la columna Medial podemos identificar dos bloques funcionales principales: a) la porción dorsal medial (CPFmd), que se compone de la Corteza Agranular medial (AGm), la Corteza Cingulada Anterior (ACC) y la cara dorsal de la Corteza Prelímbica (dPL). A esta altura se guardan estrechas relaciones con la Corteza Motora, por lo que subyacen al procesamiento motor y a la dinámica temporal; b) la porción ventral medial (CPFmv) está compuesta por la cara ventral de la Corteza Prelímbica (vPL), la Corteza Infralímbica (IL) y la

Corteza Peduncular dorsal (dPC). La CPFmv está implicada principalmente en el procesamiento emocional y cognitivo (Figura 17 C – D; Groenewegen y cols., 1997; Otani, 2004; Gabbott y cols., 2005; Hoover y Vertes, 2007).

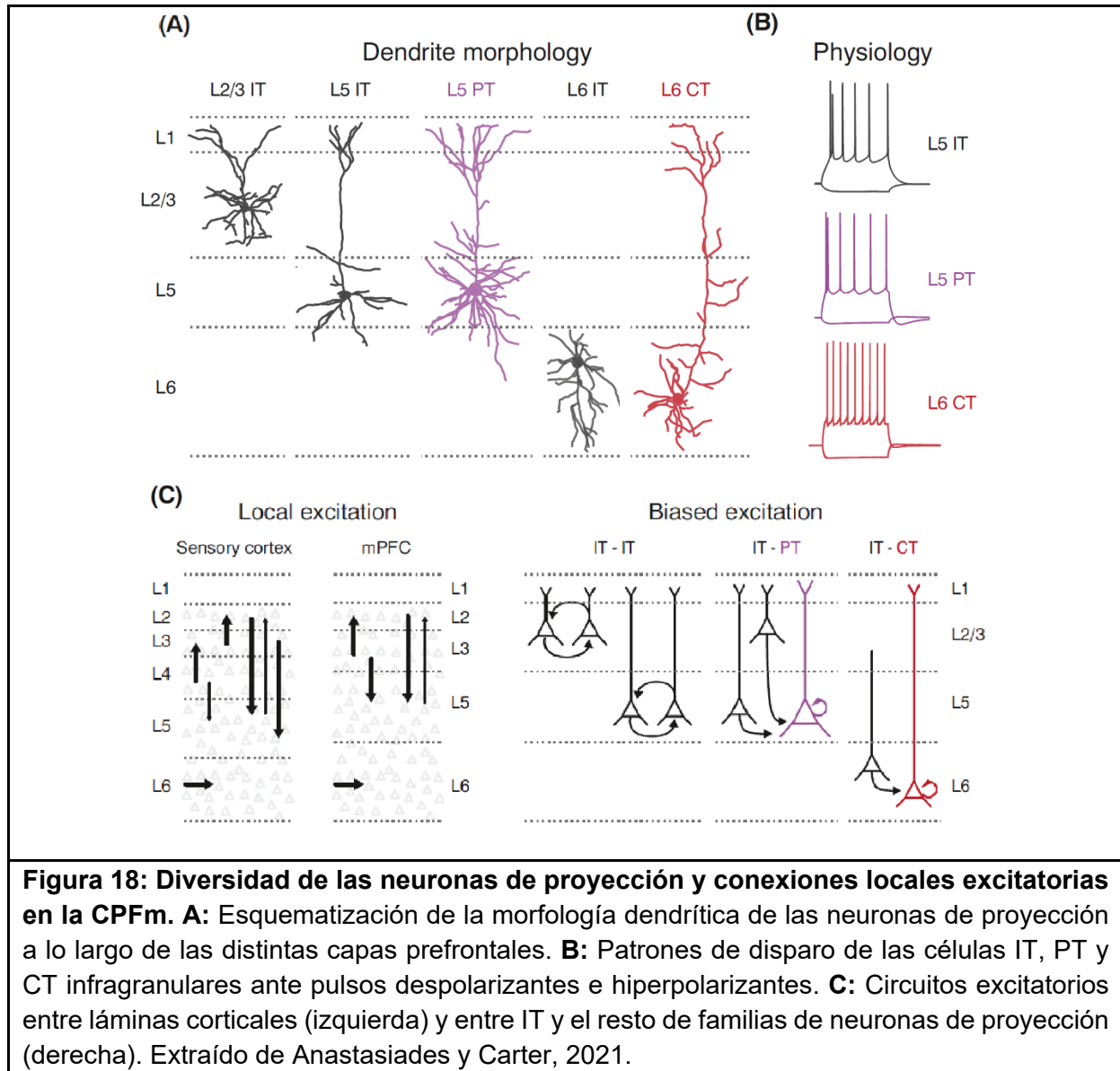
De hecho, se ha demostrado que la CPFm regula el procesamiento de dichos estímulos a partir de sus proyecciones descendentes hacia el Tálamo, la Amígdala, el Cuerpo Estriado y el Hipocampo (Riga y cols., 2014). Cabe resaltar que existe una organización cortical con respecto a las conexiones recíprocas que mantiene CPF con las cortezas Perirrinial, Postrinal, Entorrinal, Piriforme, Frontal, Insular, Temporal, Cingulada, Parietal y Occipital (revisado en Bedwell y cols., 2014). Por otro lado, la CPFmv modula ciertas respuestas autónomas pertenecientes al sistema cardiovascular (presión arterial y flujo sanguíneo) a través de neurotransmisores como Glutamato, Acetilcolina y Noradrenalina. Su estimulación es capaz de inhibir la actividad barorrefleja parasimpática y causar una activación cardíaca simpática mediante receptores glutamatérgicos tipo NMDA, lo cual se observa especialmente bajo condiciones de estrés y condicionamiento del miedo. Es más, su activación induce a taquicardia y mejora el flujo regional de sangre por mediación de receptores muscarínicos bajo estas mismas condiciones (Resstel y Corrêa, 2006).

La CPFm de los roedores se organiza en columnas corticales donde podemos encontrar neuronas piramidales típicamente glutamatérgicas e interneuronas GABAérgicas que ejercen un efecto inhibitorio a nivel local sobre el disparo de estas primeras (Gabbott y cols., 2005; Figura 17 E). El procesamiento de información que puede tomar lugar a lo largo de estas columnas a partir de: a) procesamiento directo de las aferencias sensoriales que fluyen a través de varias estructuras de manera jerárquica; b) modulación o retroalimentación de aferencias provenientes de regiones asociativas, como las que se dan en la conducta atencional, la predicción y expectativas ante un estímulo dado, etc.; c) procesamiento horizontal, en tanto en cuanto se produce una integración o competición entre estímulos provenientes de diversas regiones y modalidades (revisado en Bloem y cols., 2014).

La mayoría de las conexiones que mantiene la CPFm con otras estructuras se organiza en circuitos recíprocos. Esta se diferencia de las cortezas sensoriales en diversos aspectos, revisados por Anastasiades y Carter (2021): a) La CPFm es agranular, por lo que carece de capa IV, y recibe las aferencias entre las capas I, II/III, V y VI; b) sus neuronas de proyección se localizan entre las capas II y VI, incluyendo tres grandes familias que pueden interactuar entre sí mediante excitación local, como las células intra-telencefálicas (IT), córtico-talámicas (CT) y del tracto piramidal (PT); c) la inhibición local en CPFm se basa en un intrincado balance entre interneuronas GABAérgicas con efectos directos y con efectos indirectos (*biased inhibition*) sobre las neuronas piramidales; d) las aferencias distales alcanzan las capas I – VI de CPFm y pueden subyacer características cognitivas, emocionales, de recompensa o de acción.

3.2.1. Neuronas de proyección y circuitos locales excitatorios en CPFm

Como ya hemos comentado, las neuronas de proyección en CPFm pueden agruparse en tres grandes familias, aunque no dejaría de ser una simplificación de la rica diversidad celular en esta Corteza. En realidad, las neuronas pertenecientes a una familia u otra no tienen por qué proyectar a una misma región diana, sino que más bien son las neuronas individuales las que dirigen sus colaterales axónicas hacia múltiples estructuras. En este sentido, cada población neuronal podría subdividirse también según su patrón de conectividad y su distribución laminar (Figura 18 A - B; Anastasiades y Carter, 2021).



Las células IT se distribuyen a lo largo de las capas II – VI de CPFm y proyectan sus axones hacia otras regiones corticales, BLA, Cuerpo Estriado y Claustro. Aquellas neuronas supragranulares se segregan en tres vías de proyección: una córtico-amigdalina, otra córtico-cortical y una última córtico-estriatal, mientras que las IT infragranulares poseen una morfología y fisiología relativamente diferente a sus

homólogas PT y CT. Así, los axones IT de la capa V se ramifican profusamente sobre las cuatro entidades inicialmente mencionadas. La CPFm establece una fuerte conexión bilateral con el Claustro ipsi- y contralateral, y podría resultar en una propiedad específica del lóbulo frontal (Nakayama y cols., 2018; Ueta y cols., 2019).

Las células PT, por su parte, están confinadas en la capa Vb. Estas presentan arborizaciones dendríticas complejas, que expresan altos niveles de canales HCN o marcapasos en su superficie (*pacemaker channels*), mientras que sus axones son enviados hacia diversas estructuras subcorticales como el Cuerpo Estriado ipsilateral, el Tálamo, la Protuberancia, PAG y varios centros de neuromodulación, pudiendo influir en múltiples aspectos del comportamiento superior. Tanto el CPFm como en Corteza Motora, las fibras que emergen de células PT ubicadas en la cara dorsal de Vb inervan el Tálamo y la Protuberancia, mientras que aquellas que se originan en la cara ventral de la misma capa inervan el Bulbo Raquídeo y el Corden Espinal (Dembrow y cols., 2010; Anastasiades y cols., 2018).

Las células CT destacan por su morfología y propiedades de disparo neuronal dado que no muestran adaptación de respuesta. Sus dendritas apicales se extienden hacia la superficie pial protruyendo por las demás capas, pudiendo recibir aferencias de las mismas. Las neuronas de proyección en capas V y VI tienen como objetivo múltiples núcleos talámicos como MD y VM. De acuerdo con las dinámicas en la liberación del neurotransmisor y su comportamiento electrofisiológico, las PT de capa V proveerían de eferencias de tipo directriz, mientras que las CT de capa VI muestran una transferencia de información de tipo modulador, de manera similar a como describimos las proyecciones descendentes entre S1BC y el Tálamo somatosensorial. Igualmente, las células CT son capaces de inervar el nRt, constituyendo una importante fuente de inhibición en los circuitos tálamo-corticales durante el procesamiento atencional. La distribución de las CT e IT en la capa VI es difusa, por otro lado; estas IT no expresan canales HCN y presentan una morfología dendrítica multipolar o incluso invertida, pudiendo recibir aferencias de manera diferente (Wimmer y cols., 2015; Collins y cols., 2018).

Las conexiones excitatorias a nivel local que tienen lugar en la CPFm parecen funcionar de manera similar a otras cortezas frontales o motoras, mostrando cierto orden jerárquico desde las capas superficiales a las más profundas, aunque éste puede verse alterado dependiendo del tipo celular. En este sentido, las células piramidales de capa III que reciben aferencias talámicas, envían sus axones hacia piramidales de capa II. Estas neuronas supragranulares proyectan sus axones de manera descendente hacia piramidales de capa V, preferentemente células PT. Sin embargo, las células IT de esta capa son las que envían de vuelta sus axones hacia láminas supragranulares (Figura 20 C izquierda). Las conexiones entre células del mismo tipo resultan particularmente fuertes en la CPFm, donde la actividad de una reverbera en la otra; por ejemplo, las aferencias que provienen desde el núcleo talámico MD pueden verse amplificadas mediante efectos facilitatorios entre neuronas PT. Además, estas conexiones entre tipos celulares pueden mostrarse altamente selectivas en cuanto a la direccionalidad de las señales; de este modo, en las células

PT pueden converger varios axones provenientes de células IT supra e infragranulares, influyendo en las eferencias emitidas posteriormente (Figura 18 C derecha; revisado en Anastasiades y Carter, 2021).

3.2.2. Interneuronas y circuitos locales inhibitorios en CPFm

Como ocurre en la Corteza de Barriles, podemos encontrar en la CPFm interneuronas GABAérgicas de naturaleza PV+, SOM+ y 5HT3aR+ (CCK+, VIP+, NDNF+, etc.), pero a diferencia de esta, la proporción de PV+ se halla en mucha menor cantidad con respecto a SOM+ y CCK+, especialmente en capas superficiales de PL e IL (Tremblay y cols., 2016). La inhibición local, por tanto, ha de ser compensada por otros tipos de interneuronas (Figura 19 A). Así mismo, estas conexiones que establecen con las neuronas piramidales muestran una tendencia específica de la clase celular. En capa II, por ejemplo, PV+ y SOM+ sinaptan preferentemente con neuronas de proyección córtico-amigdalina, mientras que en capa V la mayoría de las interneuronas reduce la actividad de las células PT, ignorando a las IT adyacentes (Schuman y cols., 2019). En muchos casos las interneuronas PV+ son activadas por aferencias distales antes que las neuronas de proyección, ejerciendo una inhibición directa sobre estas. Es el caso de las proyecciones originadas en centros talámicos, corticales, amigdalinos, hipocampales y claustrales, que reclutan principalmente interneuronas en Cesta en capas diferentes, así como interneuronas en Candelabro, las cuales inhiben prioritariamente las neuronas de proyección córtico-amigdalina previamente mencionadas (Lee y cols., 2014; Figura 19 B - C). Además, las interneuronas CCK+ envían sus axones al soma de las células piramidales de capa V y modulan el comportamiento de las células PT; este tipo de sinapsis subyace a la vía endocannabinoide a través de los receptores CB1 (Liu y cols., 2020).

A su vez, las interneuronas SOM+ también pueden activarse a partir de aferencias distales, mediando efectos de retroalimentación inhibitoria en las dendritas de células piramidales o bien facilitación disináptica en las mismas células a través de la supresión de actividad en las interneuronas PV+; este fenómeno también ocurre en las Cortezas Sensoriales (Cummings y Clem, 2020). Por último, las interneuronas 5HT3aR+ se distribuyen principalmente en capas superficiales y pueden contribuir a la inhibición directa de las neuronas de proyección (células NDNF+ en capa 1a y células VIP+ en capas 1b y II/III). De manera diferencial, el núcleo talámico VM recluta las células NDNF+, mientras que el núcleo MD activa las VIP+ y el Hipocampo ventral las VIP+ de II/III (revisado en Anastasiades y cols., 2021). Las aferencias distales que reciben las células VIP+ pueden causar también un efecto de desinhibición sobre las interneuronas PV+ al suprimir la actividad de las SST+; en última instancia, las neuronas piramidales sufrirían una fuerte inhibición a nivel somático (Yan y Rein, 2021; Figura 21 D). En conjunto, las interneuronas de la capa molecular de CPFm reciben una gran cantidad de aferencias de naturaleza neuromoduladora si se compara con las Cortezas Sensoriales; esto permite computar interacciones más complejas, que darán lugar a la integración de estímulos y la consecuente emisión de respuesta.

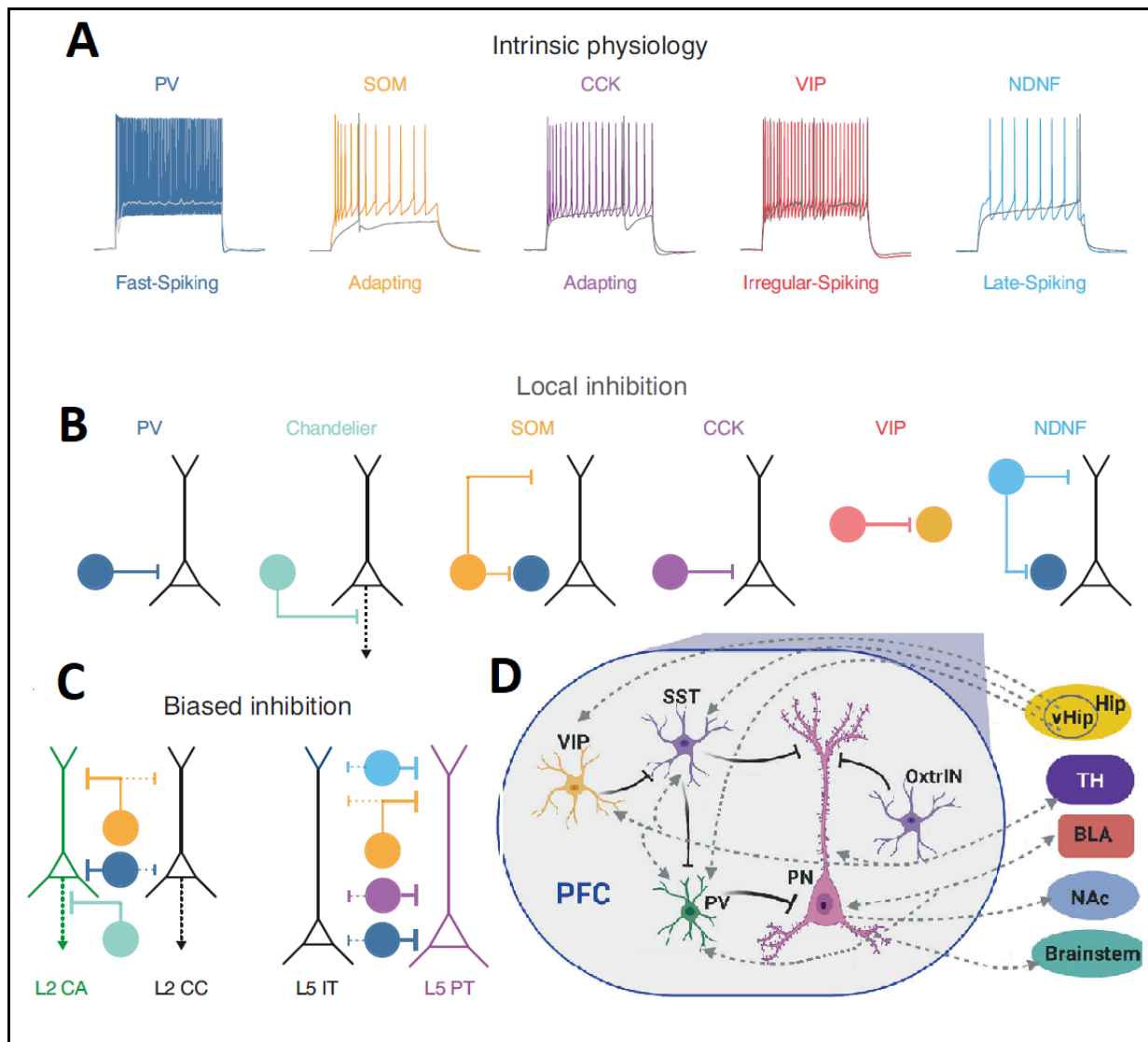


Figura 19: Diversidad de las interneuronas y sus conexiones locales inhibitorias en la CPFm. **A:** Patrones de disparo de diversas neuronas inhibitorias prefrontales ante pulsos despolarizantes. **B:** Contactos sinápticos entre interneuronas y células piramidales. **C:** Modulación de la actividad entre neuronas de proyección, mediada por poblaciones distintas de interneuronas. Extraído de Anastasiades y Carter, 2021. **D:** Representación gráfica de los circuitos locales y distales en la CPF humana. OxtrIN: interneuronas que expresan el receptor de Oxitocina. Simplificado de Yan y Rein, 2021.

3.3. Aferencias y eferencias prefrontales

A partir del marcaje retrógrado de neuronas ubicadas en las regiones más profundas de CPF (vPL y distintas regiones orbitales), El equipo de Bedwell describió una serie de proyecciones desde las capas profundas de Cortezas sensorio-motoras como M2, M1, S1J, S1BC, Auditiva Primaria (A1), Auditiva Secundaria (A2) y Cingulada (Cg1), cuyos axones se distribuyen en patrones organizados. Cabe resaltar que, si bien el modelo clásico de jerarquía cortical (Fuster, 2001) establece que la CPF se mantiene en lo más alto del procesamiento, y que el flujo de las aferencias hacia esta Corteza sigue el orden ascendente de S1 → S2 → Áreas Asociativas → CPF, S1 también es

capaz de proyectar directamente sus axones hacia esta Corteza Terciaria. CPF también recibe aferencias desde las Cortezas Piriforme, Perirhinal y Entorhinal lateral (Bedwell y cols., 2014).

Además, la CPF recibe aferencias provenientes de los Ganglios Basales y el Cerebelo, los cuales reciben a su vez proyecciones masivas desde prácticamente toda la Corteza. Estos transmiten información sobre la consecución de eventos a través de los núcleos talámicos MD y VA (ventral anterior; revisado en Barbas y García-Cabezas, 2016). El estudio de las aferencias locales y distales sobre neuronas piramidales de S1BC y CPFm en ratones llevó al equipo de DeNardo y cols. (2015; Figura 20 A) a concluir que son las capas Va, Vb y, en menor medida, III de CPFm las que reciben la mayoría de las aferencias sinápticas. Un alto porcentaje de estas representa conexiones locales, entre las que destaca la ACC, así como de otras regiones prefrontales ipsi- (AI y M2) y contralaterales (PL). En una menor proporción encontramos axones originarios del Tálamo dorsal sensorial (VM y VA), Cortezas Sensoriales (S1) y Asociativas (Perirhinal, Entorhinal y Retrosplenial), y la Zona Incerta. Estos datos se mostraron acordes con marcajes anatómicos realizados anteriormente entre CPF y las Cortezas Motora y Somatosensorial Primaria y Secundaria, V2, Insular Agranular y Perirrhinal (Van Eden y cols., 1992; Figura 20 B).

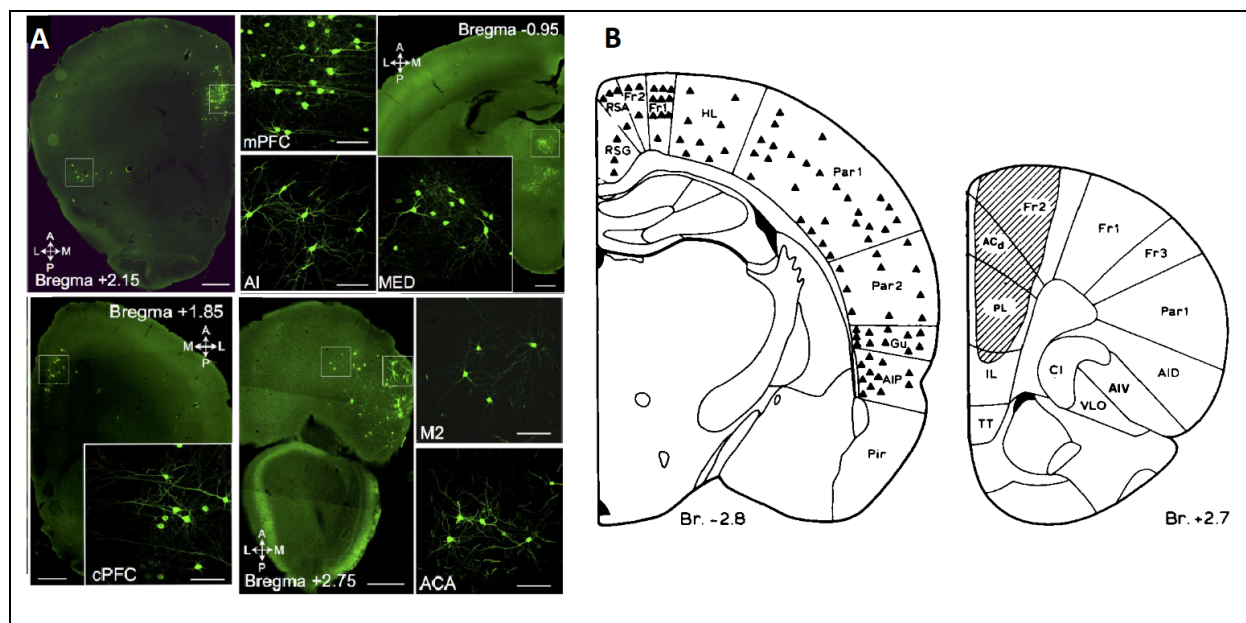


Figura 20: Proyecciones córtico-corticales y tálamo-corticales hacia CPFm. A: Algunas de las aferencias ipsilaterales y contralaterales (cCPF) que reciben las neuronas piramidales de capas profundas de PL e IL en el ratón. ACA: Corteza Cingulada Anterior. Extraído de DeNardo y cols., 2015. **B:** Marcaje retrógrado de centros de proyección cortical (triángulos negros, Izquierda) tras administrar *Fast Blue* en CPFm (zona rayada, Derecha) en la rata. Par1 muestra la Corteza de Barriles. Original de Van Eden y cols., 1992.

Las neuronas de proyección en CPFm se encuentran anatómicamente distribuidas a lo largo de las regiones que la conforman, mayoritariamente en capa V, excepto aquellas células que dirigen sus axones hacia BLA (capas II/III y V) y MD (capa VI; Gabbot y cols., 2005; Figura 21 A - B). Podemos identificar numerosas regiones de

proyección preferente desde CPFm mediante trazadores, entre otras: áreas dentro de su propio eje dorso-ventral (ACC, PL, IL), núcleos talámicos (DM y Re), Cuerpo Estriado (dorsal-medial y Núcleos Caudado y Accumbens), núcleos septo-hipocampales, Amígdala Basolateral (BLA), Claustro, núcleos hipotalámicos, Sustancia Gris Periacueductal (PAG), Zona Incerta, Cordón Espinal, Núcleo Parabraquial, Núcleo del Tracto Solitario (NTS), Núcleos del Raffe, Área Tegmental Ventral (ATV, desde donde recibe una profusa cantidad de fibras dopaminérgicas) y demás regiones mesencefálicas (Xu y Südhof, 2013; Cassaday y cols., 2014; DeNardo y cols., 2015; Nakayama y cols., 2018; Yan y Rein, 2021; Figura 21 C).

Igualmente, mediante marcaje anterógrado, el equipo de Bedwell encontró que las neuronas prefrontales proyectan principalmente sus eferencias corticales de vuelta hacia M1, M2 y S1, así como S2, Cg1, AID y regiones dentro de la propia CPF. De nuevo, el modelo clásico que estipula conexiones descendentes de tipo CPF → M2 → M1, queda algo desfasado, si bien únicamente las conexiones que mantienen CPF y M2 son totalmente recíprocas (Bedwell y cols., 2014).

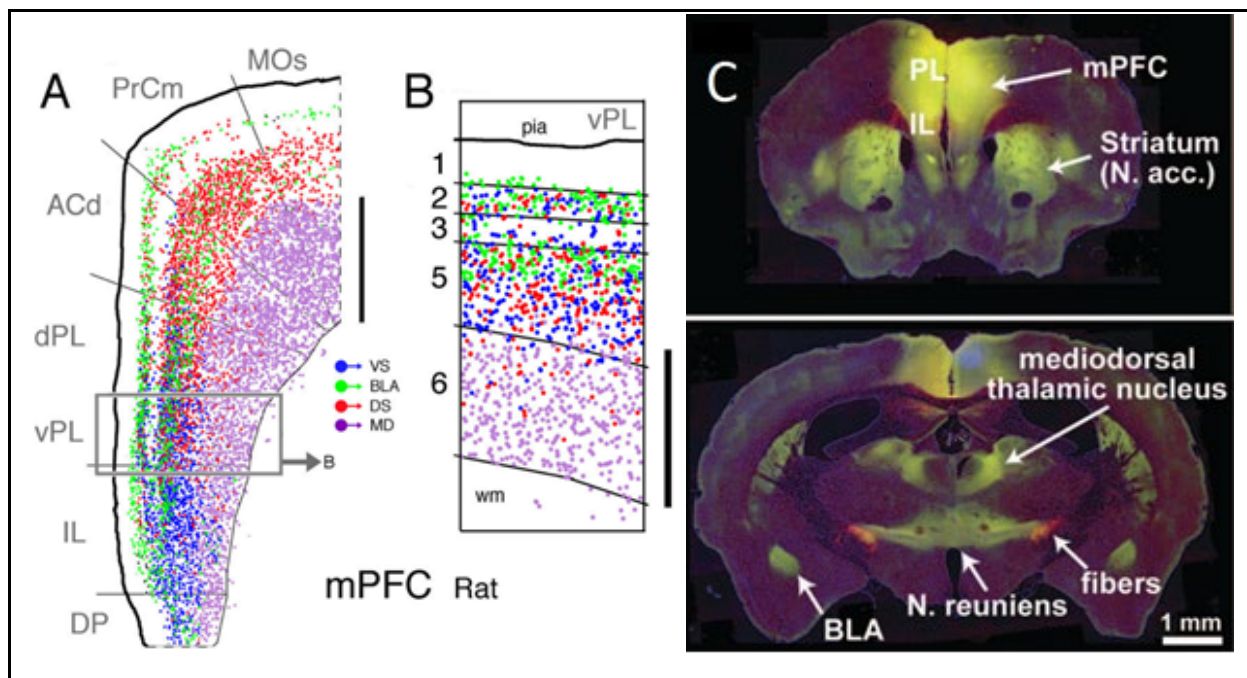


Figura 21: Distribución de algunas neuronas de proyección en la CPFm de la rata. A: Diagrama compuesto de poblaciones neuronales de proyección hacia algunos centros subcorticales a una altura rostro-caudal de + 3.2 mm con respecto a Bregma; **B:** Ampliación de la cara ventral de la Corteza Prelímbica, mostrando su patrón laminar de proyecciones. Escalas A – B: 1 mm. Original de Gabbott y cols., 2005. **C:** Mapeo a baja resolución de las proyecciones desde CPFm mediante SynaptoTag AAV; en rojo se muestran las fibras de los axones (mCherry), en verde los terminales presinápticos (EGFP) y en amarillo el solapamiento de ambos. Extraído de Xu y Südhof, 2013.

A principios de siglo, Vertes (2002) analizó de manera exhaustiva las proyecciones talámicas que emergen desde las distintas regiones de CPFm mediante el transporte anterógrado de PHA-L (*Phaseolus Vulgaris Leucoagglutinin*), concluyendo que los

axones provenientes de toda la columna tienen en común su preferencia por el núcleo MD, aunque estas conexiones no son recíprocas en todos los casos. Así:

- a) La Corteza Agranular medial, a diferencia de las demás regiones de CPFm, proyecta sus axones principalmente hacia regiones laterales del Tálamo, como núcleos de intralaminares (PC, CL y CEM), anteriores (IAM y cara medial de AM), ventrales (CM y VAL) y el Re. Además, inerva de manera moderada los núcleos MD, LD, LP, PO, RH, PF y PV. Mantiene conexiones recíprocas con MD, Re, AM, VM-VAL, LP, LD y el complejo intralaminar rostral.
- b) La Corteza Cingulada Anterior proyecta sus axones principalmente al Tálamo medial (PT, PV, MDI, RH, Re y CEM) y de forma masiva hacia IAM y AM. A diferencia de PL e IL, ACC también inerva regiones laterales del Tálamo (CL, LD y LP). Recibe, por su parte aferencias desde los núcleos PT y PV, MD, IMD, Re y AM.
- c) La Corteza Prelímbica proyecta sus axones principalmente hacia regiones mediales del Tálamo, como los núcleos Paratenial (PT), Paraventricular (PV), cara rostromedial de AM, IAM, IMD, MD, RH, Re y la cara caudal de CEM. También inerva moderadamente los núcleos Parafascicular y Lateral Posterior. PL mantiene conexiones recíprocas con PT, PV, Re y AM.
- d) Las fibras que dirigen las neuronas desde la Corteza Infralímbica hacia el Tálamo restringen sus sinapsis exclusivamente a su porción medial y los núcleos de la línea media, de manera similar a las de la Corteza Prelímbica. Entre estos núcleos se incluyen el Paratenial (PT), cara lateral del Paraventricular (PV), cara medial de MD, intermediodorsal, Re y CM quedan densamente inervados; por su parte, los núcleos Romboide e Interanteromedial reciben proyecciones moderadas, mientras que las demás regiones del Tálamo reciben axones de manera mínima. IL mantiene una comunicación recíproca con PV y Re, pero no con MD.

3.4. Neurotransmisores y regulación de la función sináptica

3.4.1. Acetilcolina

Las neuronas prefrontales de capa VI ejercen un control descendente de la información entrante o recurrente mediante sus proyecciones hacia diversos núcleos talámicos; además, influyen en el comportamiento de interneuronas pertenecientes a los microcircuitos de otras Cortezas, resultando ser un centro clave de comunicación entre estas vías que subyacen al procesamiento atencional (Sparks y cols., 2018). En este sentido, las neuronas colinérgicas del Prosencéfalo Basal y las bandas medial y diagonal de Broca inervan una serie de estructuras subcorticales y corticales que incluyen la CPF y el HPC. Las proyecciones originadas en el Núcleo Basal de Meynert (NBM) alcanzan las capas supra- e infragranulares de CPF con una densidad equivalente entre chimpancés y humanos, con ciertas diferencias con respecto a otros mamíferos. La Acetilcolina actúa a través de dos receptores principales: a) Receptores

nicotínicos (nAChR), canales iónicos dependientes de ligando con dinámicas excitatorias rápidas (en el orden de milisegundos); b) Receptores muscarínicos (mAChR) acoplados a proteína G, con dinámicas más lentas (en el orden de segundos) tanto excitatorias como inhibitorias. (revisado en Wallace y Bertrand, 2013).

En general, la inervación colinérgica de CPF es extensa, a pesar de que las terminaciones sinápticas sean escasas, gracias a la alta densidad de varicosidades que se distribuyen de manera difusa por dicha Corteza; es posible que esta configuración impida que la liberación de ACh sea directa y dependa por tanto de un mecanismo de la transmisión por volumen (Henny y Jones, 2008). El receptor nicotínico homomérico $\alpha 7$, involucrado en el procesamiento atencional, puede localizarse a nivel postsináptico en las dendritas, espinas y soma de las neuronas piramidales de capas III - V de la CPF en roedores, y también en terminales presinápticos glutamatérgicos (Duffy y cols., 2009). Sin embargo, también podemos encontrarlo a nivel postsináptico en interneuronas GABAérgicas prefrontales, modulando tónicamente la liberación del neurotransmisor en capa V en presencia de nicotina (Aracri y cols., 2009). Es posible que los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ jueguen papeles diferentes a la hora de mediar procesos atencionales; en este sentido, el reclutamiento de $\alpha 4\beta 2$ es necesario para inducir la liberación de Glutamato en la CPF, mejorando el tono colinérgico, mientras que $\alpha 7$ controlaría la duración de la liberación de ACh (Parikh y cols., 2010).

De manera diferencial, una liberación tónica de Acetilcolina ocurre de manera coordinada en CPF y dHPC, especialmente durante el proceso de entrenamiento en una tarea de WM, mientras que su liberación fásica en las mismas estructuras se da únicamente durante una tarea de memoria cuando los roedores se encuentran próximos a la zona donde recogen las recompensas, sin necesariamente ser contingente con el resultado del experimento. Esta dualidad entre los mecanismos de liberación colinérgica asociada a la obtención de recompensas y al *Arousal* en general provee de distintas escalas temporales durante el aprendizaje en tareas cognitivas (Teles-Grilo Ruivo y cols., 2017).

Un aspecto esencial del procesamiento atencional y el comportamiento dirigido a una meta es la detección de pistas, es decir, elementos ambientales que evocan una respuesta operante. En este ámbito, Howe y cols. (2017) identificaron que una liberación fásica de ACh en la Corteza Prelímbica subyace a la detección de pistas, incrementando la sincronía de ondas *gamma* en los potenciales de campos registrados. Esta sincronía depende del concierto entre receptores nicotínicos y muscarínicos, resultando la activación de estos primeros la responsable de generar oscilaciones *gamma* durante las fases tempranas del procesamiento estimular, mientras que la activación de los receptores muscarínicos (M1) se relaciona con un aumento posterior en la intensidad en las mismas frecuencias, propio de la toma de decisiones.

Generalmente las proyecciones colinérgicas durante el procesamiento atencional y de memoria mejoran la ratio entre señal y ruido de fondo con respecto a un estímulo dado, obteniendo menor sincronía en la actividad neuronal. Ciertos registros juxtacelulares de alta resolución temporal sobre neuronas colinérgicas del BF muestran un incremento en sus proyecciones hacia la Corteza Somatosensorial durante la conducta de *whisking* (Eggermann y cols., 2014; Nelson y Mooney, 2016). Además, en nuestro laboratorio, Chaves-Coira y cols. (2018) identificaron mediante trazadores patrones de proyección específica de la Banda Diagonal de Broca (VDB/HDB) y del Núcleo Basal Magnocelular (NBM) con respecto a las Cortezas Sensoriales primarias y la CPFm de ratas adultas. En este estudio, los núcleos VDB/HDB envían sus axones hacia las Cortezas S1, V1 y A1 y mantienen una conexión recíproca con las Cortezas Prelímbica e Infralímbica. Por su parte, las neuronas del NBM distribuyen sus proyecciones de manera difusa tanto en las Cortezas Sensoriales primarias como en Motoras, evitando comunicarse con CPFm. Es más, la estimulación optogenética de ambos núcleos prosencefálicos recluta la activación diferencial de receptores colinérgicos en las respuestas evocadas registradas en S1BC y CPFmv ante la deflexión de vibrisas. Así, los pulsos dirigidos hacia el HDB generan una facilitación de respuestas en S1BC a partir de la activación de mAChR a la vez que inhiben las respuestas evocadas prefrontales mediante la participación de nAChR. La estimulación del NBM produce efectos similares, de menor duración y magnitud (Figura 22 A – B).

3.4.2. Serotonina e interacción colinérgica en capa VI

Las funciones pleiotrópicas de la Serotonina son posibles gracias a la coordinación entre múltiples subtipos de receptores, afectando tanto al sistema glutamatérgico como GABAérgico en CPF. Mientras que la activación de los receptores 5HT-1A en neuronas piramidales suprime el componente NMDA de la transmisión sináptica, los receptores 5HT-2A y 2C muestran efectos opuestos (Yuen y cols., 2008). La Serotonina en general reduce las conexiones excitatorias monosinápticas entre neuronas piramidales e interneuronas a nivel prefrontal. En las sinapsis tálamo-corticales, la activación del receptor 5HT-2A mejora la transmisión sináptica dependiente de NMDA, subyaciendo a efectos de plasticidad a corto plazo (Barre y cols., 2016). Por otro lado, la activación de 5HT-2A produce una reducción en las corrientes mediadas por los receptores GABA_A en neuronas piramidales a través de la fosforilación de dichos receptores al reclutar a PKC; esto se traduce en una desinhibición piramidal. Además, los receptores 5HT-4 modulan la señalización GABAérgica de manera bidireccional, dependiendo de los niveles basales de activación de PKA (Cai y cols., 2002). Dicha regulación de la transmisión inhibitoria en CPF se encuentra sujeta a variaciones hormonales de Corticotropina en respuesta a un estímulo estresante.

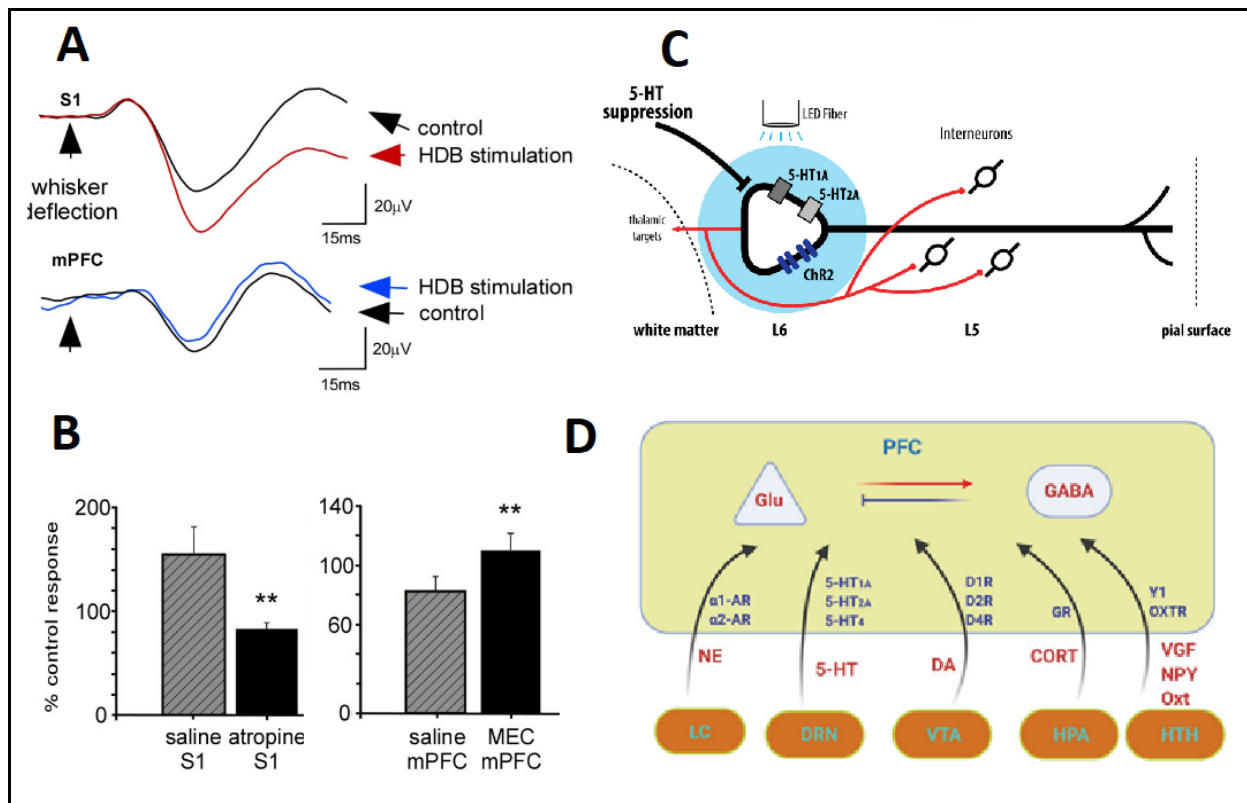


Figura 22: Ilustración sobre la modulación del balance excitatorio – inhibitorio de la CPF ejercida por distintos sistemas monoaminérgicos y hormonales. A: Efectos de la estimulación optogenética del HDB sobre las respuestas táctiles registradas en S1BC y CPFm. **B:** Comparativa de la magnitud de respuesta evocada en presencia de antagonistas muscarínicos y nicotínicos en S1BC y CPFm. MEC: Mecamelamina. Extraído de Chaves-Coira y cols., 2018. **C:** Supresión de la transmisión excitatoria entre células piramidales de capa VI e interneuronas de capa V en PL tras fotoestimar los receptores serotoninérgicos de estas primeras. Original de Tian y cols., 2016. ChR2: Receptores de Canal-Rodopsina 2. **D:** esquema sobre los principales receptores involucrados en la modulación de las proyecciones glutamatérgicas y GABAérgicas en CPF humana. CORT: Hormona Cortisona; DRN: Núcleos del Rafe dorsal; HPA: Eje Hipotalámico-Pituitario-Adrenal; HTH: Hipotálamo; VGF: Factor de Crecimiento VGF. Original de Yan y Rein, 2021.

Por último, la Serotonina incrementa la excitabilidad de las interneuronas FS y sus oscilaciones *gamma* al suprimir la Ik de 5HT-2A (Athilingam y cols., 2017), aunque se da en bajas proporciones y las corrientes de entrada (*inward currents*) podrían ser insuficientes (menos de -20 pA) para generar una respuesta evocada. Empleando una serie de técnicas electrofisiológicas y optogenéticas en ratones transgénicos (eGFP y eGFP-ChR2), Tian y cols. (2016) describieron un potente efecto inhibitorio serotoninérgico en neuronas piramidales de capa VI de la CPFm, implicadas en la ejecución de tareas atencionales, al reclutar la co-activación de receptores 5HT-1A y -2A, así como su comunicación con interneuronas FS y nFS de capa V, típicamente PV+ y SOM+, que median las eferencias córtico-piramidales (Figura 22 C).

Las capas profundas de CPFm reciben fibras desde múltiples sistemas de neurotransmisión subyacentes al procesamiento atencional, principalmente Acetilcolina y Serotonina, pudiendo operar con una resolución de neurona única. En

esta línea, la frecuencia de disparo de las células piramidales de capa VI se ve aumentada o disminuida en presencia de ACh o 5-HT, respectivamente, por medio de la activación directa de receptores postsinápticos. La interacción de ambos sistemas conlleva a una reducción significativa de la cantidad y duración de los potenciales evocados, la frecuencia de disparo y los efectos facilitatorios ante un pulso despolarizante; esto se consigue, por ejemplo, al estimular neuronas colinérgicas (trenes de 10 Hz) y serotoninérgicas al mismo tiempo. En capa VI podemos encontrar una expresión abundante de las subunidades $\alpha 4$ y $\beta 2$ de receptores nicotínicos, así como de receptores 5-HT_{1A}, implicados en el estado activo durante la vigilia y regulados en respuesta a estímulos ambientales (revisado en Proulx y cols., 2014; Sarter y cols., 2016; Sparks y cols., 2018).

3.4.3. Dopamina

La mayoría de las sinapsis dopaminérgicas se dan en neuronas piramidales de todas las capas corticales y, en menor medida, en algunas interneuronas GABAérgicas, pudiendo modular de manera selectiva los microcircuitos excitatorios e inhibitorios. Así, la Dopamina reduce la transmisión inhibitoria entre interneuronas FS y neuronas piramidales, pero potencia la inhibición producida por las aquellas interneuronas nFS. A través de la activación de los receptores D1 pre y postsinápticos, reduce el estado de activación recurrente de las piramidales de capa V. La estimulación de los receptores D1 provoca una respuesta en forma de U invertida en el disparo neuronal prefrontal y en una correcta ejecución en pruebas de WM, por lo que una alta activación de los D1R afecta a la ejecución cognitiva reclutando los canales HCN en las sinapsis excitatorias (Gao y cols., 2001).

La estimulación optogenética de las neuronas dopaminérgicas en VTA provoca un incremento a corto o largo plazo de la excitabilidad piramidal o de interneuronas PV+, respectivamente, regulando las dinámicas temporales en el circuito VTA – CPF (Zhong y cols., 2020). Por su parte, los receptores D4 se restringen principalmente a las neuronas prefrontales y sirven como estabilizadores de la excitabilidad celular a través de los receptores glutamatérgicos tipo AMPA y NMDA, así como de la CaMKII (Yuen y cols., 2010). De nuevo, la estimulación del receptor provoca efectos distintos en la frecuencia de disparo de las neuronas de proyección y la de las interneuronas FS, jugando un papel importante en condiciones neuropsiquiátricas como Estrés, Esquizofrenia y TDAH (revisado en Yan y Rein, 2021; Figura 22 D).

3.4.4. Noradrenalina

El sistema noradrenérgico en la CPF está involucrado tanto en procesos cognitivos como emocionales. De manera endógena, la activación de los receptores $\alpha 1$ en algunas neuronas piramidales aumenta la liberación presináptica de Glutamato y la frecuencia de disparo de estas células. Sin embargo, cuando se activan altos niveles de $\alpha 1$, ante la exposición de un elemento estresante, la NA reduce el disparo neuronal al reclutar la apertura de canales de K⁺ en las espinas dendríticas (Datta y cols., 2019). Por su parte la estimulación de los receptores $\alpha 2$ mejora el comportamiento

electrofisiológico de neuronas prefrontales durante tareas de WM (tanto espacial como temporal) y refuerza los circuitos subyacentes mediante la inhibición de cAMP y el cierre de los canales HCN, de nuevo en las espinas dendríticas (Wang y cols., 2007). La activación de un receptor u otro suprime a su vez las corrientes de NMDA en las neuronas piramidales mediante las vías PLC/IP₃/Ca²⁺ (α 1) y PKA/ERK (α 2; Liu y cols., 2006).

3.5. Relación con la Zona Incerta

En una baja proporción, las neuronas piramidales de capa V en CPFmd reciben aferencias sinápticas desde regiones sub- e hipotalámicas, entre las que destaca la Zona Incerta (DeNardo y cols., 2015), si bien el equipo de Gabbot (2005) no registró proyecciones incerto-prefrontales en su estudio mediante trazadores retrógrados de WGA-HRP. Como se ha mencionado anteriormente, los axones de neuronas de capa V pertenecientes a la porción dorsal de la CPFm (ACC y PL), y también IL, inervan profusamente las porciones dorsal y rostral de la Zona Incerta a lo largo de todo el eje medial-lateral y, de manera moderada, la porción ventral. Esta estructura subtalámica está relacionada con diversas funciones, entre ellas el control de la actividad visceral (ingesta, conducta sexual y cardiovascular), la postura, la locomoción, el Arousal y el cambio atencional. Se ha demostrado que la porción rostromedial de ZI, específicamente, subyace al procesamiento atencional, recogido a lo largo de varios estudios anatómicos y comportamentales durante la conducta de exploración en ratas hambrientas (Mitrofanis y Mikuletic, 1999; Mitrofanis, 2005; Kita y cols., 2014; Chometton y cols., 2017; Ossowska, 2019).

3.6. Relación con el procesamiento de información táctil

La región dorsal de la CPF de primates y humanos se encuentra especialmente interconectada con otras regiones cerebrales involucradas en funciones cognitivas como la Atención, WM y Funciones Ejecutivas, mientras que la región ventral se halla relacionada con el procesamiento emocional. Es por tanto la porción dorsolateral la que integra información de diversas modalidades sensoriales y también las características estímulares dentro de la misma modalidad (revisado en Wallace y Bertrand, 2013). De acuerdo con estudios de WM en primates, la CPF se encuentra activa durante el período de retención del elemento de interés (*maintenance period*) en la memoria, probablemente modulando la actividad de áreas sensorio-motoras posteriores, donde se lleva a cabo la representación y almacenaje de la información estimular. La CPF establece conexiones recíprocas con casi todas las cortezas sensoriales e interacciona con ellas al “acoplarles” su comportamiento oscilatorio durante una tarea de WM; de este modo, las bandas *theta*, *alfa* o *gamma* de los LFP aumentan en las regiones involucradas, reflejando un incremento en el flujo de información (Lara y Wallis, 2015). Este tipo de comunicación puede también ser detectado cuando aumenta la coherencia entre las ondas prefrontales y las de, por ejemplo, la Corteza Parietal Posterior (PPC) en primates, con un pequeño desfase temporal (~ 300 ms) entre unas y otras (Zhao y Ku, 2018; Figura 23 A).

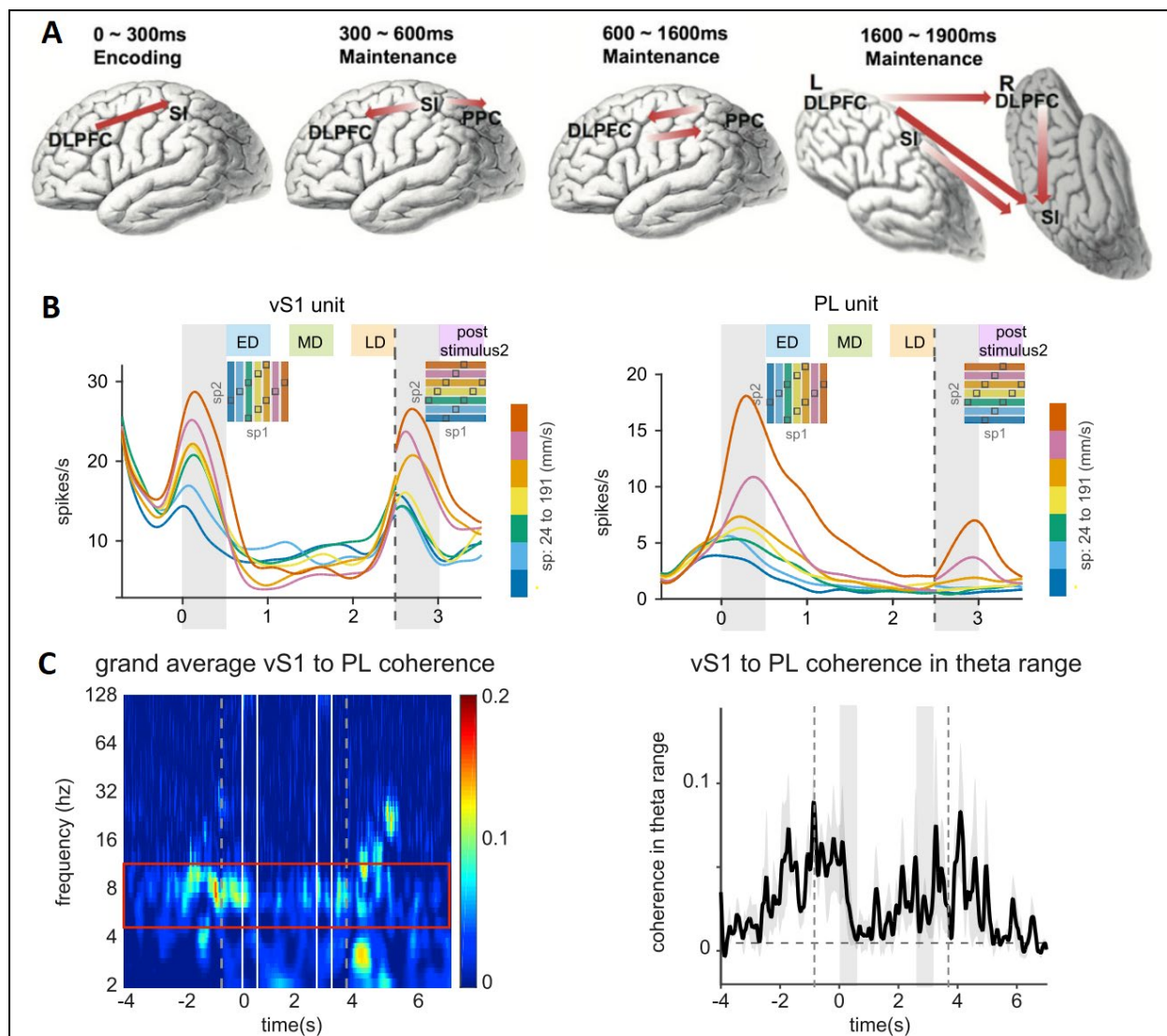


Figura 23: Coordinación entre Cortezas Somatosensorial y Prefrontal durante la codificación y el recuerdo de estímulos táctiles en pruebas de WM. **A:** Comunicación entre DLCPF, S1 y PPC a diferentes intervalos entre estímulos en una prueba de WM vibrotáctil en humanos. Extraído de Zhao y cols., 2017. **B:** Registro simultáneo de la actividad neuronal en S1BC y PL de la rata durante y tras la presentación de un estímulo táctil (en gris); ED, MD y LD: Corta, Media y Larga Demora, respectivamente. El eje de abscisas marca los segundos. **C (Izquierda):** El WPLI entre los LFP de S1BC y PL muestra un aumento significativo de coherencia en la banda *Theta*; **Derecha:** Coherencia en el rango de 5 – 12 Hz entre S1BC y PL ante la exposición de los estímulos táctiles (en gris). B y C han sido extraídos de Esmaeili y Diamond, 2019.

Siegel y cols. (2015) sugieren que esta interacción se da a nivel bidireccional, donde la CPF accede a los eventos sensoriales a través de las aferencias parietales, mientras que la selección de información crucial se da en dirección opuesta. Por otro lado, la dICPF en primates inerva profusamente la cara más rostral del nRt, influyendo en la comunicación tálamo-cortical al extender sus axones hacia los sectores más sensoriales de este núcleo, generando un efecto atencional sobre los estímulos relevantes y suprimiendo el procesamiento de distractores (revisado en Barbas y García-Cabezas, 2016). Estudios con Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

muestran que el flujo sanguíneo aumenta en S1, S2, CPF y Tálamo posterior durante tareas atencionales de modalidad táctil (Burton y cols., 1999). Cuando la atención selectiva se encuentra condicionada por la modalidad estimular, una adecuada inhibición del estímulo distractor es consistente con la carga atencional, y dependiente del correcto funcionamiento de la Corteza Prefrontal (Halassa y Acsády, 2016).

Específicamente, Esmaeili y Diamond (2019; Figura 23 B) ahondaron en los correlatos neuronales entre Corteza de Barriles y Corteza Prelímbica durante una tarea de WM donde las ratas tenían que comparar la velocidad de dos estímulos táctiles a través de las vibrisas, con un cierto período de demora entre ambos. Dichos estímulos fueron codificados simultáneamente en S1BC y PL durante su exposición, mientras que en la fase de demora la representación estimular persistió mucho más tiempo en la Corteza Prefrontal. Al presentar el estímulo vibrotáctil (*trial onset*) aumentó sustancialmente la coherencia entre las oscilaciones *Theta* del LFP registrado en Corteza de Barriles y las espigas registradas en Corteza Prelímbica, fenómeno que se siguió observando durante el intervalo entre estímulos (Figura 23 C). La coherencia entre estas dos regiones refleja mecanismos subyacentes a la expectación y preparación del estímulo. Al mismo tiempo, las espigas registradas en S1BC entraron en fase con los LFP registrados en PL (*phase-locked*), especialmente durante los ensayos cuyas respuestas eran correctas. Parece ser que la WM táctil en ratas se encuentra mediada por un flujo de información S1BC → CPFm, mientras que la correcta ejecución de los ensayos está facilitada por la coherencia entre las oscilaciones de ambas regiones corticales.

Si y cols., (2009) realizaron una serie de experimentos sobre una posible influencia prefronto-talámica sobre la actividad neuronal del complejo Ventrobasal (VB) de ratas anestesiadas; estos autores registraron la actividad neuronal del VB ante la estimulación eléctrica de ACC con estímulos simples. Encontraron que casi un cuarto de las neuronas talámicas registradas mostraba una reducción en su disparo espontáneo tras una breve estimulación prefrontal. La duración de la inhibición se correlacionaba con la cantidad e intensidad de los estímulos eléctricos en ACC, con efectos acumulativos. Además, la estimulación repetitiva de la Corteza Prefrontal a la mínima intensidad efectiva provocó una inhibición de hasta 10 minutos de duración sobre la actividad espontánea ventrobasal.

En el mismo laboratorio, Cao y cols., (2000) habían descubierto previamente que la activación eléctrica de ACC genera una facilitación de las respuestas evocadas en neuronas del VB con un disparo tipo “*On-Off*” ante estimulación táctil. Unos años más tarde, manipularon indistintamente las porciones dorsal y ventral de la Corteza Prelímbica mientras registraban la actividad neuronal del mismo complejo talámico. Pareando estímulos simples eléctricos en CPFm con pulsos de presión en las patas de la rata, obtuvieron una mejora en la ratio entre señal y ruido en la misma proporción que obtuvo el equipo de Si. Así, clasificaron las neuronas talámicas dependiendo de los efectos facilitatorios, de tal modo que algunas neuronas presentaban un aumento en las espigas por estímulo, reduciéndose o no la actividad de fondo, mientras que la

estimulación prefrontal suscitó únicamente una inhibición de dicha actividad espontánea en otras neuronas, sin alterar significativamente sus respuestas táctiles. Este último efecto pudo ser observado hasta 20 minutos tras la estimulación prefrontal (Cao y cols., 2008).

4. Interferencia sensorial y competición entre estímulos

La capacidad de atender a un estímulo externo es posible gracias a un flujo de información ascendente que parte de la Corteza Parietal Posterior hasta alcanzar la Corteza Prefrontal, cuyas frecuencias en la banda *gamma* se sincronizan tanto ipsi- como bilateralmente. Sin embargo, la Atención no solo puede ser dirigida hacia un estímulo o espacio concreto, sino que puede focalizarse en una característica específica del mismo. Esta habilidad permite que, a nivel individual, las neuronas muestren una mayor sensibilidad ante aquellos elementos ambientales que coincidan con la característica relevante y que se inhiba su capacidad de respuesta ante propiedades diferentes (Martinez-Trujillo y Treue, 2004; Buschman y Miller, 2007; Broussard, 2012).

Es más, el procesamiento atencional cambia la forma en que la información es representada a nivel poblacional, reduciendo la actividad o ruido de fondo, y amplificando la señal que codifica el elemento de interés. Esta necesidad es mayor cuando varios estímulos se presentan simultáneamente y compiten entre ellos; la presentación de estos en el mismo campo receptivo disminuye la respuesta neuronal en condiciones basales, efecto que se contrarresta al reclutar los mecanismos atencionales sobre uno de los estímulos. En este sentido, la Atención espacial provoca una reducción en el campo receptivo de aquellas neuronas que codifican la localización relevante, creando un mapa representativo de la saliencia estimular, mientras que focalizar la Atención en una característica determinada cambia el modo de respuesta neuronal, subyaciendo a la modulación descendente que se ejerce desde la Corteza Prefrontal (revisado en Buschman y Kastner, 2015; Levichkina y cols., 2021).

Por otro lado, esta modulación descendente sobre los campos receptivos de neuronas sensoriales también contribuye a una focalización selectiva sobre la información ambiental. Así, Núñez y Malmierca (2007) recogieron una serie de experimentos sobre la influencia de la Corteza Somatosensorial Primaria a distintos niveles de la vía, de los que se concluye que: a) S1 es capaz de modificar las características espaciales de los campos receptivos y la sensibilidad de las neuronas talámicas del VPM; b) S1 puede facilitar o inhibir las respuestas táctiles a corto plazo en PrV a través de la activación de receptores glutamatérgicos tipo NMDA o bien GABA_A, respectivamente; c) Los EPSP corticofugales activan receptores glutamatérgicos tanto AMPA como NMDA en la neurona postsináptica; d) Los núcleos de la Columna Dorsal se ven influenciados principalmente por neuronas ubicadas en las capas infragranulares de S1, y desde S2 y M1 en menor medida. De este modo, cuando coinciden los campos

receptivos de S1 y el núcleo Grácil, se produce una potenciación a corto plazo de las respuestas táctiles tras aplicar una estimulación de alta frecuencia a dicho núcleo.

4.1. Regulación del procesamiento sensorial en el Tálamo

Si bien la CPF puede ejercer una modulación descendente sobre el procesamiento sensorial talámico a través de regiones parietales y las Cortezas primarias, la demora que subyace a esta transmisión polisináptica conlleva a actuar sobre la información sensorial con unas latencias relativamente largas (Squire y cols. 2013). Como alternativa, la concepción de una vía prefronto-talámica capaz de regular el filtro atencional en estadios tempranos del procesamiento sensorial a través del nRt, es apoyada por Phillips y cols. (2016). Según estos autores, las estrechas conexiones que mantiene CPF con el nRt conllevan a que se establezcan contactos sinápticos con los distintos segmentos sensoriales, permitiendo una transmisión rápida y fiable de las aferencias durante la conducta atencional. Es más, dado que estos axones prefrontales parten de capas V y VI, se piensa que la modulación del procesamiento sensorial en el Tálamo puede alternar entre los modos directriz o modulador, respectivamente, a diferencia de otras proyecciones córtico-reticulares, de naturaleza típicamente moduladora (Zikopoulos y Barbas, 2006).

Wimmer y cols. (2015) ejemplificaron esta rápida modulación prefronto-talámica en una serie de tareas multimodales de Atención dividida en ratones, donde se puso a prueba la capacidad de responder ante estímulos visuales y auditivos, guiados por pistas. La disrupción optogenética de A1 o V1 durante la presentación del estímulo condujo a una mayor proporción de errores cuando los ratones debían atender al sonido o al pulso de luz, respectivamente. Durante el período de anticipación, la inhibición específica de PL provocó una selección incorrecta, independientemente de la naturaleza estimular. La inhibición talámica del LGN provocó una peor ejecución en ambas modalidades durante los períodos de presentación y anticipación. Estos autores ponen de manifiesto el interesante papel que juega el nRt en la modulación prefronto-talámica, controlando de forma dinámica el relevo de información adecuada hacia las Cortezas sensoriales; así, la manipulación reticular visual da lugar a efectos de menor o mayor ganancia de las aferencias transmitidas a través de los TCA. Es más, el patrón de disparo en nRt depende del estado de activación de CPFm durante la discriminación estimular, resultando en una incorrecta supresión del estímulo distractor cuando la CPFm es inhibida.

4.2. Interferencia estimular y adaptación de respuesta

En la Corteza de Barriles no solo se da un proceso de integración sensorial entre estímulos táctiles, sino que también las representaciones de distintas modalidades pueden influir en el procesamiento atencional. En esta línea, Alenda y Núñez (2004; 2007) identificaron en la mayoría de las neuronas registradas en S1 una reducción de las respuestas táctiles durante la presentación de un distractor ipsi- o contralateral de

la misma modalidad, fenómeno que se sostuvo en el tiempo en ratas anestesiadas. Este tipo de interferencia unimodal parece depender de una correcta inervación colinérgica prosencefálica, a partir de la activación de receptores muscarínicos en Corteza, y del control inhibitorio intracortical mediante la activación de receptores GABAérgicos tipo A. Además, tiende a minimizarse a lo largo de las repeticiones, por lo que la saliencia o novedad del estímulo distractor es crítica para desviar los recursos atencionales, mientras que los efectos de interferencia pueden revertirse aumentando la frecuencia del estímulo principal.

El fenómeno de adaptación se asocia con una atenuación de las respuestas neuronales de tal modo que mejora la transmisión de información únicamente relevante. En este escenario, Martín-Cortecero y Nuñez (2014) llevaron a cabo una serie de experimentos en estructuras corticales y subcorticales de ratas anestesiadas con el objeto de ahondar en los posibles mecanismos subyacentes. A nivel individual, observaron que las neuronas piramidales de S1BC sufren una mayor y más rápida adaptación de respuesta a medida que aumenta la frecuencia de estimulación, efecto parcialmente reversible al activar receptores muscarínicos. Dicha adaptación no pareció depender de la interacción piramidal con interneuronas inhibitorias. Por otro lado, a niveles talámicos (VPM) y trigeminales (PrV) la reducción en las respuestas evocadas fue también significativa, y se mantuvo incluso ante condiciones de inhibición cortical.

Unos años más tarde, los mismos autores (Martín-Cortecero y Nuñez, 2016) registraron potenciales somatosensoriales y auditivos a diferentes niveles de la columna medial de CPF, concluyendo que tanto la manipulación de la frecuencia de estimulación como un historial de actividad reciente reducen las respuestas evocadas en PL e IL, efectos posiblemente mediados por la activación de interneuronas PV+. Es más, las respuestas evocadas de las neuronas registradas en IL fueron incapaces de recobrar sus valores iniciales tras verse sometidas a distractores táctiles o auditivos de distinta frecuencia. Sin embargo, la reducción en los potenciales registrados en S1BC no fue lo suficientemente significativa como para considerar a esta Corteza vulnerable de distracción cuando se estimulaba *grosso modo* las vibras del hemisferio contralateral a la misma frecuencia.

4.3. Discriminación táctil y efectos de neuromodulación

A lo largo de las columnas de la Corteza de Barriles, los potenciales de aquellas neuronas que codifican una vibrisa específica tienden a manifestar una reducción significativa en las oscilaciones *alfa* y *beta*, a la vez que un incremento en la banda *gamma* durante el procesamiento atencional (Sobolewski y cols., 2011). La coordinación entre la deflexión de las vibras y las oscilaciones *gamma*, inducidas mediante estimulación optogenética, juega un papel esencial en la respuesta evocada cortical (Bauer y cols., 2006; Cardin y cols., 2009). Además, tanto la liberación en S1BC de Acetilcolina como de Noradrenalina tras activar el Prosencéfalo Basal o el Locus Coeruleus, respectivamente, conducen a un aumento del disparo neuronal en los barriles y mejoran la fiabilidad de las dinámicas temporales (*spike timing*) en

respuesta a la estimulación periférica (revisado en Aton, 2013). Es más, la estimulación repetitiva de una determinada vibrisa refuerza de manera progresiva las respuestas evocadas de las neuronas de la Corteza de Barriles cuando se estimula el Prosencéfalo Basal, subyaciendo a fenómenos de plasticidad dependiente de la experiencia (Kuo y cols., 2009).

La cara rostral del NBM juega un importante papel en tareas de discriminación táctil; así, su activación fisiológica de manera anticipatoria alrededor de un segundo antes de la presentación estimular, y durante la misma, sugiere un componente clave en las expectativas comportamentales, especialmente ante consecuencias inesperadas. Además, la tasa de disparo de las neuronas que lo componen se ve altamente influenciada por la cantidad de recompensa asociada, mostrando ráfagas de potenciales justo antes de su obtención. Sin embargo, aunque las neuronas del NBM en ratas ligeramente anestesiadas muestran respuestas significativas ante la deflexión de vibrisas, no parece que transporten información relacionada con las características específicas del estímulo a procesar. Posiblemente, se deba a que las proyecciones del Prosencéfalo Basal al lóbulo Frontal son mínimas bajo estados de anestesia, por lo que la modulación del procesamiento sensoriomotor por parte del NBM podría considerarse uno de los mecanismos subyacentes a un estado atencional (revisado en Thomson y cols., 2014).

Este comportamiento electrofisiológico durante la anticipación de estímulos táctiles también se ha identificado en diferentes regiones del Sistema Sensorial de Vibrisas. Pais-Vieira y cols. (2013) registraron la actividad neuronal de S1BC, M1wk, VPM y POm, observando efectos tanto facilitatorios como inhibitorios inmediatamente antes de que las vibrisas entraran en contacto con los objetos a interactuar. Años más tarde, Rickard y cols (2018) determinaron el comportamiento poblacional de neuronas de OFC y S1BC durante la anticipación de estímulos vibrotáctiles en ratas despiertas, concluyendo que un incremento en las oscilaciones de la banda *delta* en Corteza Prefrontal, a diferencia de Corteza de Barriles, se asocia con una mayor probabilidad de detección estimular. Curiosamente, estos autores estipularon que la coherencia analizada entre estas dos regiones se reduce al predecir correctamente el elemento al que atender.

Además, la inactivación farmacológica de M1 reduce el patrón de disparo en S1BC, especialmente en capas infragranulares, y el Tálamo Somatosensorial, de tal forma que la capacidad predictiva de las ratas empeora como consecuencia (Pais-Vieira y cols., 2013). Esta modulación descendente del procesamiento táctil concuerda con aquellos experimentos de Lee y cols. (2008), donde la estimulación de M1 provocó una facilitación de las respuestas evocadas en las neuronas infragranulares de S1BC y VPM en ratas anestesiadas. A pesar de que las respuestas evocadas táctiles en animales despiertos son menores, los efectos facilitatorios de estimular M1 desaparecen tras lesionar S1BC o S2, implicando circuitos complejos entre estas Cortezas y el Tálamo (Urbain y Deschênes, 2007b).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La Corteza Prefrontal está estrechamente relacionada con la ejecución de tareas atencionales, integración sensorial multimodal y de toma de decisiones. Su actividad podría así mismo influir en las subsiguientes respuestas de los núcleos talámicos y cortezas sensoriales de manera selectiva de acuerdo con la importancia estimular. Además, la modulación prefrontal sobre las respuestas sensoriales podría reclutar diversas estructuras involucradas en los circuitos córtico-corticales, córtico-talámicos o córtico-subcorticales subyacentes. Por estos motivos, la hipótesis general de esta Tesis Doctoral reside en el papel que la Corteza Prefrontal medial de la rata puede ejercer sobre el procesamiento de la información somestésica a nivel talámico. Para abordar esta cuestión, hemos empleado protocolos de manipulación farmacológica y de estimulación eléctrica a bajas y altas frecuencias. Así mismo, se pondrá a prueba su actuación bajo protocolos de interferencia sensorial y se investigará su relación con estructuras corticales, subcorticales y extra-talámicas como mediadores.

Dicha hipótesis se articula en los siguientes objetivos específicos:

- 1.** Determinar las características de los potenciales evocados somatosensoriales y la actividad unitaria, registrados a distintos niveles de la Corteza de Barriles cuando se aplica un estímulo táctil y los cambios que se producen en condiciones de inhibición farmacológica de la Corteza Prefrontal.
- 2.** Dilucidar el papel que ejercen las Cortezas Prelímbica e Infralímbica sobre las respuestas táctiles de la Corteza de Barriles bajo protocolos de interferencia táctil y auditiva tras una inhibición prefrontal selectiva.
- 3.** Analizar el efecto de la estimulación eléctrica prefrontal sobre las características de las respuestas táctiles mediante el estudio de los potenciales evocados y actividad unitaria, registrados en los núcleos talámicos Posterior y Ventral Posterior Medial.
- 4.** Profundizar en el papel que ejercen las Cortezas Prelímbica e Infralímbica sobre las respuestas táctiles de los núcleos Posterior y Ventral Posterior Medial del Tálamo bajo protocolos de interferencia táctil y auditiva tras una estimulación a altas frecuencias.
- 5.** Investigar las características de las respuestas unitarias de la Zona Incerta ante distintos protocolos de estimulación prefrontal y del Colículo Superior lateral, así como el papel que juega esta estructura en la modulación prefrontal de las respuestas táctiles del núcleo Posterior del Tálamo mediante inhibición farmacológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Animales de experimentación

Los experimentos relativos a esta Tesis Doctoral se llevaron a cabo en un total de 182 ratas Sprague-Dawley adultas, principalmente machos, con pesos comprendidos entre 250 y 315 gramos para un seguimiento correcto de las referencias estereotáxicas. Todas ellas fueron criadas y estabuladas en el animalario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid en ciclos luz/oscuridad de 12 horas y dispusieron de comida y agua *ad libitum* hasta una hora antes de ser anestesiadas. Los procedimientos experimentales descritos a continuación fueron ejecutados bajo aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la misma universidad (CEI72-1286-A156) y de acuerdo con las directrices europeas (Directiva 2010/63/UE), aunando todo esfuerzo posible para minimizar la cantidad de animales empleados y su sufrimiento.

2. Procedimientos generales de anestesia y cirugía estereotáxica

Los experimentos electrofisiológicos se llevaron a cabo mediante cirugía estereotáxica y anestesia general a partir de inyecciones intraperitoneales de Uretano (1.6 g/Kg; Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, Estados Unidos). El nivel de anestesia se mantuvo constante por medio de dosis suplementarias (0.5 g/Kg) procurando la areflexia y la ausencia de movimiento de las vibrisas. Al ser carcinógeno y mutagénico, sólo se empleó en procedimientos agudos en los que el animal fue eutanasiado al final de los mismos. Este componente produjo una anestesia quirúrgica de larga duración (6 – 10 horas) debido a su bajo metabolismo, con una gran estabilidad cardiovascular y respiratoria, mientras que los efectos depresores de estos sistemas fueron mínimos.

Una vez anestesiados y ausentes de reflejos, los animales fueron colocados en un marco estereotáxico para roedores (David Kopf Instrument, Tujunga, California, Estados Unidos) donde se les fijó el cráneo y rasuró la cabeza. A lo largo de la cirugía, la temperatura corporal se mantuvo en torno a los 37° C mediante una manta térmica *T-Pump* (Gaymar Industries, Orchard Park, New Jersey, Estados Unidos), las córneas fueron protegidas con vaselina líquida (AGA, Prior Velho, Portugal), se aplicó solución antiséptica sobre la piel de la cabeza (Betadine, Viatris, Bordeaux, Francia) y se procuró una correcta hidratación mediante inyecciones subcutáneas de suero salino (1 ml/g). Tras aplicar el anestésico local lidocaína (2%, RBI, Natick, Massachusetts, Estados Unidos) en la parte posterior de la cabeza de manera subcutánea y comprobar de nuevo la areflexia, se realizó una incisión longitudinal en la piel de la cabeza a nivel de la línea media con ayuda de un bisturí, se rebatieron la piel y la galea aponeurótica y se retiró el pericráneo con la ayuda de un periostiotomo, dejando expuesto el cráneo. Para los experimentos donde se realizaron registros electrofisiológicos o

manipulación farmacológica en la Corteza de Barriles y en la Zona Incerta, se retrajo parte del músculo temporal mediante disección roma para evitar una hemorragia excesiva.

Tras comprobar que los puntos de referencia bregma y lambda se encontraban a la misma distancia vertical, se localizaron las coordenadas antero-posteriores y medio-laterales de las regiones de interés a partir de dichos puntos (Paxinos y Watson, 2007), sobre las cuales se llevaron a cabo pequeñas craneotomías utilizando una trepanadora (Dremel modelo 255, Dremel Europe, Madrid, España). Se evitó traspasar la lámina ósea con la intención de no dañar las meninges, retirada posteriormente con ayuda de un bisturí, se insertaron electrodos de tungsteno para el registro de la actividad neuronal, electrodos bipolares de acero inoxidable para la estimulación eléctrica y cánulas acopladas a jeringas tipo Hamilton para la administración de fármacos, como se detalla posteriormente. En aquellos procedimientos donde hubo mayor sangrado se aplicó gelatina homeostática *Espongostan* (Ferrosan A/S, Soeborg, Dinamarca).

3. Experimentos de electrofisiología

3.1. Registros de la actividad neuronal

El registro de los potenciales de campo se obtuvo mediante macroelectrodos de tungsteno de 0.5 – 1 M Ω (World Precision Instruments, Sarasota, Florida, Estados Unidos) acoplados a un micromanipulador 2660 (KofT, Tujunga, California, Estados Unidos), mientras que la actividad unitaria se registró a través de microelectrodos de tungsteno de 2 – 5 M Ω pertenecientes al mismo fabricante y acoplados a un micromanipulador manual MM-3 (Narishige Scientific Instrument Lab., Tokio, Japón).

La actividad registrada estereotáxicamente en los núcleos talámicos VPM (AP: -3.2 – 4.3 mm, L: \pm 3 – 3.6 mm, DV: 4.8 – 5.5 mm) y POm (AP: -3.2 – 4.3 mm, L: \pm 2.2 – 2.8 mm, DV: 4.6 – 5.3 mm), así como en la Zona Incerta (AP: -3.9 – 4.3 mm, L: \pm 4 – 4.4 mm, DV: 4.6 – 5.3 mm, ángulo de 11°) y en distintas capas de la Corteza de Barriles (AP: -0.5 – 4 mm, L: \pm 4 – 6 mm, DV: 0.3/0.8/1.2 mm) fue amplificada inicialmente (x100) mediante preamplificadores de corriente alterna *Grass P15* (Astro-med, West Warwick, Rhode Island, Estados Unidos) y *DAM80* (World Precision Instruments, Sarasota, Florida, Estados Unidos). Posteriormente fue filtrada en canales separados y amplificada de nuevo (x30) con el objeto de analizar los potenciales de campo (0.3 – 100 Hz) y las respuestas unitarias (300 – 3000 Hz) mediante un amplificador extracelular *AE-3* (Cibertec, Madrid, España). Las frecuencias rápidas fueron derivadas a un amplificador de audio y un altavoz como guía para identificar el campo receptivo de las unidades de interés, estimulando las vibras con ayuda de un pincel. Las señales fueron registradas de manera continua a distintas frecuencias de muestreo (1 KHz para los potenciales de campo y 10 KHz para la actividad unitaria), digitalizadas mediante un conversor analógico-digital *CED Power 1401 Plus* y

adquiridas en un ordenador con el software *Spike-2* (Cambridge Electronics Design, Cambridge, Reino Unido).

El teorema de muestreo de Nyquist-Shannon postula que se pueden reconstruir los componentes de una señal analógica continua con un ancho de banda asociado a partir de funciones de interpolación desplazadas en el tiempo tomando *muestras* de la señal original, como mínimo al doble de la frecuencia máxima de interés. Esta *frecuencia de muestreo* es constante y nos informa sobre los valores puntuales de voltaje registrados por segundo (Nyquist, 1928), aportando una mayor *resolución horizontal* (temporal) cuanto más alta sea. A la hora de llevar a cabo la cuantificación digital, se atribuyeron valores discretos de amplitud a las muestras obtenidas y se ponderaron a una *resolución vertical* de 16 bits. Estos parámetros de resolución fueron eficaces a la hora de identificar componentes rápidos o pequeños de las señales. Por último, los estímulos sensoriales y eléctricos fueron codificados como procesos puntuales con valores entre 0 y 1, aportando referencias temporales para el posterior análisis de señales.

3.2. Estimulación sensorial

Todos los experimentos de esta Tesis Doctoral se han centrado en las respuestas táctiles a nivel tanto unitario como en potenciales evocados somatosensoriales a partir de la estimulación directa de las vibrisas del hemisferio contralateral a las estructuras de registro. La deflexión de las vibrisas, tras haber sido recortadas a ≈ 5 mm de longitud para evitar la superposición de respuestas complejas y asegurar una posterior reproducción de las mismas, se llevó a cabo a través de un tubo de polietileno con un diámetro interior de 1 mm mediante pulsos de aire (20 ms) generados por una bomba de presión neumática *Picospritzer II* (General Valve Corporation, Fairfield, New Jersey, Estados Unidos). La presión fue fijada a 1 – 2 Kg/cm² con el objetivo de generar una deflexión de $\approx 15^\circ$ sobre la vibrisa principal. Esta resolución angular se apoya en ciertos experimentos psicofísicos donde las ratas detectan la posición relativa de un determinado estímulo con respecto a la cabeza del animal, sujeta a restricción física (Mehta y cols., 2007). El campo receptivo de las unidades deseadas (1 – 2 vibrisas) se mapeó con ayuda de un pincel y la conversión a audio de la actividad neuronal amplificada. La estimulación de las vibrisas que se utilizó en la mayoría de casos consistió en bloques de 50 pulsos con una frecuencia fija (1 Hz) separados entre sí por 10 segundos sin estimulación alguna. Estos conjuntos se repitieron en el tiempo entre 6 y 12 veces para determinar el efecto de estimulación de la Corteza Prefrontal a largo plazo.

Los protocolos de interferencia sensorial consistieron en tres bloques de pulsos de aire sobre la vibrisa principal (50 estímulos, 1 Hz) llamados período Control, Interferencia y Recuperación. La interferencia táctil contralateral se definió como la estimulación simultánea mediante pulsos de aire a la misma frecuencia (1 Hz) de la vibrisa homóloga a la principal, en el hemisferio opuesto. La interferencia táctil ipsilateral se definió como la estimulación simultánea mediante pulsos de aire a una mayor frecuencia (4 Hz), de cualquier vibrisa adyacente a la principal que pudiera

evocar respuestas perceptibles al encontrarse, inicialmente, dentro del mismo campo receptivo. Por último, la interferencia auditiva consistió en una estimulación binaural mediante ruido blanco continuo a ≈ 60 dB con el fin de estudiar el papel de la Corteza Prefrontal como integrador de estímulos de distintas modalidades sensoriales.

3.3. Estimulación eléctrica

Para aquellos protocolos cuyo diseño experimental incluyese la estimulación eléctrica tanto a bajas (pulsos) como altas frecuencias (trenes), se emplearon electrodos bipolares de acero inoxidable trenzados manualmente de $120 \mu\text{m}$ de diámetro en configuración bipolar (World Precision Instruments, Sarasota, Florida, Estados Unidos), por medio de una unidad de aislamiento *ISU 165* conectada a un generador de señales *CS20* (Cibertec, Madrid, España). La intensidad de corriente se aplicó en el rango $20 - 100 \mu\text{A}$ con el objetivo de estimular un radio máximo de $\approx 500 \mu\text{m}$ (Ranck, 1975), habiéndose fijado al doble del mínimo necesario para suscitar una respuesta evocada en las regiones de interés de los siguientes experimentos:

A la hora de caracterizar los parámetros de frecuencia de disparo, latencia y duración de las respuestas evocadas a nivel unitario en VPM y POM, se aplicó una serie de estímulos simples (1 Hz ; 0.5 ms , $20 - 80 \mu\text{A}$) en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica (AP: $3 - 3.2 \text{ mm}$, L: $\pm 0.3 - 0.8 \text{ mm}$, DV: $3.2 - 5 \text{ mm}$). La misma configuración se aplicó a diferentes intervalos al parearlos con los pulsos de aire (50 , 100 , 300 y 500 ms). Estos parámetros también fueron calculados para las respuestas de la Zona Incerta ante estímulos eléctricos simples desde las Cortezas Prelímbica e Infralímbica y el Colículo Superior lateral (1 Hz ; 0.3 ms , $20 - 80 \mu\text{A}$). Del mismo modo, se parearon los estímulos prefrontales con los coliculares a diferentes intervalos (50 , 100 , 200 y 300 ms), comparando la frecuencia de disparo. Por último, los parámetros de amplitud y latencia al pico de los potenciales evocados fueron también calculados en VPM, POM, Corteza de Barriles y Zona Incerta a partir de los mismos estímulos simples en la Corteza Prefrontal medial (0.5 ms de duración para VPM, POM y Zona Incerta; 0.3 ms para S1BC), y en el Colículo Superior al registrar la respuesta incertal.

La frecuencia de disparo en VPM y POM también se calculó bajo los protocolos de estimulación mediante trenes de estímulos en la Corteza Prefrontal medial (50 Hz , 500 ms ; $20 - 100 \mu\text{A}$) a lo largo de siete minutos, seleccionando las respuestas táctiles en función del efecto inmediato ejercido tras la activación cortical. Además, se registraron las respuestas unitarias de ambos núcleos talámicos bajo los protocolos de interferencia táctil contralateral y auditiva antes y después de un tren de estímulos en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica (comparaciones entre los períodos Control, Interferencia y Recuperación, y entre las condiciones de estimulación). Por otro lado, se comparó la actividad espontánea de la Zona Incerta tres minutos antes y cuatro minutos después de aplicar el mismo tipo de estimulación en la Corteza Prefrontal medial y en el Colículo Superior lateral (AP: -7.5 mm , L: $2 - 2.2 \text{ mm}$, DV: 4 mm), así como la frecuencia de disparo del POM durante doce minutos tras la estimulación prefrontal bajo el protocolo de inhibición incertal con Muscimol.

La amplitud de respuesta obtenida a partir de la actividad de campo en VPM y POm bajo los protocolos de estimulación a altas frecuencias (50 Hz, 500 ms; 20 – 100 μ A) se comparó a lo largo del tiempo para estudiar los efectos de activación prefrontal en condiciones salinas (12 minutos), antagonismo de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA del Tálamo (8 minutos), inhibición de las fibras de la Corteza de Barriles (8 minutos) e inhibición de las proyecciones de la Zona Incerta sobre el POm (12 minutos). El mismo tipo de estimulación a altas frecuencias de la Corteza Prelímbica e Infralímbica se llevó a cabo al registrar los PES de la capa infragranular de S1BC (10 minutos) para comprobar si la modulación de las respuestas táctiles hallada a nivel talámico ocurría también en la Corteza Somestésica primaria.

3.4. Administración de fármacos

Aquellos protocolos cuyo diseño experimental incluía la manipulación farmacológica con el objeto de dilucidar el papel de ciertos receptores o la participación de regiones encefálicas sobre las respuestas registradas, se llevaron a cabo a partir de una cánula conectada a una jeringa tipo *Hamilton* (1 μ L, 26g; World Precision Instruments, Reino Unido). En todos los casos, y 10 minutos después de aplicar cada solución, se registró la actividad neuronal bajo condiciones salinas durante cincuenta minutos y se comparó con la obtenida posteriormente al aplicar las drogas durante el mismo período de tiempo.

En cuanto a los experimentos relativos a la modulación prefrontal sobre los efectos de interferencia sensorial a distintos niveles de la Corteza de Barriles, se comparó la respuesta táctil ante la estimulación de la vibrisa principal bajo dichos protocolos al administrar volúmenes de 0.1 – 0.2 μ L de suero salino y 0.1 – 0.2 μ L del agonista selectivo de receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA-A), Muscimol (5-[aminometil]-isoxazol-3-ol, 1 mM en suero salino; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, Estados Unidos) en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica. Este modo de comparar la actividad neuronal se llevó a cabo también cuando se puso a prueba el efecto de estimulación prefrontal a altas frecuencias sobre las respuestas táctiles de POm, administrando suero salino o Muscimol en la región ventro-medial de la Zona Incerta.

En cuanto a los experimentos relativos al papel que ejercen los receptores glutamatérgicos tipo NMDA sobre la modulación prefrontal a nivel talámico, se compararon los efectos de la estimulación eléctrica a altas frecuencias de las Cortezas Prelímbica e Infralímbica sobre los PES de VPM y POm al administrar localmente volúmenes de 0.1 – 0.2 μ L de suero salino, utilizado como control, y 0.1 – 0.2 μ L del antagonista selectivo de receptores de ácido N-metil-D-aspártico (NMDA), ácido (2R)-amino-5-fosfonopentanoato (APV, 50 μ M en suero salino; Biogen científica, Madrid, España).

En cuanto a los experimentos relativos a la mediación de la Corteza de Barriles en los efectos de plasticidad prefrontal sobre las respuestas táctiles a nivel talámico, se compararon los efectos de estimulación eléctrica a altas frecuencias de las Cortezas Prelímbica e Infralímbica sobre los PES de VPM y POm al administrar volúmenes de

0.1 – 0.2 μL de suero salino, utilizado como control, y 0.1 – 0.5 μL del anestésico local lidocaína (2% en suero salino) en las capas infragranulares de la Corteza de Barriles. Esta aproximación farmacológica provoca un bloqueo tanto de la actividad neuronal a nivel local como de las fibras de paso (aférentes y eférentes) de la Corteza de Barriles.

4. Sacrificio y perfusión

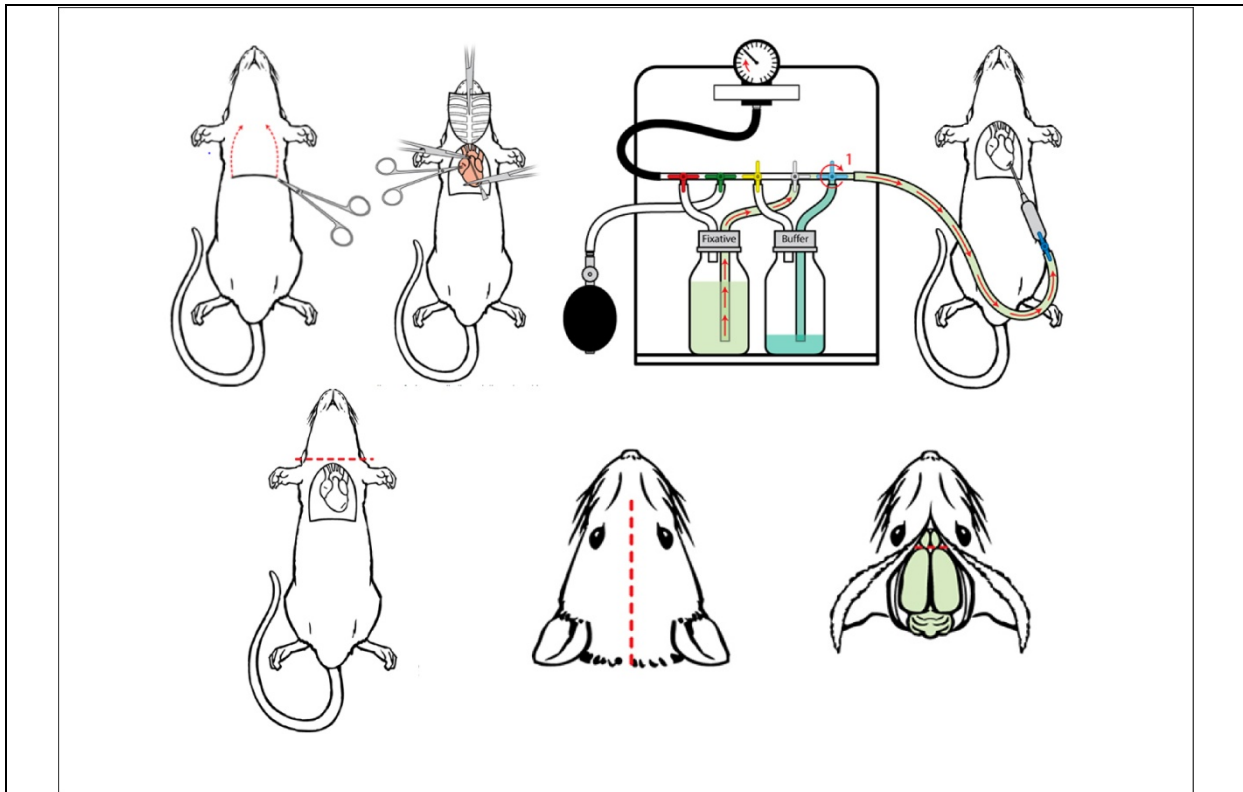


Figura 24: Resumen de los pasos seguidos durante el proceso de perfusión. La parrilla intercostal se levanta y el corazón queda expuesto. La aguja hipodérmica se introduce en el ventrículo izquierdo y se lava inicialmente el sistema vascular con solución salina. Una vez fijados los tejidos a partir de la perfusión de PFA al 4 %, se decapita al animal, se retira la tapa del cráneo con cuidado y se extrae el cerebro. (Imágenes tomadas de Gage y cols., 2012).

Al final de todo experimento, los animales fueron sacrificados mediante sobredosis de pentobarbital sódico administrado por vía intraperitoneal (50 mg/Kg; Dolethal, Vetoquinol, Madrid, España). La areflexia dio paso a la apertura de la cavidad abdominal, cortando el diafragma y la parrilla costal, dejando expuesto el corazón (Figura 24; Gage y cols., 2012). Se retiró el pericardio y se introdujo en el ventrículo izquierdo una aguja hipodérmica con borde romo acoplada a una bomba peristáltica de flujo graduable (MasterFlex, Cole-Parmer, Vernon Hills, Illinois, Estados Unidos). La perfusión intracardiaca inicialmente se llevó a cabo con suero salino hasta limpiar todo el árbol vascular, realizando un pequeño corte en la aurícula derecha. Acto seguido, se perfundió con una solución de Paraformaldehído (PFA 4 %, PB 0.1 M, pH 7.4, 500 ml) y finalmente se decapitó al animal una vez fijados los tejidos para retirar

la tapa del cráneo con la ayuda de una gubia y extraer el encéfalo. Éste reposó en el mismo medio al menos 24 horas antes de su inmersión en una solución de sacarosa para su crioprotección (30%, PB 0.1 M, 4° C, 100 ml).

5. Procesamiento histológico mediante la tinción de Nissl

El grupo auxocromo que contiene la anilina del violeta de cresilo, presenta una alta afinidad por estructuras ácidas como las que se presentan en el Retículo Endoplasmático rugoso (gránulos de Nissl), polirribosomas citoplasmáticos y ARNr/ARNm en proceso de traducción, revelando la citoarquitectura del tejido (Nissl, 1913; en Montuenga y cols., 2014).

Los cerebros crioprotectados fueron sometidos a procesamiento histológico para asegurar una correcta localización de los electrodos de registro y estimulación y poder visualizar las capas corticales y mesencefálicas, así como los límites entre núcleos talámicos y extratálámicos. Se obtuvieron secciones del tejido cerebral a partir de cortes de 50 µm en el plano coronal por medio de un micrótopo de congelación (Leica SM2400; Leica Microsystems AG, Wetzlar, Alemania) y se montaron en orden antero-posterior en PB 0.1 M diluido sobre portaobjetos previamente gelatinizados (Menzel-Glaser, Menzel GmbH, Brunswick, Alemania), dejándose secar durante 24 horas.

Posteriormente, las secciones coronales reposaron en etanol (70%, 12 horas) y se lavaron con H₂O destilada antes de sumergirse en violeta de cresilo en agitación (2%, 5 minutos, 45° C). Las secciones teñidas se lavaron dos veces en H₂O destilada para eliminar el exceso de violeta y a continuación se deshidrataron en concentraciones crecientes de etanol (70 - 90%, 30 segundos ambas), cloroformo (100%, 10 minutos) y de nuevo etanol (96%, 30 segundos). Seguidamente, se introdujeron en diferenciador (ácido acético 2% y etanol 96%) hasta distinguir correctamente las sustancias gris y blanca y se lavaron una vez más con etanol (100%, 1 minuto). Por último, se desengrasaron los cortes al ser sumergidos durante un total de 60 minutos en cristalizadores con xileno (Panreac, Barcelona, España) para cubrirlos finalmente con cubreobjetos impregnados de *DePex* (Serva Electrophoresis GmbH, Heidelberg, Alemania).

6. Análisis de los registros electrofisiológicos

6.1. Potenciales Evocados

Tanto los estímulos mecánicos sobre las vibrisas como los eléctricos evocan potenciales a lo largo de toda la vía neuronal, a partir de los cuales podemos registrar dos tipos de eventos neurales: potenciales de acción y potenciales sinápticos (Dawson, 1947). La transformación y alcance del potencial depende de la organización dendrítica y dirección de los axones (si es radial, el potencial se registrará

únicamente de manera local, pero si están orientados en la misma dirección, darán lugar a un potencial de campo de largo alcance; Ciges y cols., 1992). La actividad de campo que registramos en la Corteza de Barriles fue el resultado de la suma de potenciales de cientos de neuronas putativamente piramidales que generan un dipolo dada su orientación espacial.

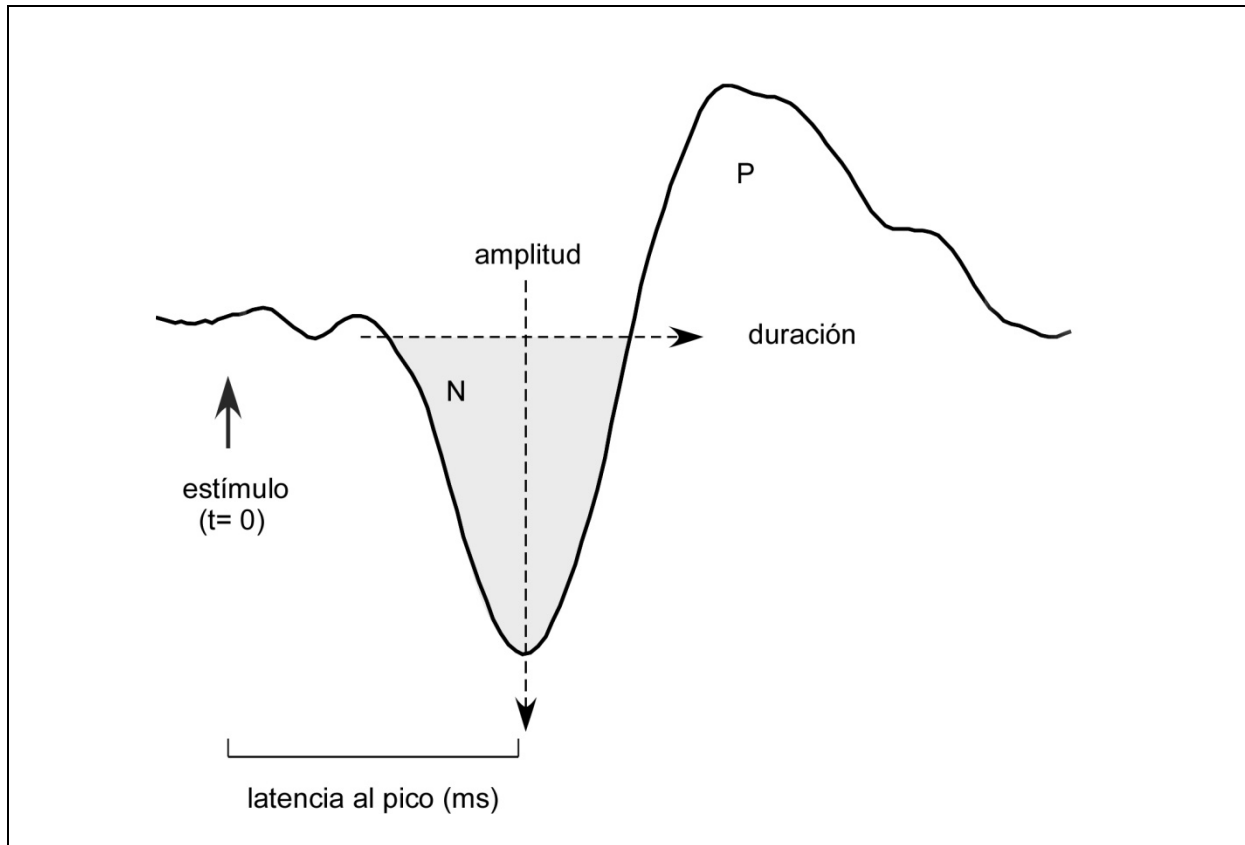


Figura 25: Parámetros de interés calculados a partir de un potencial evocado somatosensorial. *N* corresponde al primer componente negativo, que es el que utilizamos para las comparaciones a lo largo del tiempo y las condiciones experimentales, seguido de un componente positivo, *P*.

La amplitud de los potenciales evocados es tan pequeña que se requiere una repetición mínima de los eventos puntuales (n) para poder promediar adecuadamente la respuesta. Esta aproximación permite atenuar la actividad de fondo e insta a permanecer a toda aquella onda ligada en fase con el estímulo, mejorando la relación señal-ruido (Iriarte y Artieda, 2012), donde $\frac{\text{señal final}}{\text{ruido final}} = \frac{\text{señal inicial}}{\text{ruido inicial}} * \sqrt{n}$. En esta tesis doctoral se analizarán potenciales evocados transitorios por aplicación de estímulos de breve duración a una frecuencia lo suficientemente lenta como para que el potencial pueda comenzar y finalizar sin que se superpongan las respuestas evocadas de estímulos posteriores. La interferencia electromagnética de la red eléctrica fue controlada bien al comprender una baja impedancia entre piel y electrodo (1 - 5 K Ω), bien aplicando *off-line* un filtro paso-bajo digital (< 50 Hz). El componente de la onda a analizar será de latencia media (15 – 100 ms), a partir del cual calcularemos esencialmente el área bajo la curva entre el comienzo del primer componente negativo y valores con el mismo voltaje con pendiente positiva a latencias

relativas. Además, obtendremos la latencia al pico (*peak-amplitude latency*) a partir del punto temporal de mayor amplitud del componente con respecto al comienzo del estímulo (Figura 25). Las diferencias en magnitud de respuesta se calcularon como porcentaje de variación frente al período Control (100%).

6.2. Actividad unitaria

Estos registros se consideraron adecuados para su procesamiento cuando la fluctuación de la amplitud de la espiga fuese menor que el $\pm 10\%$ de la respuesta inicial a lo largo del experimento control y además triplicase, como mínimo, la amplitud perteneciente a la actividad de fondo, otorgando estabilidad. Dependiendo de la resistencia del electrodo y la calidad del registro, pudimos segmentar la señal hasta en tres patrones de disparo con la ayuda de umbrales de voltaje para su posterior almacenaje y análisis, representando cada uno de ellos a una neurona adyacente al microelectrodo. La ocurrencia de estas espigas a lo largo del registro fue transformada en procesos puntuales (valores de 1 o 0) y almacenada en canales virtuales mediante el software *Spike-2*, con una resolución temporal mínima de 1 ms o *bin* (Figura 26 A).

El análisis de estos patrones de disparo se llevó a cabo mediante el cálculo de varios parámetros en el histograma peri-estímulo generado (*PSTH*), donde el eje de las X representaba el tiempo (resolución de 1 *bin* por barra gráfica, Perkel y cols., 1967) y el eje de las Y representaba la cantidad de espigas. Este *PSTH* mostró la superposición de espigas en torno a un estímulo (rango entre -10 ms y 50 ms con respecto a la ocurrencia del evento) sensorial o eléctrico, transformado igualmente a proceso puntual y repetido *n* veces a lo largo del registro. La frecuencia de disparo para cada neurona aislada se calculó dividiendo la cantidad de espigas obtenidas (entre el inicio de la respuesta evocada hasta el final de la misma, dentro del límite de 50 ms tras el estímulo) por el número de veces que el evento puntual toma lugar.

La latencia inicial u *onset* (tiempo que transcurre entre la ocurrencia del estímulo y el inicio de la respuesta evocada, establecida como al menos el triple de espigas con respecto a la actividad espontánea), la latencia al pico (*bin* donde se acumula la mayor cantidad de espigas dentro de la respuesta evocada) y la latencia final u *offset* (*bin* donde las espigas registradas dejan de pertenecer a la respuesta evocada, reflejando de nuevo la actividad espontánea) fueron calculadas mediante el *PSTH*. Por último, la duración de las respuestas unitarias fue obtenida a partir de la diferencia temporal entre la latencia final y la latencia inicial (Figura 26 B).

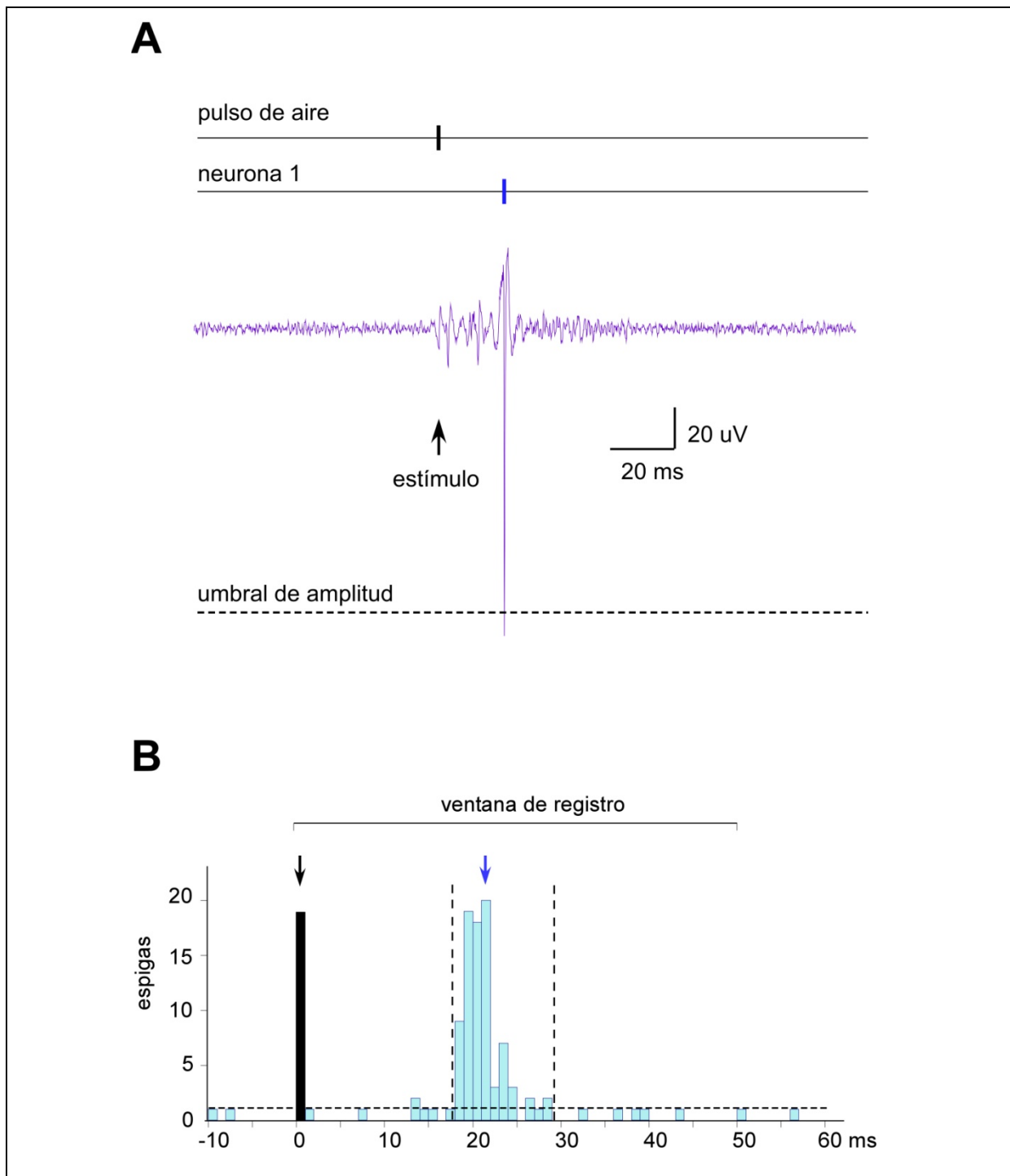


Figura 26: Parámetros de interés calculados a partir de la respuesta unitaria al estímulo táctil. **A:** selección de un patrón de disparo unitario por medio de un umbral de amplitud; el estímulo y la espiga generada se almacenan como procesos puntuales en sus canales correspondientes. **B:** *PSTH* correspondiente al promedio de espigas en el canal *neurona 1*. La flecha negra representa el inicio del estímulo y la flecha azul indica la latencia al pico de la respuesta unitaria; así mismo, las líneas discontinuas verticales indican las latencias inicial y final, de donde se puede extraer la duración. Por último, la línea discontinua horizontal es el umbral que deja bajo sí la actividad considerada como espontánea o de fondo.

6.3. Análisis estadístico

Los datos fueron analizados principalmente a partir del software *GraphPad Prism* (7ª versión; San Diego, California, Estados Unidos) y *R* (RStudio; Boston, Massachusetts, Estados Unidos) para los modelos de ANOVA mixtos con un diseño experimental superior a 2x2xK.

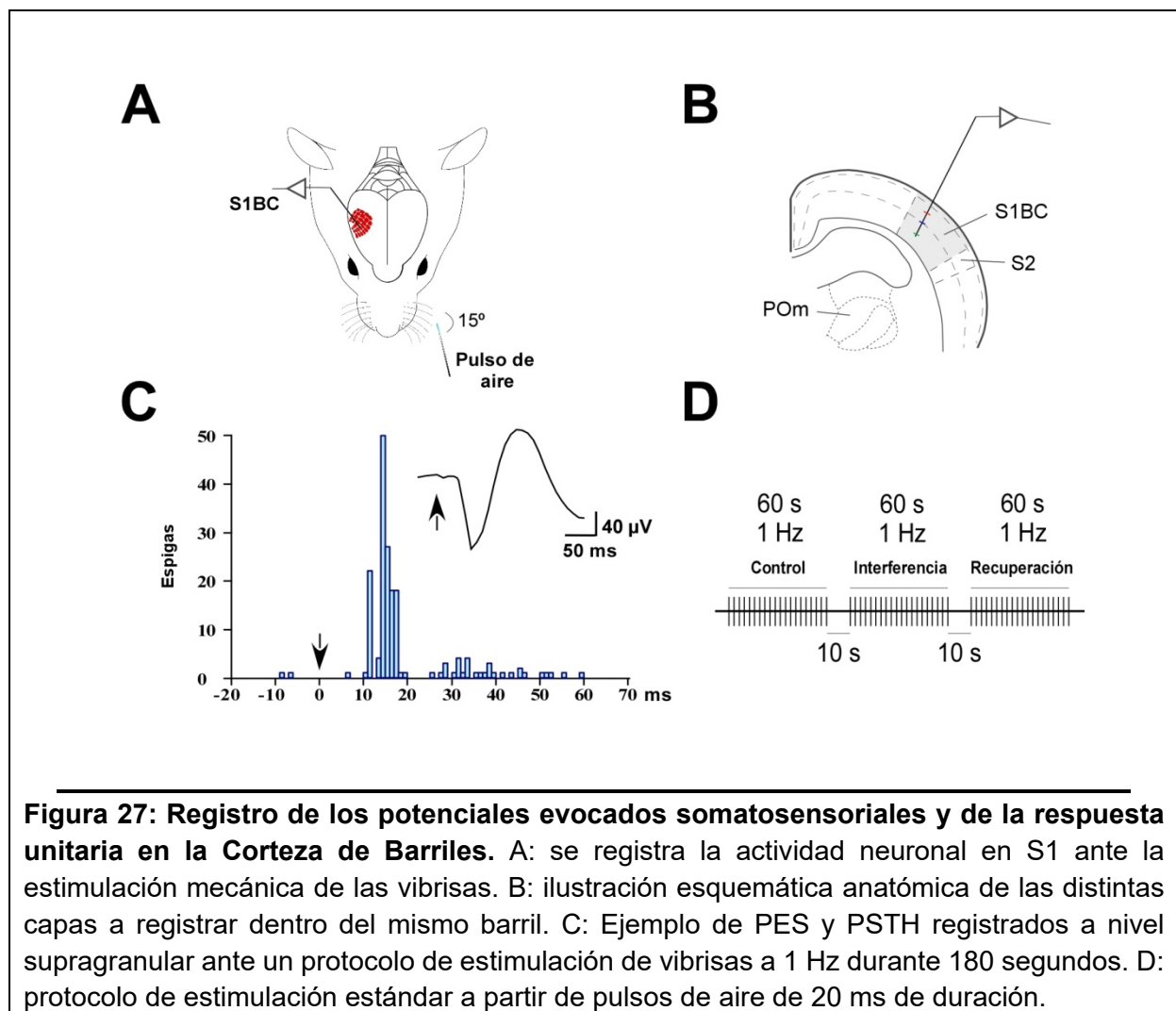
La bondad de ajuste para la distribución normal de los datos se puso a prueba mediante el *test de Shapiro-Wilk* para muestras pequeñas y el *test de Kolmogorov-Smirnov* para muestras grandes ($n > 50$). Así mismo, los coeficientes de curtosis y asimetría se tuvieron en cuenta para la asunción de la normalidad. Se comprobó a su vez la igualdad de varianzas para homocedasticidad (mediante el *test de Levene*) y esfericidad (mediante el *test de Mauchly*) cuando procediese. Con una variable categórica de dos niveles, la comparación de medias se llevó a cabo mediante *T de Student para muestras independientes* o *U de Mann-Whitney*, dependiendo del cumplimiento de distribución normal.

En cuanto a las comparaciones múltiples, se emplearon análisis de la varianza – ANOVA- de un factor con medidas repetidas, ANOVA de dos factores independientes y ANOVA mixto (medidas repetidas en uno de los factores, generalmente el tiempo), seguidos de las pruebas post-hoc Tukey y Bonferroni. En caso de no cumplirse el supuesto de normalidad, las comparaciones múltiples se llevaron a cabo mediante el *test de Friedman* y el *test de Wilcoxon por pares relacionados*. Tanto las puntuaciones directas como las relativas se presentaron como la media \pm el error estándar de la media y se consideraron significativas aquellas comparaciones donde el estadístico presentó un nivel de significación asociado, *P*, menor que 0.05 (*), 0.01 (**), 0.001 (***) o 0.0001 (****).

RESULTADOS

1. Modulación prefrontal sobre los efectos de interferencia sensorial a distintos niveles de la Corteza de Barriles

Con el propósito de determinar en la Corteza de Barriles si la respuesta evocada por la deflexión de una única vibrisa mistacial a partir de un chorro de aire (Figura 27A) puede verse modificada tanto por otro estímulo de la misma modalidad sensorial (táctil) como de una modalidad sensorial diferente y casi ubicua como es la auditiva, se procedió inicialmente a determinar las características de los potenciales de campo (LFPs) y de la actividad unitaria de aquellas neuronas constituyentes de las capas Supragranular (200 – 600 μm), Granular (700 - 900 μm) e Infragranular (900 – 1200 μm de profundidad) dentro del mismo barril (Figura 27B).



En este trabajo se incluyen resultados a nivel poblacional mediante el estudio de los potenciales evocados somatosensoriales (PES) y a nivel de registro unitario en diferentes capas corticales. Por sus características de descarga espontánea (menor de 1.5 espigas/s) y por su respuesta a un número reducido de vibrisas, estas células registradas son putativamente neuronas piramidales (Manns y cols., 2004; Melzer y cols., 2006; de Kock y cols., 2007; de Kock y Sakmann, 2008; Chakrabarti y Alloway, 2009; Wright y Fox, 2010). Aquellas consideradas interneuronas por su alta tasa de disparo espontáneo fueron descartadas. En nuestra población seleccionada, la tasa de disparo promedio fue de 1.08 ± 0.1 , 1.23 ± 0.11 y 1.12 ± 0.1 espigas/s en las capas supragranular, granular e infragranular ($n = 25$ por cada capa; Tabla 1), respectivamente. Por su parte, los potenciales evocados somatosensoriales (PES) registrados consistieron en una onda con un primer componente negativo, que se empleó para calcular los parámetros de latencia al pico y área bajo la curva para cada capa cortical, seguido de un segundo componente positivo (Figura 27C).

1.1 Registro de la respuesta cortical por capas

1.1.1. Potenciales Evocados Somatosensoriales

Inicialmente determinamos si los PES eran estables ante una deflexión contralateral de la vibrisa mistacial a 1 Hz de frecuencia a lo largo de tres períodos de tiempo de 60 segundos de duración cada uno y separados entre sí por 10 segundos sin estimulación alguna para evitar fenómenos de adaptación. Estos tres minutos de estimulación fueron denominados “Control”, “Interferencia” y “Recuperación” por coherencia con el diseño experimental y las variaciones posteriores en el protocolo (Figura 27 D), a pesar de que en este primer caso no se aplicase ningún protocolo de interferencia (denominado “Interferencia Control”) y por tanto no hubiese recuperación de la respuesta evocada per sé.

Como se puede observar en la Figura 28 A y la Tabla 1, el área de los potenciales evocados registrados se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2, 704} = 2.917$; $P = 0.0548$), por lo que se agruparon en torno a un valor promedio (Supragranular $43.1 \pm 1.6 \mu\text{V}$; Granular $35.1 \pm 1.5 \mu\text{V}$; Infragranular $37.3 \pm 1.8 \mu\text{V}$). Así mismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las capas corticales ($F_{2, 352} = 2.097$; $P = 0.1243$). Este hecho se vio reforzado por una ausencia de interacción entre el momento temporal y la capa registrada ($F_{4, 704} = 0.9809$; $P = 0.4172$).

De igual modo, la latencia al pico (*peak-amplitude latency*) de los PES se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2, 96} = 0.1298$; $P = 0.8785$) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas capas registradas ($F_{2, 48} = 0.6489$; $P = 0.5272$) ni interacción entre ambos factores ($F_{4, 96} = 0.8441$; $P = 0.5006$), por lo cual fueron agrupadas en torno a un valor concreto (Supragranular 39.5 ± 1.5 ms; Granular 38.6 ± 1.3 ms; Infragranular 42.6 ± 2.9 ms; Figura 28 B, Tabla 1).

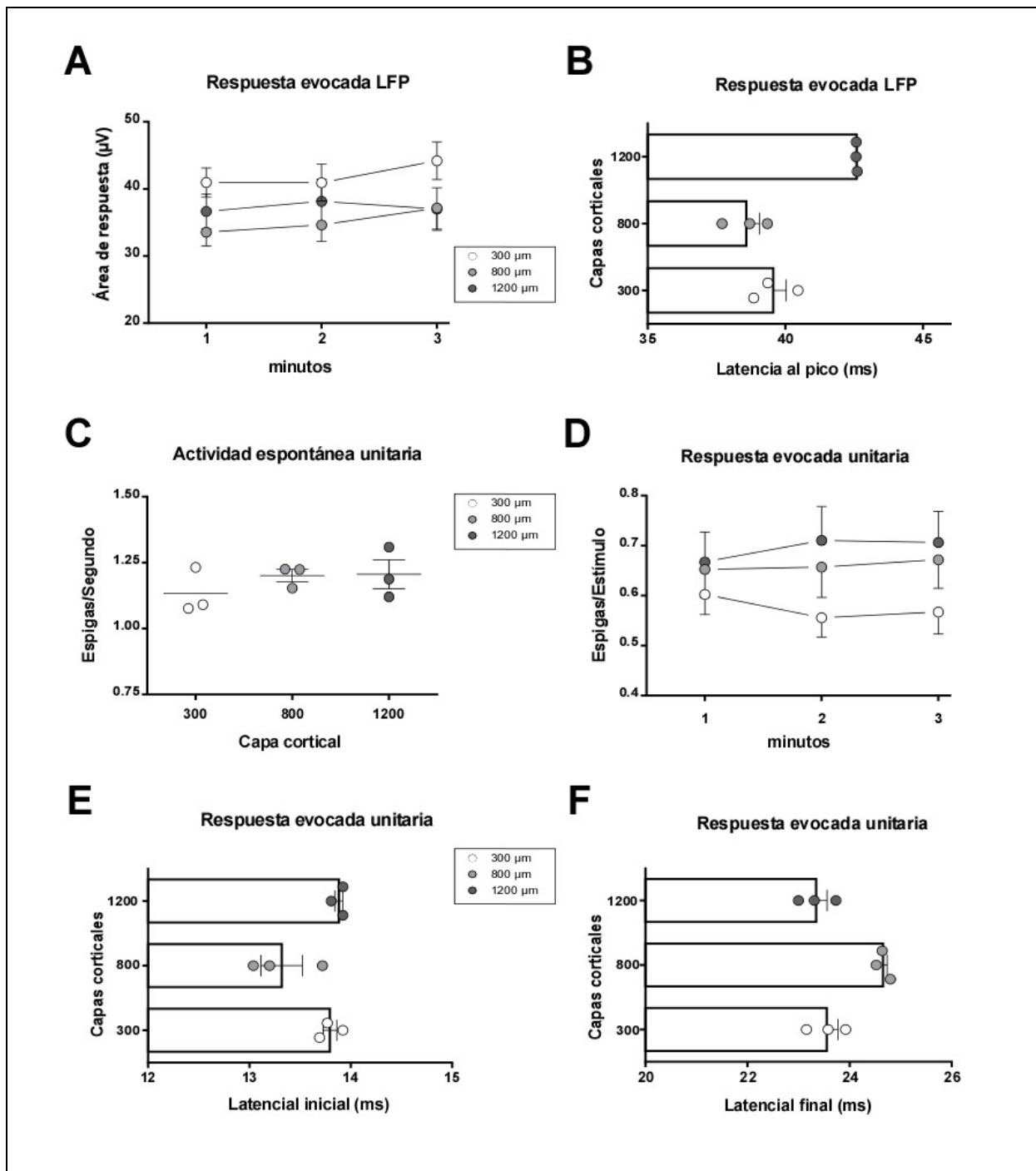


Figura 28: Estabilidad de los parámetros amplitud, latencia y respuesta neuronal a lo largo del tiempo para las tres capas corticales de registro. A: el Área bajo la curva calculada a partir de los potenciales evocados somestésicos se mantiene estable a lo largo del tiempo para cada una de las profundidades corticales. B: la latencia al pico (*peak-amplitude latency*) de los mismos potenciales. C: Actividad espontánea y D: respuesta evocada a nivel unitario de las neuronas putativamente piramidales. E: Latencia inicial y F: latencia final de las respuestas evocadas a nivel unitario. Nótese que, en B, C, E y F, los círculos para cada capa corresponden a la respuesta evocada registrada en ventanas temporales consecutivas de un minuto.

1.1.2. Actividad unitaria

Como se indicó anteriormente, las neuronas seleccionadas en este estudio presentaron una baja tasa de descarga y un campo receptivo de hasta 2 vibrisas adyacentes. La actividad espontánea (espigas/segundo) de este tipo de células se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2, 142} = 0.2249$; $P = 0.7989$) y fue similar entre las distintas capas corticales ($F_{2, 71} = 0.0738$; $P = 0.9289$; Figura 28 C, Tabla 1). Este hecho se vio a sí mismo reforzado por la ausencia de interacción entre los factores tiempo y capa cortical ($F_{4, 142} = 0.2028$; $P = 0.9365$).

Del mismo modo, la respuesta evocada registrada (espigas/estímulo) se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2, 468} = 0.2175$; $P = 0.8046$) y no se observaron fenómenos de adaptación de respuesta, como se esperaría de una estimulación a baja frecuencia (<5 Hz; Martín-Cortecero y Nuñez, 2014). Tampoco se encontraron grandes diferencias entre las distintas capas corticales ($F_{2, 234} = 1.4996$; $P = 0.2262$), por lo que se agruparon en torno a valores promedio (Supragranular 0.58 ± 0.04 espigas/estímulo; Granular 0.66 ± 0.06 espigas/estímulo; Infragranular 0.69 ± 0.06 espigas/estímulo).

Por último, para cada una de las respuestas evocadas registradas se calcularon los parámetros de latencia inicial y latencia final de la respuesta, mostrando cierta invariabilidad a lo largo del tiempo (Latencia inicial $F_{2, 148} = 1.808$; $P = 0.1675$; $F_{2, 148} = 0.4455$; Latencia final $P = 0.6414$) o entre capas corticales (Latencia inicial $F_{2, 74} = 0.3609$; $P = 0.6983$; $F_{2, 74} = 0.6627$; Latencia final $P = 0.5185$), por lo que se procedió a agrupar los valores de la siguiente forma. La latencia inicial media de la respuesta supragranular fue de 13.79 ± 0.31 ms, mientras que la latencia inicial de las respuestas granular e infragranular fue de 13.32 ± 0.38 ms y 13.88 ± 0.2 ms, respectivamente. Por su parte, la latencia final media de las respuestas supragranulares, granulares e infragranulares fue de 23.6 ± 0.5 ms, 24.7 ± 0.6 y 23.4 ± 0.5 ms, respectivamente.

1.2 Interferencia sensorial

Tras cerciorarnos de que la respuesta evocada, tanto a nivel unitario como de PES, se mantuvo estable a lo largo del tiempo, las neuronas registradas en cada capa fueron sometidas a tres tipos de protocolos de interferencia sensorial y a un protocolo control como referencia, donde no se produjo interferencia alguna. Estos consistieron en una estimulación táctil de la vibrisa contralateral (hemisferio opuesto) a 1 Hz, una estimulación táctil de una vibrisa adyacente a la principal dentro de su mismo campo receptivo a 4 Hz y una estimulación auditiva binaural con un ruido blanco continuo (20 Hz – 20 kHz) a 60 dB denominándose: Interferencia Contralateral, Interferencia Ipsilateral e Interferencia Auditiva, respectivamente (Figura 29). El motivo por el cual la Interferencia Ipsilateral se llevó a cabo con una frecuencia mayor fue para evitar la adición de las dos respuestas sincronizadas a una misma frecuencia de estimulación. Para poder estudiar el efecto de interacción con mayor detalle, se muestran a continuación los resultados en cada una de las capas.

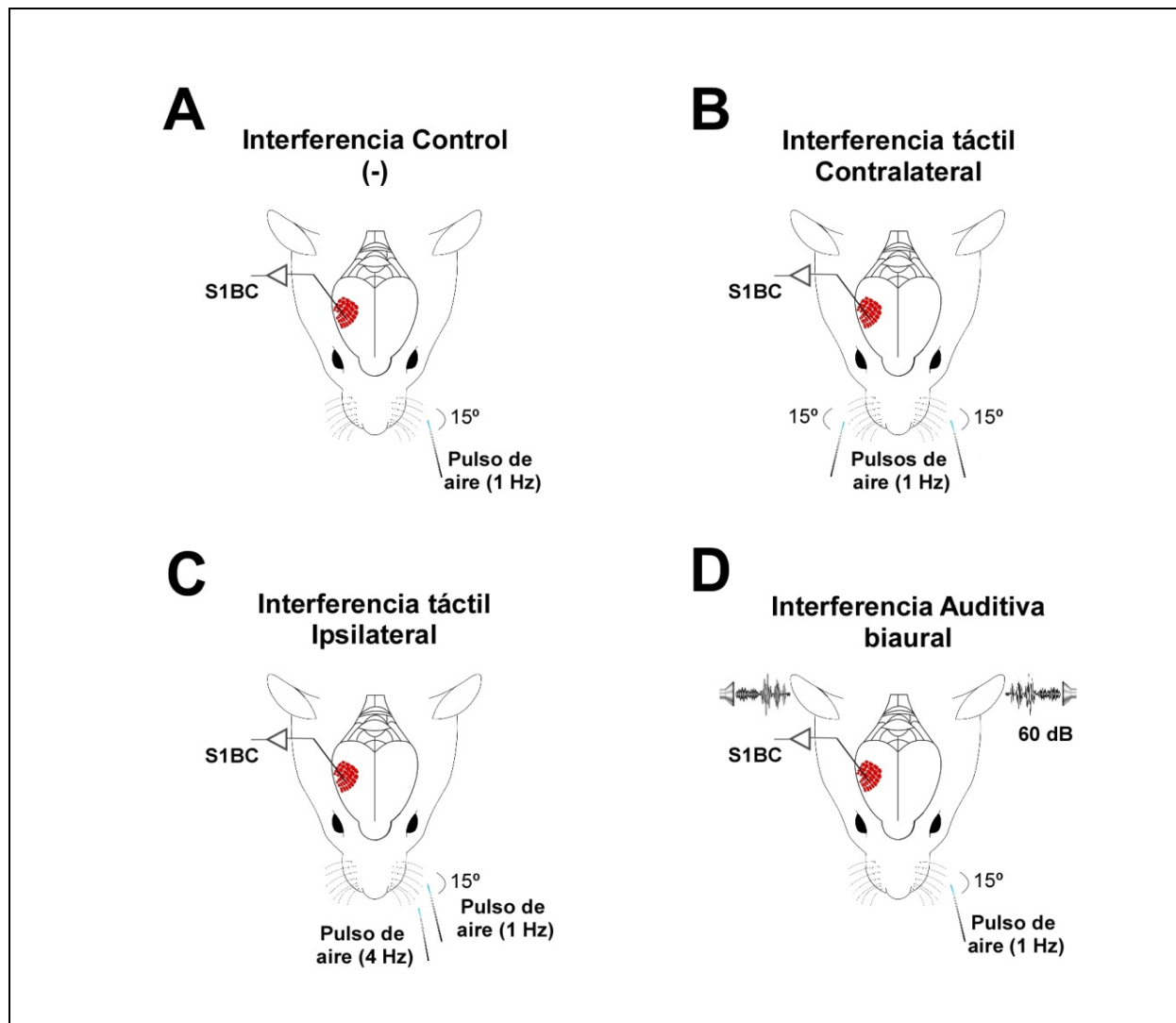
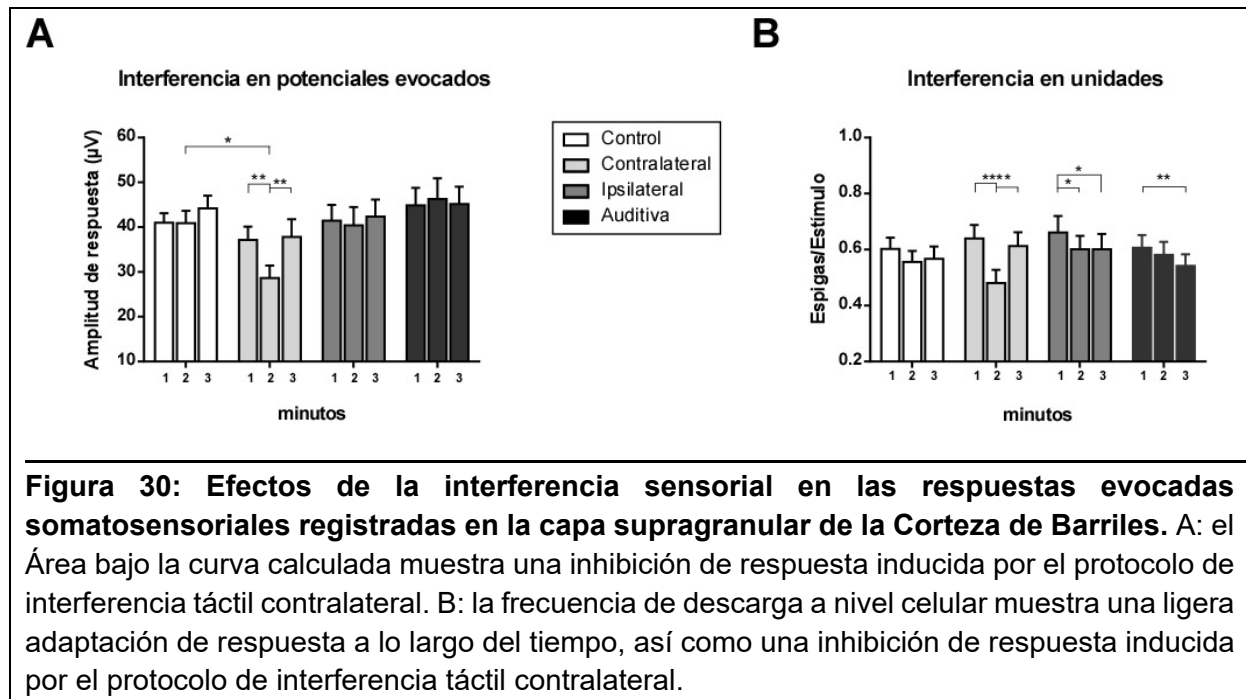


Figura 29: Ilustración de los distintos protocolos de interferencia sensorial aplicados. **A:** protocolo control como referencia donde únicamente se estimula la vibrisa principal. **B:** estimulación simultánea de la vibrisa análoga en el hemisferio opuesto a la misma frecuencia. **C:** estimulación de una vibrisa adyacente a la principal a mayor frecuencia. **D:** estimulación auditiva continua a partir de ruido blanco.

1.2.1. Interferencia sensorial en la capa supragranular

A nivel supragranular, la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 40.96 μV , 37.15 μV , 41.45 μV y 44.85 μV de amplitud para los distintos protocolos de interferencia, como se puede observar en la Tabla 2. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6, 628} = 2.248$; $P = 0.0373$), la amplitud de la respuesta evocada se vio inhibida ante la estimulación de la vibrisa homóloga contralateral ($84.5 \pm 3.6 \%$; $P = 0.0015$) al compararse los períodos de Interferencia y Control. Sin embargo, no se hallaron variaciones estadísticamente significativas en la amplitud de la respuesta evocada ante la condición control ($98.7 \pm 3.1 \%$; $P = 0.9996$), la interferencia táctil ipsilateral ($100.9 \pm 3.3 \%$; $P = 0.9182$) o la interferencia auditiva ($103.2 \pm 3 \%$; $P = 0.8605$) al comparar los mismos períodos (Figura 30 A). Durante el

período de Recuperación, la respuesta evocada retornó o se mantuvo en niveles basales en todos los casos (Interferencia control $109.9 \pm 4.7 \%$, $P = 0.112$; Interferencia táctil contralateral $108.8 \pm 6.7 \%$, $P = 0.9612$; Interferencia táctil ipsilateral $107.1 \pm 3.6 \%$, $P = 0.9363$; Interferencia auditiva $104.2 \pm 2.5 \%$, $P = 0.9926$).

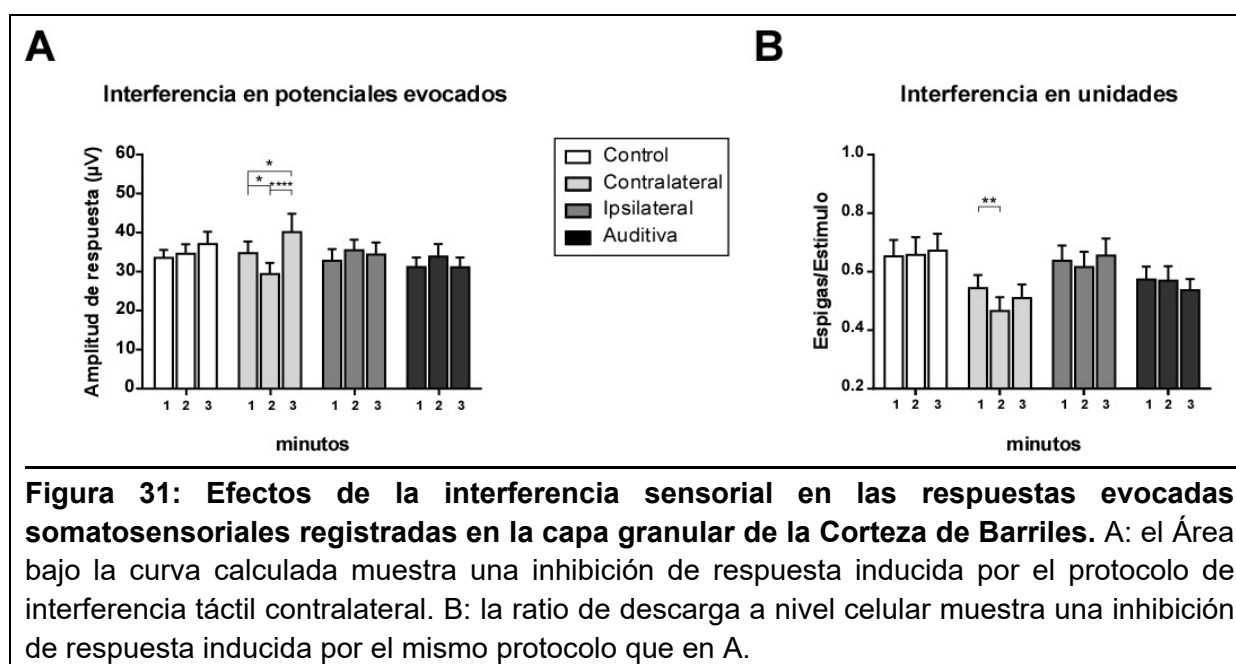


A nivel unitario la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 0.6 espigas/estímulo. 0.64 espigas/estímulo. 0.66 espigas/estímulo y 0.61 espigas/estímulo, como se puede observar en la Tabla 2. El análisis de los efectos principales mostró una ligera adaptación de respuesta general a lo largo del tiempo (Período de Interferencia $88.8 \pm 0.01 \%$, $P < 0.0001$; Período de Recuperación $92.4 \pm 0.01 \%$, $P < 0.0001$), que no dependía del protocolo de interferencia aplicado ($P = 0.8617$). Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6\ 734} = 6.735$; $P < 0.0001$), la respuesta evocada principal se vio reducida significativamente ante la estimulación de la vibrisa contralateral homóloga ($75 \pm 3.3 \%$; $P < 0.0001$) al compararse los períodos de Interferencia y Control (Figura 30 B). Durante el período de Recuperación, la respuesta evocada se mantuvo en niveles basales tanto en condiciones control ($95 \pm 4.3 \%$; $P = 0.2131$) como tras la interferencia táctil contralateral ($95.3 \pm 3.3 \%$; $P = 0.4225$). Sin embargo, dicha respuesta continuó adaptada tras la interferencia táctil ipsilateral ($90.9 \pm 4.4 \%$; $P = 0.024$), y auditiva ($88.5 \pm 3.4 \%$; $P = 0.0049$).

1.2.2. Interferencia sensorial en la capa granular

A nivel granular, la estimulación de la vibrisa evocó unas respuestas controles de $33.56 \mu\text{V}$, $34.78 \mu\text{V}$, $32.84 \mu\text{V}$ y $31.21 \mu\text{V}$ de amplitud, como se puede observar en la Tabla 3. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6\ 568} = 3.428$; $P = 0.0025$), la amplitud de la respuesta evocada se vio reducida ante la estimulación de la vibrisa homóloga contralateral ($84.7 \pm 4.1 \%$; $P = 0.0325$) al compararse los períodos de

Control e Interferencia para posteriormente sufrir un efecto desinhibitorio (110.7 ± 6.5 %; $P = 0.0292$). Sin embargo, no se hallaron variaciones significativas en la amplitud de respuesta en controles (97.1 ± 3.5 %; $P = 0.6395$) ni durante las interferencias táctil ipsilateral (108.2 ± 3.7 %; $P = 0.2877$) o auditiva (108.7 ± 4.3 %; $P = 0.1714$) al comparar los mismos períodos (Figura 31 A). Durante el período de Recuperación, la respuesta evocada retornó o se mantuvo en niveles basales tanto en condiciones control (101.8 ± 5.1 %; $P = 0.328$) como tras la interferencia táctil ipsilateral (110.9 ± 3 %; $P = 0.6575$) y auditiva (101.9 ± 4 %; $P = 0.9998$).



A nivel unitario, la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas controles de 0.65 espigas/estímulo, 0.54 espigas/estímulo, 0.64 espigas/estímulo y 0.57 espigas/estímulo, como se puede observar en la Tabla 3. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6, 642} = 2.403$; $P = 0.0264$), la respuesta evocada se vio reducida ante la estimulación de la vibrisa homóloga contralateral (87.1 ± 4 %; $P = 0.0028$) al compararse los períodos de Interferencia y Control. Sin embargo, no se hallaron variaciones estadísticamente significativas en dicha respuesta en condiciones control (101.6 ± 4.3 %; $P = 0.9777$) ni durante las interferencias táctil ipsilateral (96.9 ± 4.1 %; $P = 0.569$) o auditiva (100 ± 3.9 %; $P = 0.9801$) al comparar los mismos períodos (Figura 31 B). Durante el período de Recuperación, la respuesta evocada retornó o se mantuvo en niveles basales para cada uno de los protocolos de interferencia (Control 103.1 ± 5.5 %, $P = 0.6798$; Táctil contralateral 94.5 ± 4 %, $P = 0.3247$; Táctil ipsilateral 103.2 ± 4.3 %, $P = 0.663$; Auditiva 94.8 ± 2.9 %, $P = 0.1953$).

1.2.3. Interferencia sensorial en la capa infragranular

A nivel infragranular, la estimulación de la vibrisa evocó unas respuestas control de 36.66 μV, 39.47 μV, 33.87 μV y 39.89 μV de amplitud, como se puede observar en la Tabla 4. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6, 528} = 8.844$; $P < 0.0001$), la

amplitud de la respuesta evocada se vio reducida ante la estimulación de la vibrisa homóloga contralateral (79.4 ± 5.2 %; $P < 0.0001$) al compararse los períodos de Interferencia y Control. Así mismo, la estimulación de la vibrisa ipsilateral adyacente (110.4 ± 4.2 %; $P = 0.0169$) y la interferencia auditiva (116.5 ± 6.7 ; $P < 0.0001$) generaron un aumento de la amplitud, que en el primer caso se mantuvo facilitada hasta el período de Recuperación (107.4 ± 3.6 %, $P = 0.0117$; Figura 32 A). Durante este período, la respuesta evocada retornó o se mantuvo en niveles basales tanto en condiciones control (97.4 ± 3.3 %; $P = 0.9775$) como tras la interferencia táctil contralateral (93.8 ± 4 %; $P = 0.3083$) y auditiva (91.9 ± 5 %; $P = 0.44$).

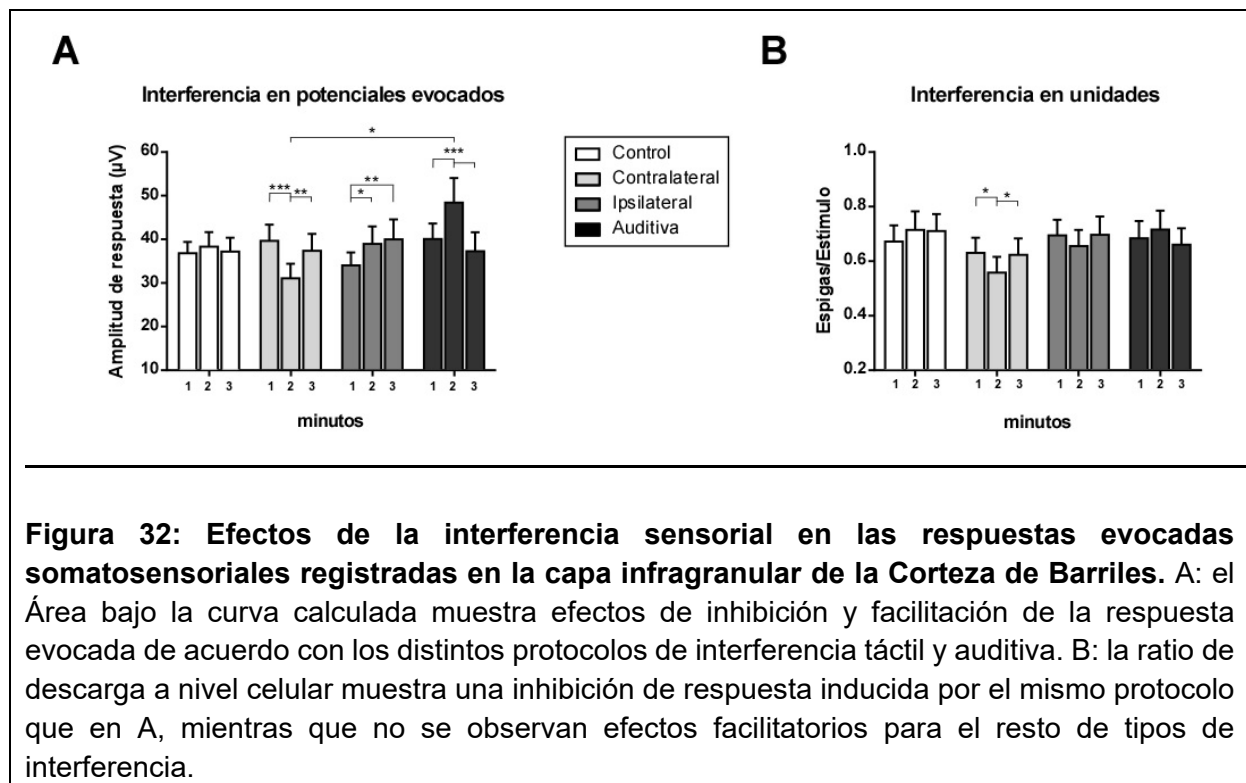


Figura 32: Efectos de la interferencia sensorial en las respuestas evocadas somatosensoriales registradas en la capa infragranular de la Corteza de Barriles. A: el Área bajo la curva calculada muestra efectos de inhibición y facilitación de la respuesta evocada de acuerdo con los distintos protocolos de interferencia táctil y auditiva. B: la ratio de descarga a nivel celular muestra una inhibición de respuesta inducida por el mismo protocolo que en A, mientras que no se observan efectos facilitatorios para el resto de tipos de interferencia.

A nivel unitario la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 0.67 espigas/estímulo, 0.63 espigas/estímulo, 0.69 espigas/estímulo y 0.68 espigas/estímulo, como se puede observar en la Tabla 4. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{6, 594} = 3.586$; $P = 0.0017$), la respuesta evocada se vio reducida ante la estimulación de la vibrisa homóloga contralateral (88.9 ± 5.1 %; $P = 0.0123$) al compararse los períodos de Interferencia y Control. A diferencia de lo encontrado a nivel poblacional, no se hallaron variaciones estadísticamente significativas ni ante la condición control (106 ± 5.4 %; $P = 0.2146$) ni ante los protocolos de interferencia táctil ipsilateral (94.2 ± 4.4 %; $P = 0.22$) o auditiva (104.4 ± 4.1 %; $P = 0.388$) al comparar los mismos períodos (Figura 32 B). Durante el período de Recuperación, la respuesta evocada retornó o se mantuvo en niveles basales para cada uno de los protocolos de interferencia (Control 106 ± 4.6 %, $P = 0.2817$; Táctil contralateral 98.4 ± 6.8 %, $P = 0.9545$; Táctil ipsilateral 100 ± 5 %, $P = 0.9963$; Auditiva 104.4 ± 4.7 %, $P = 0.5931$).

1.3 Efectos de la inhibición prefrontal sobre la respuesta somestésica sin interferencia sensorial

Los resultados anteriores muestran que el tipo de interferencia puede modificar notablemente la actividad neuronal tanto a nivel poblacional como unitario a lo largo del tiempo. Concretamente, la amplitud de respuesta supragranular sufrió una inhibición del 15.5 % en los potenciales de campo y un 25 % en aquellas unidades que se vieron afectadas por el protocolo de interferencia táctil contralateral. De igual forma, la amplitud de respuesta granular se redujo un 15.3 % en los potenciales de campo y un 12.9 % en aquellas unidades que se vieron afectadas por el mismo tipo de interferencia, así como un decremento significativo a nivel infragranular del 20.6 % en los potenciales de campo como en las unidades asociadas (11.1 %). Por último. Los protocolos de interferencia táctil ipsilateral y auditiva generaron una facilitación del 10.4 % de la respuesta evocada a nivel poblacional y del 16.5 % a nivel unitario en esta última capa.

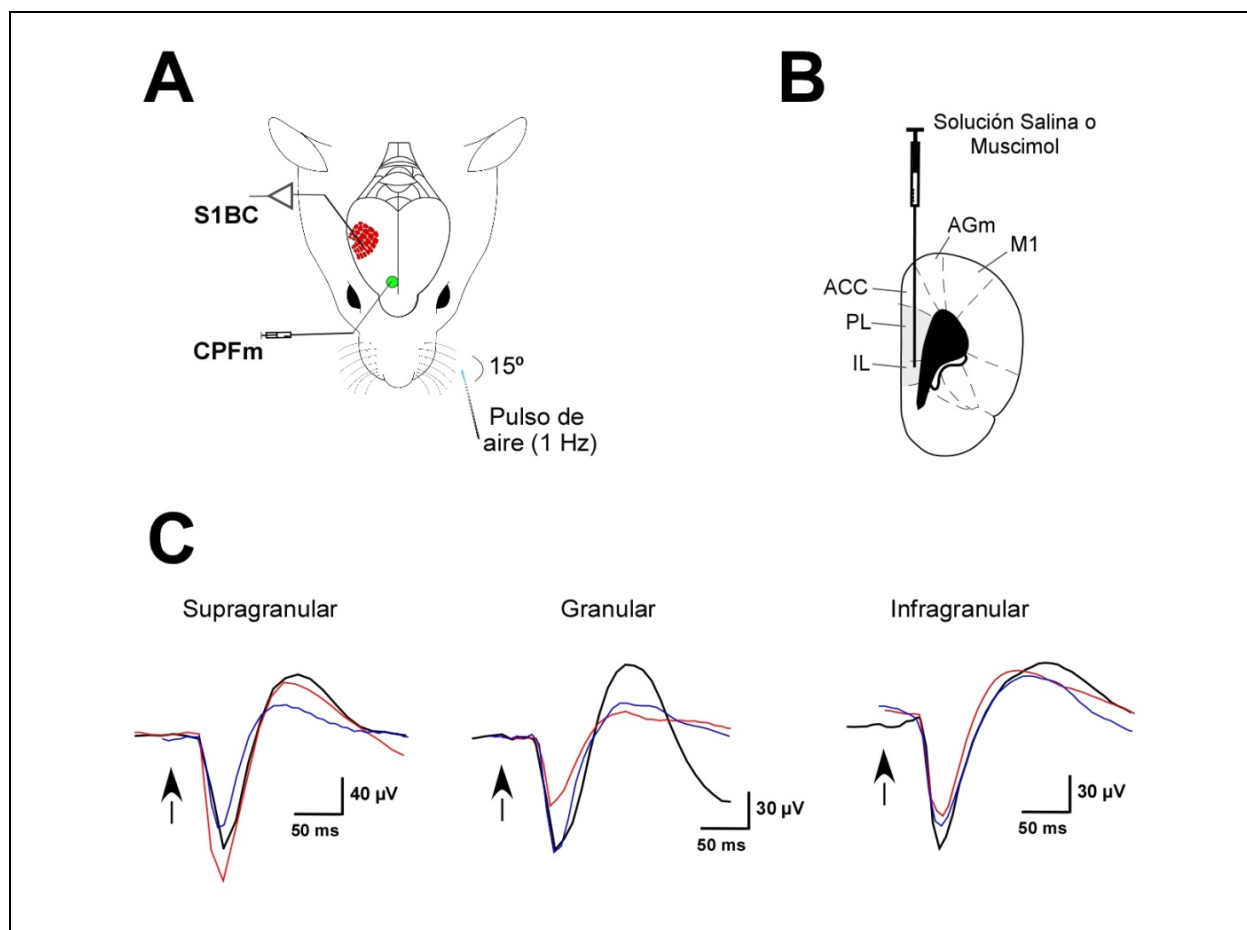


Figura 33: Registro de la respuesta evocada somatosensorial en la Corteza de Barriles tras inactivar farmacológicamente la Corteza Prefrontal medial. A: manipulación farmacológica de la CPFm mientras se registra la actividad neuronal en S1 ante la estimulación mecánica de las vibrisas. B: ilustración esquemática anatómica de las distintas regiones prefrontales en las que bien una solución salina o bien Muscimol (100 nL, 1mM) es administrada. C: Ejemplos de PES registrados en todas las capas de interés de la Corteza de Barriles ante un protocolo de estimulación de vibrisas a 1 Hz para las tres condiciones

farmacológicas (negro: salino en ambas regiones; rojo: muscimol en PL; azul: muscimol en IL).

Dado el papel que juega la Corteza Prefrontal medial en el procesamiento atencional y la modulación diferencial de flujos de naturaleza límbica y sensorio-motora en la rata, quisimos averiguar de qué modo ciertas áreas podrían contribuir a la integración de la información multimodal, como hemos observado en la sección 1.2. Para ello se administró Muscimol de forma local con el objetivo de producir una inhibición de la actividad neuronal mediante la activación de los receptores GABAérgicos (Figura 33 B). En primer lugar, pusimos a prueba si el mero hecho de inhibir selectivamente las regiones dorsal o ventral de la Corteza Prefrontal medial generaba un cambio en la respuesta a la deflexión de la vibrisa principal en la Corteza de Barriles. En el siguiente apartado, se estudiaron los efectos de dicha inhibición prefrontal sobre los procesos de interferencia sensorial aplicados previamente. La actividad neuronal incluida en este estudio se registró en ventanas temporales entre diez y cincuenta minutos posteriores a la aplicación de Muscimol.

1.3.1. Inhibición prefrontal sobre las respuestas evocadas a nivel supragranular

Como podemos apreciar en la Figura 34, donde no se llevó a cabo protocolo de interferencia alguno (Interferencia Control), el área de los potenciales evocados registrados se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2, 444} = 1.144$; $P = 0.3193$), por lo que se agrupó en torno a valores promedio (Salino $42.03 \pm 1.5 \mu\text{V}$; Muscimol CPFMd $54.37 \pm 3.9 \mu\text{V}$; Muscimol CPFMv $33.03 \pm 2.8 \mu\text{V}$). Desde un punto de vista únicamente global ($F_{4, 444} = 0.4236$; $P = 0.7917$), la amplitud de respuesta fue mayor tras administrar la droga en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial ($129.3 \pm 4 \%$) al compararla con la condición salina ($P = 0.05$) y con su homólogo ventral ($78.6 \pm 2.8 \%$; $P = 0.0092$; Tabla 5).

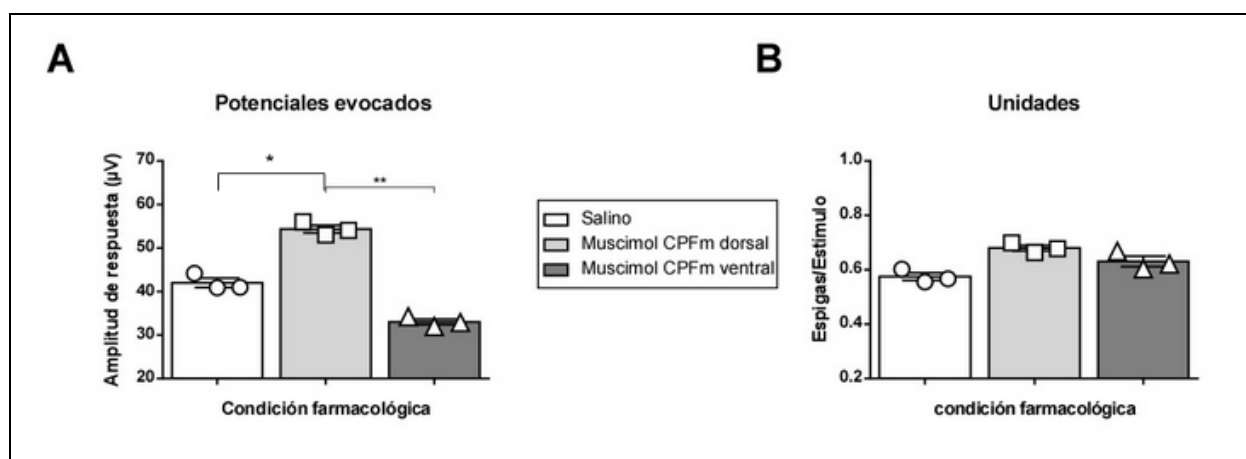


Figura 34: Efectos de la inactivación cortical en las respuestas evocadas somatosensoriales registradas en la capa supragranular de la Corteza de Barriles. A: el Área bajo la curva calculada muestra efectos de inhibición y desinhibición de la respuesta evocada dependiendo de la región prefrontal silenciada. B: la ratio de descarga a nivel celular muestra una adaptación de respuesta general que no dependía de la solución administrada

ni de la región cortical inactivada. Los círculos, cuadrados y triángulos en blanco corresponden a cada uno de los periodos temporales para las distintas condiciones farmacológicas.

A nivel unitario la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 0.6 espigas/estímulo, 0.7 espigas/estímulo y 0.67 espigas/estímulo para cada una de las condiciones farmacológicas, como se puede observar en la Tabla 5. El análisis de los efectos principales mostró una ligera adaptación de respuesta a lo largo del tiempo ($92.8 \pm 2.9\%$; $F_{2,418} = 7.427$; $P = 0.0007$), que no dependía de la región cortical ni de la solución administrada ($F_{2,209} = 1.113$, $P = 0.3304$; Figura 34 B). Este hecho se vio reforzado por una ausencia de interacción entre los factores tiempo y condición farmacológica ($F_{4,418} = 0.5099$; $P = 0.7285$)

1.3.2. Inhibición prefrontal sobre las respuestas evocadas a nivel granular

Como podemos apreciar en la Tabla 6 donde no se llevó a cabo protocolo de interferencia alguno, el área de los potenciales evocados registrados se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2,366} = 1.079$; $P = 0.3412$), por lo que se agrupó en torno a valores promedio (Salino $35.11 \pm 1.5 \mu\text{V}$; Muscimol CPFm dorsal $22.62 \pm 0.8 \mu\text{V}$; Muscimol CPFm ventral $31.25 \pm 3 \mu\text{V}$). Desde un punto de vista únicamente global ($F_{4,366} = 0.6471$; $P = 0.6293$), la amplitud de respuesta fue un $64.4 \pm 4.1\%$ menor tras administrar la droga en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial ($P = 0.0062$) con respecto a la inyección salina. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las regiones prefrontales bajo los efectos del Muscimol ($P = 0.201$) ni entre la condición salina y la inhibición ventral (89% ; $P = 0.6301$; Figura 35 A).

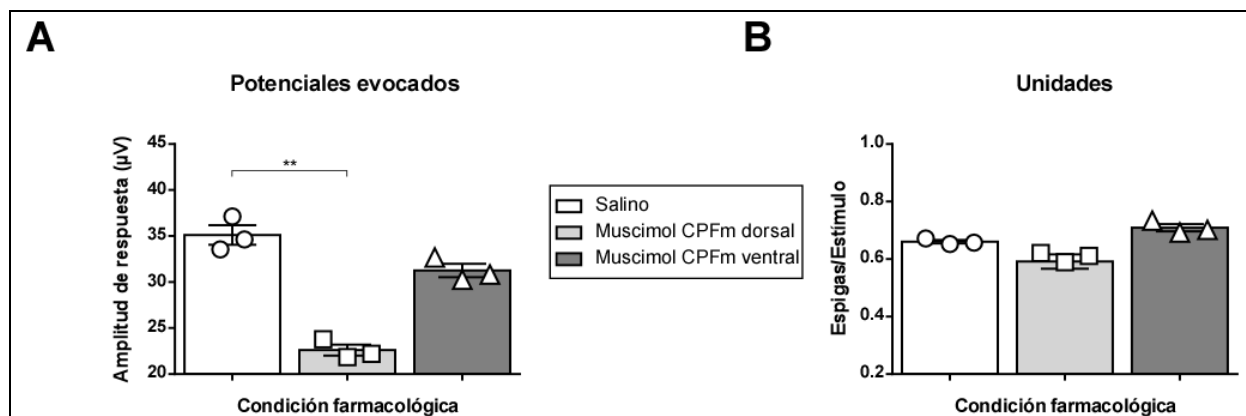


Figura 35: Efectos de la inactivación cortical en las respuestas evocadas somatosensoriales registradas en la capa granular de la Corteza de Barriles. A: el Área bajo la curva calculada muestra una reducción general de la respuesta evocada tras inactivar la región prefrontal dorsal. B: la ratio de descarga a nivel celular muestra una adaptación de respuesta general únicamente tras inactivar la misma estructura que en A. Los círculos, cuadrados y triángulos en blanco corresponden a cada uno de los periodos temporales para las distintas condiciones farmacológicas.

A nivel unitario, la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 0.65 espigas/estímulo, 0.62 espigas/estímulo y 0.73 espigas/estímulo, como se puede observar en la Tabla 6. La frecuencia de disparo se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2,412} = 1.762$; $P = 0.34$) y no se encontraron grandes diferencias entre las

condiciones farmacológicas ($F_{2\ 206} = 1.047$; $P = 0.3527$; Figura 35 B). Este hecho se vio reforzado por una ausencia de interacción entre los factores ($F_{4\ 412} = 1.661$; $P = 0.323$).

1.3.3. Inhibición prefrontal sobre las respuestas evocadas a nivel infragranular

Como podemos consultar en la Tabla 7, el área de los potenciales evocados registrados se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{2\ 320} = 2.320$; $P = 0.4788$), por lo que se agrupó en torno a valores promedio (Salino $37.27 \pm 1.8 \mu\text{V}$; Muscimol CPFMd $27.61 \pm 1.7 \mu\text{V}$; Muscimol CPFMv $30.6 \pm 1.1 \mu\text{V}$). A nivel únicamente global ($F_{4\ 320} = 0.3150$; $P = 0.8679$), la respuesta evocada sufrió una reducción tras inactivar la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial ($74.1 \pm 4.1 \%$; $P = 0.05$; Figura 36 A) al compararla con la condición salina. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al compararla con su homólogo ventral ($P = 0.8134$), ni entre éste y la condición salina ($P = 0.2612$).

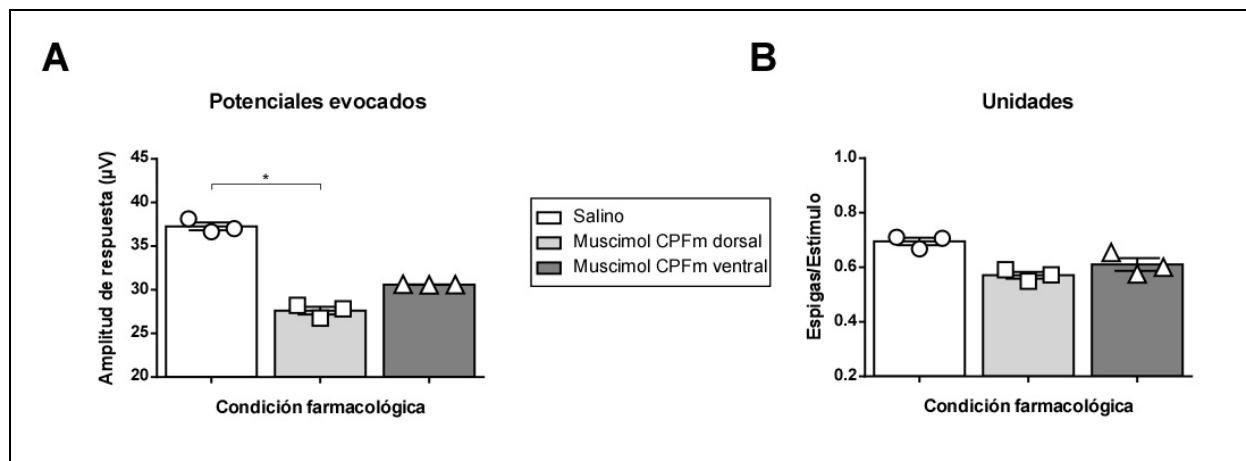


Figura 36: Efectos de la inactivación cortical en las respuestas evocadas somatosensoriales registradas en la capa infragranular de la Corteza de Barriles. A: el Área bajo la curva calculada muestra una reducción general de la respuesta evocada tras inactivar la región prefrontal dorsal. B: la ratio de descarga a nivel celular muestra una ligera adaptación de respuesta únicamente tras inactivar la región prefrontal ventral. Los círculos, cuadrados y triángulos en blanco corresponden a cada uno de los períodos temporales para las distintas condiciones farmacológicas.

A nivel unitario, la estimulación de la vibrisa principal evocó unas respuestas control de 0.65 espigas/estímulo, 0.62 espigas/estímulo y 0.73 espigas/estímulo, como se puede observar en la Tabla 7. Tras determinar los efectos de la interacción ($F_{4\ 358} = 4.793$; $P = 0.0009$), encontramos una ligera adaptación de respuesta a lo largo del tiempo al administrar Muscimol en la región ventral de la Corteza Prefrontal medial (Período Interferencia $91.8 \pm 4 \%$, $P = 0.0381$; Período Recuperación $88 \pm 4.4 \%$, $P = 0.001$; Figura 36 B). Sin embargo, la ratio de descarga por estímulo fue similar entre las condiciones farmacológicas ($F_{2\ 179} = 1.215$; $P = 0.2993$).

1.4 Efectos de la inhibición prefrontal sobre los protocolos de interferencia sensorial

1.4.1. Registros a nivel supragranular

Como habíamos determinado anteriormente, el protocolo de interferencia táctil contralateral fue el único que provocó cambios significativos en la amplitud de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal. En ausencia de interferencias táctiles o auditivas, los potenciales de campo se mantuvieron estables a lo largo del tiempo revelando efectos antagónicos al inhibir farmacológicamente las distintas regiones prefrontales. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6\ 1104} = 5.304$; $P < 0.0001$), entre el tiempo y la condición farmacológica ($F_{4\ 1104} = 9.102$; $P < 0.0001$) y entre los tres factores ($F_{12\ 1104} = 4.601$; $P < 0.0001$), se procedió a comprobar la efectividad de los protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal (Tabla 8).

Potenciales Evocados

Al administrar Muscimol en CPFM dorsal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la respuesta evocada control con respecto a la condición salina ($129.3 \pm 4\%$, $P = 0.0766$; Figura 37 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral suscitó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($33.2 \pm 5.8\%$, $P < 0.0001$; Figura 37 A), que fue más pronunciada que en condiciones salinas ($77.13 \pm 5.1\%$; $P = 0.003$), pero similar a la registrada tras inhibir CPFM ventral ($48.6 \pm 5\%$, $P = 0.4231$; Figura 37 C). Por otro lado, los protocolos de interferencia táctil ipsilateral ($123.3 \pm 3.8\%$; $P = 0.028$) y auditiva biaural propiciaron un aumento en la amplitud de respuesta que se mantuvo facilitada durante el período de recuperación en este último caso ($134.4 \pm 8\%$; $P = 0.0132$; Figuras 37 D - E). El efecto facilitatorio ipsilateral desenmascarado al inhibir la CPFM dorsal fue mayor que el obtenido tras inhibir su homólogo ventral ($107.3 \pm 6.8\%$, $P = 0.0405$) y lo sucedió una recuperación menor de la respuesta evocada al compararla con el período control ($70.3 \pm 4\%$; $P = 0.0036$).

Al compararse con su homólogo dorsal, la respuesta evocada control sufrió una reducción significativa tras administrar Muscimol en CPFM ventral ($78.6 \pm 2.8\%$, $P = 0.0092$; Figura 37 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral generó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($48.6 \pm 5\%$, $P < 0.0001$; Figura 37 A) ligeramente mayor a la encontrada en condiciones salinas ($P = 0.1143$; Figura 37 C). La amplitud de respuesta se vio facilitada al acabar el protocolo de interferencia táctil ipsilateral ($116.2 \pm 7.2\%$, $P = 0.008$; Figura 37 D), mientras que se mantuvo estadísticamente inalterable ante el protocolo de interferencia auditiva ($P = 0.9581$; Figura 37 E).

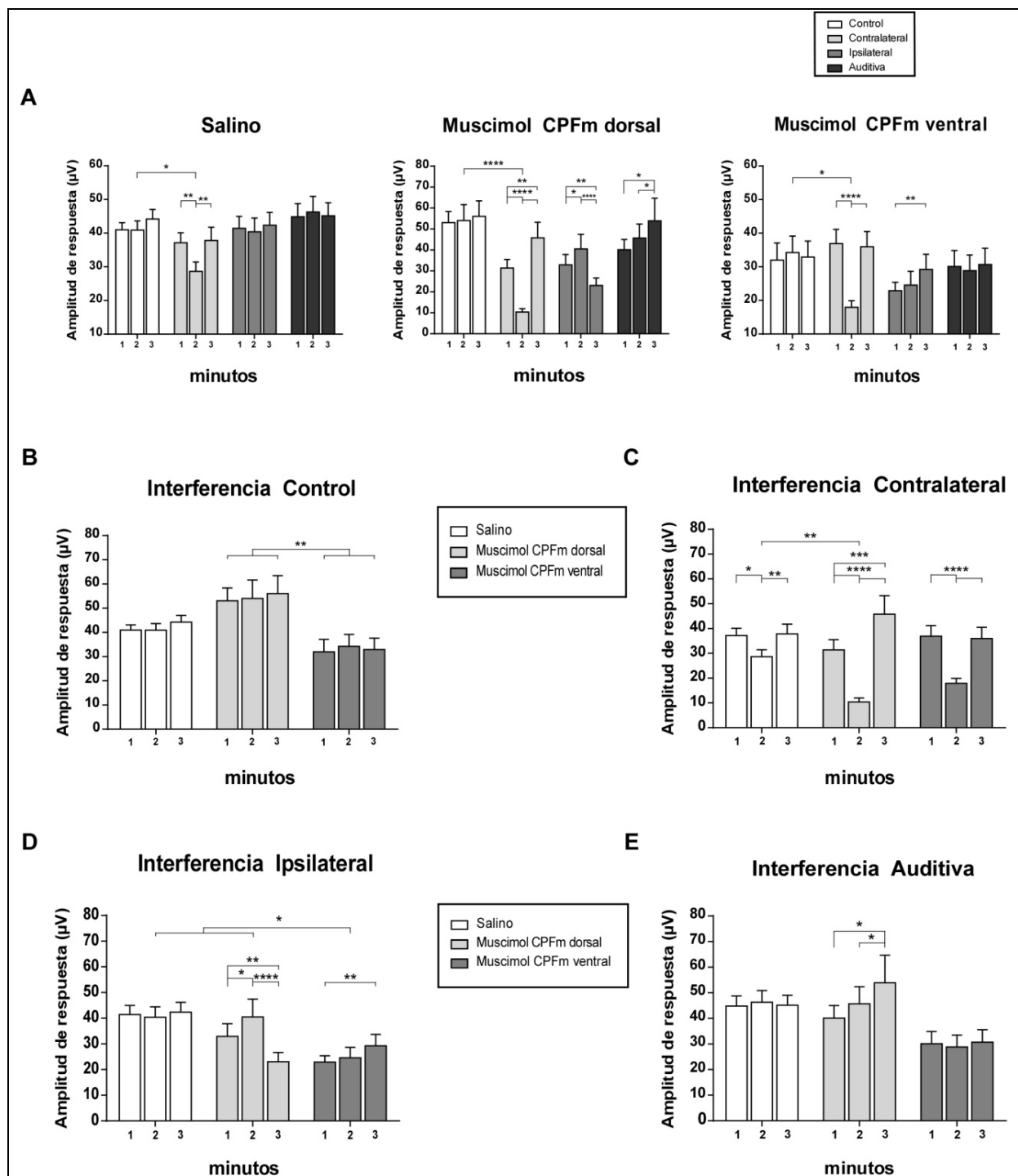


Figura 37: Comparativa de los potenciales evocados somatosensoriales a lo largo del tiempo y de las condiciones farmacológicas registrados en la capa supragranular de la Corteza de Barriles. A: Área bajo la curva calculada para cada una de las condiciones farmacológicas a lo largo de los protocolos de interferencia sensorial. B – E: Área bajo la curva calculada para los protocolos de interferencia control, táctil contralateral, táctil ipsilateral y auditiva, respectivamente.

Actividad unitaria

A nivel unitario, el protocolo de interferencia táctil contralateral fue el único en suscitar cambios significativos en la respuesta evocada ante la estimulación de la vibrisa principal. En ausencia de interferencias táctiles o auditivas, la actividad supragranular

sufrió una ligera adaptación, que no dependía de la región cortical ni de la solución administrada. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6\ 1650} = 16.183$; $P < 0.0001$) y entre los tres factores ($F_{12\ 1650} = 4.073$; $P < 0.0001$), se procedió a comprobar la efectividad de estos protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal (Tabla 9).

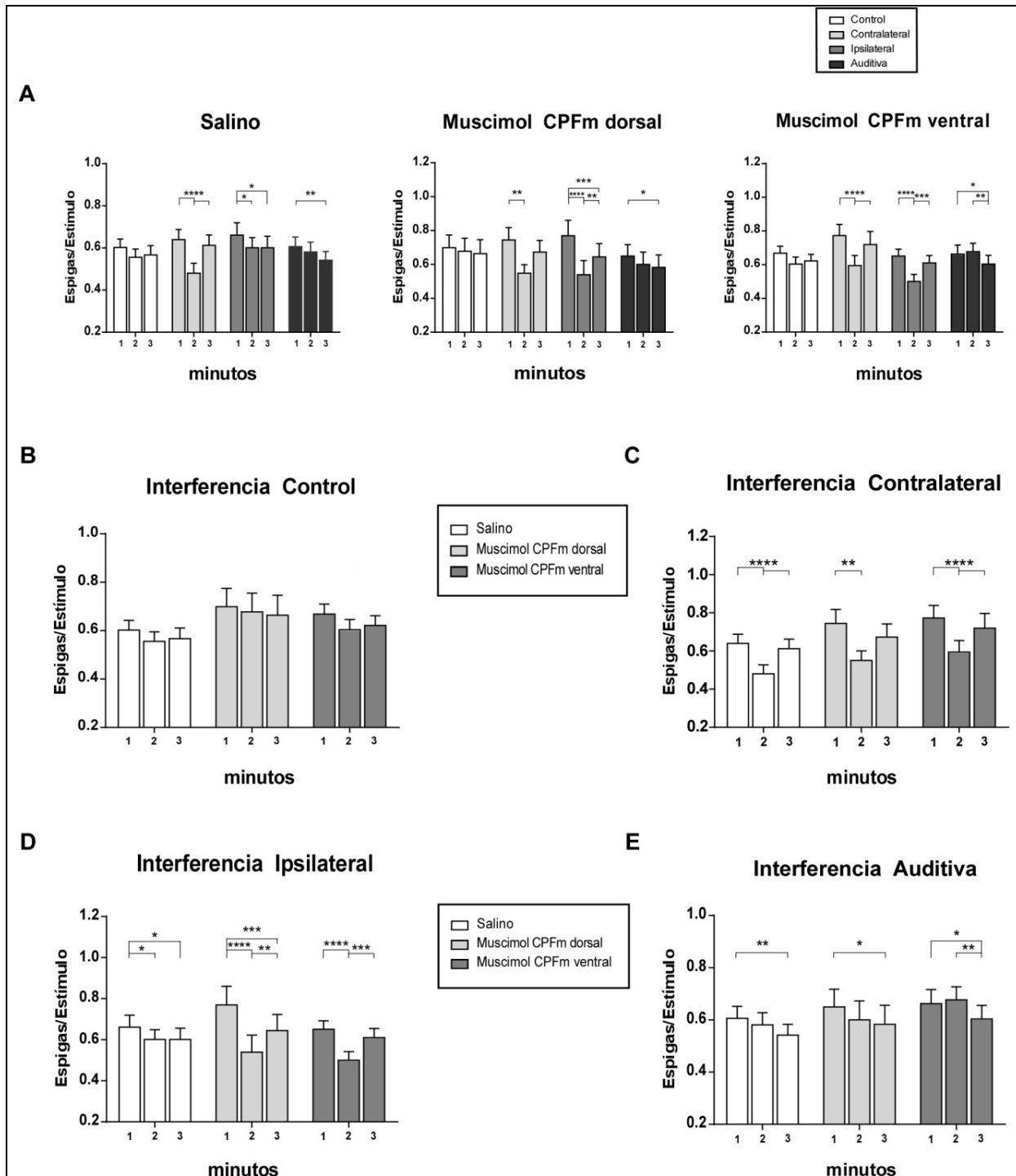


Figura 38: Comparativa de la respuesta unitaria a lo largo del tiempo y de las condiciones farmacológicas registrada en la capa supragranular de la Corteza de Barriles. A: Frecuencia de disparo calculada para cada una de las condiciones farmacológicas a lo largo de los protocolos de interferencia sensorial. B – E: Frecuencia de disparo calculada para los protocolos de interferencia control, táctil contralateral, táctil ipsilateral y auditiva, respectivamente.

Al administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial, la frecuencia de disparo control fue similar a la encontrada en condiciones salinas ($P = 0.3136$; Figura 38 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral provocó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($87.3 \pm 3.8 \%$, $P = 0.004$; Figura 38 A). Al estimular simultáneamente la vibrisa adyacente, la respuesta evocada se redujo durante el período de interferencia ($70.1 \pm 5.1 \%$; $P < 0.0001$) y no logró retornar posteriormente a valores iniciales ($83.7 \pm 4.2 \%$; $P = 0.003$). Por último, la frecuencia de disparo a lo largo del protocolo de interferencia auditiva sufrió una adaptación de respuesta (Período de recuperación $89.7 \pm 4.8 \%$; $P = 0.0259$), que no dependía del tipo de interferencia ($P = 0.2104$). En ninguno de los períodos de interferencia táctil o auditiva la respuesta evocada fue estadísticamente diferente al compararse con su homólogo salino (Táctil Contralateral $P = 0.6968$; Táctil Ipsilateral $P = 0.7633$; Auditiva $P = 0.9676$; Figuras 38 C – E).

A la hora de administrar Muscimol en la región ventral de la Corteza Prefrontal medial, la frecuencia de disparo control se adaptó a lo largo del tiempo ($90.4 \pm 3.6 \%$; $P = 0.0104$), de manera similar a las condiciones salinas ($P = 0.7554$; Figura 38 B). Los protocolos de interferencia táctil suscitaron una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal (Contralateral $76.9 \pm 3.4 \%$, $P < 0.0001$; Ipsilateral 76.8 ± 3.3 , $P < 0.0001$; Figura 38 A) durante el período de interferencia, mientras que la frecuencia de disparo se adaptó a lo largo del tiempo bajo el protocolo de interferencia auditiva ($91 \pm 3.1 \%$; $P = 0.0215$). En ninguno de los protocolos de interferencia táctil o auditiva se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las condiciones salinas (Táctil Contralateral $P = 0.3083$; Táctil Ipsilateral $P = 0.3977$; Auditiva $P = 0.3723$) o de inactivación prefrontal dorsal (Táctil Contralateral $P = 0.8467$; Táctil Ipsilateral $P = 0.9029$; Auditiva $P = 0.6264$) durante el período de interferencia (Figuras 38 C – E).

1.4.2. Registros a nivel granular

Como habíamos determinado anteriormente, el protocolo de interferencia táctil contralateral fue el único que provocó cambios significativos en la respuesta evocada ante la estimulación de la vibrisa principal. En ausencia de interferencias táctiles o auditivas, los potenciales de campo se mantuvieron estables a lo largo del tiempo revelando una disminución del tono general tras administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6 \ 1206} = 6.739$; $P < 0.0001$), entre la interferencia sensorial y la condición farmacológica ($F_{6 \ 622} = 2.719$; $P = 0.013$) y entre los tres factores ($F_{12 \ 1207} = 2.334$; $P = 0.006$), se procedió a comprobar la efectividad de los protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal (Tabla 10).

Potenciales Evocados

Al administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial, la respuesta evocada control fue menor al compararla con la condición salina ($64.4 \pm 4.1 \%$, $P = 0.0064$; Figura 39 B).

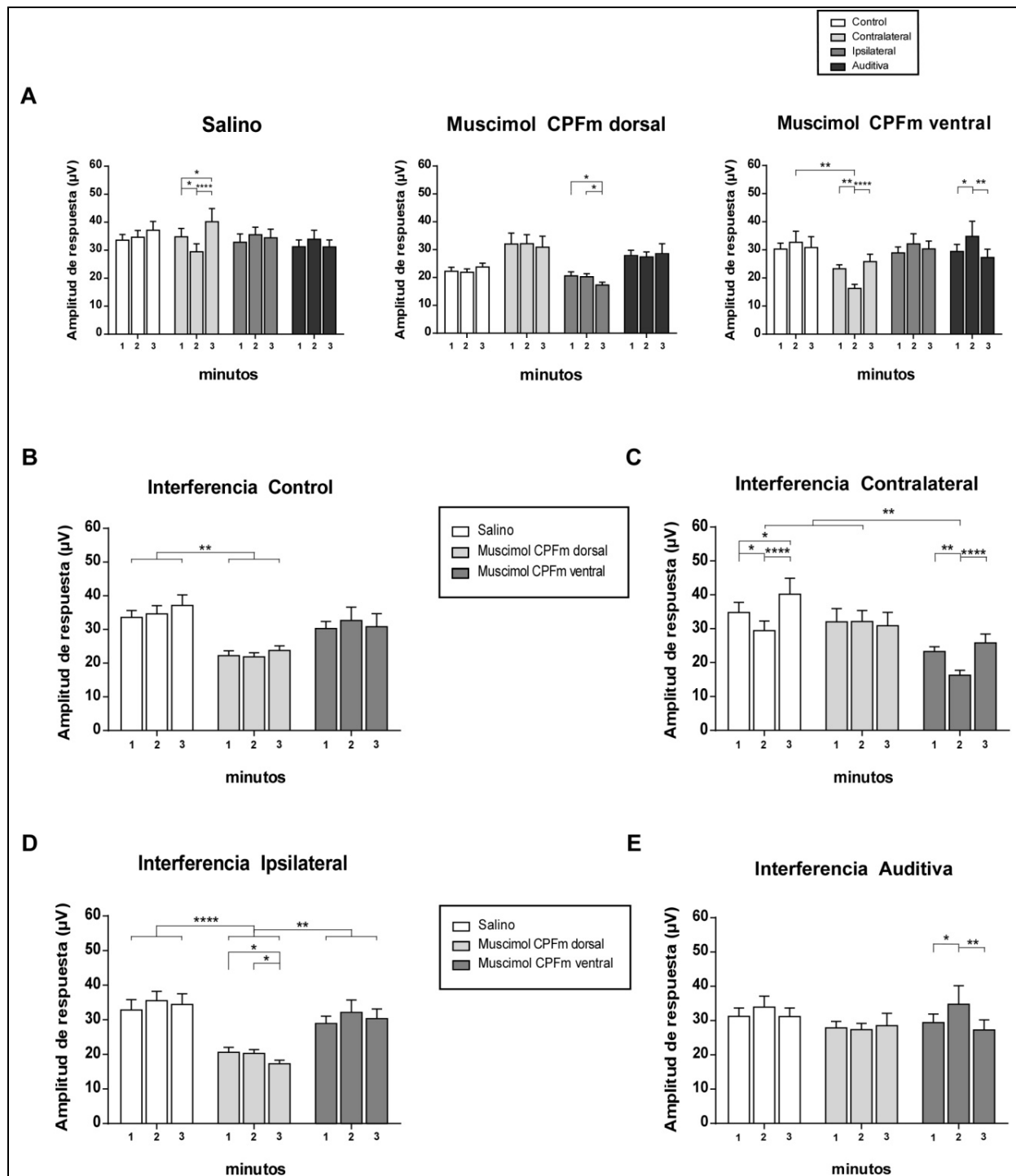


Figura 39: Comparativa de los potenciales evocados somatosensoriales a lo largo del tiempo y de las condiciones farmacológicas registrados en la capa granular de la Corteza de Barriles. A: Área bajo la curva calculada para cada una de las condiciones farmacológicas a lo largo de los protocolos de interferencia sensorial. **B – E:** Área bajo la curva calculada para los protocolos de interferencia control, táctil contralateral, táctil ipsilateral y auditiva, respectivamente.

A lo largo del protocolo de interferencia táctil contralateral, la amplitud de los potenciales se mantuvo en torno a valores control ($100.3 \pm 2.6 \%$, $P = 0.89$; Figura 39 C), en contraposición con la inhibición encontrada previamente en condiciones

salinas. En cuanto al protocolo de interferencia táctil ipsilateral ($98.6 \pm 6.7 \%$, $P = 0.9712$; Figura 39 D), se encontraron cambios significativos únicamente durante el período de recuperación, cuya amplitud no logró alcanzar valores previos ($84 \pm 4.7 \%$; $P = 0.025$). De nuevo, la amplitud de los potenciales se mantuvo relativamente invariable a lo largo del período de interferencia auditiva ($98.1 \pm 3.2 \%$, $P = 0.8796$; Figura 39 E), al igual que ocurría en condiciones salinas.

Por otro lado, la respuesta evocada control no fue muy distinta cuando se administró Muscimol en la región ventral de la Corteza Prefrontal medial al compararse con su homólogo dorsal ($P = 0.1578$) y con condiciones salinas ($P = 0.566$; Figura 39 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral generó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($69.9 \pm 3.8 \%$, $P = 0.0037$; Figura 39 A) mayor que la encontrada en condiciones salinas ($P = 0.0096$; Figura 39 C). A lo largo del protocolo de interferencia táctil ipsilateral, la amplitud de respuesta se mantuvo en torno a valores control ($111.2 \pm 5.1 \%$; $P = 0.2932$), resultando similar a las condiciones salinas ($P = 0.9973$; Figura 39 D). Por último, la administración de muscimol en la región ventral permitió desenmascarar un efecto facilitatorio de la respuesta evocada bajo el protocolo de interferencia auditiva ($118.3 \pm 4.6 \%$, $P = 0.035$; Figura 39 E).

Actividad unitaria

A nivel unitario, el protocolo de interferencia táctil contralateral fue el único en suscitar cambios en la respuesta evocada ante la estimulación de la vibrisa principal. En ausencia de interferencias táctiles o auditivas, la frecuencia de disparo granular sufrió una ligera adaptación a lo largo del tiempo, sin suponer una diferencia significativa con respecto al resto de condiciones farmacológicas. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6, 1663} = 6.561$; $P < 0.0001$) y entre el tiempo y la condición farmacológica ($F_{4, 1663} = 2.755$; $P = 0.027$), se procedió a comprobar la efectividad de estos protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal (Tabla 11).

Al administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial, la respuesta evocada control se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($91.2 \pm 4.8 \%$; $P = 0.059$). Los protocolos de interferencia táctil suscitaron una breve inhibición de respuesta (Contralateral: $88.4 \pm 5.3 \%$, $P = 0.0046$; Ipsilateral: $87.6 \pm 6.9 \%$, $P = 0.0132$; Figura 40 B), mientras que no se observaron variaciones estadísticamente significativas a lo largo del protocolo de interferencia auditiva ($90.6 \pm 3.2 \%$; $P = 0.0747$). Mientras que la frecuencia de disparo no supuso grandes diferencias con respecto al resto de condiciones farmacológicas para los protocolos de interferencia táctil contralateral (Salino: $P = 0.115$; Muscimol Prefrontal ventral: $P = 0.4107$; Figura 40 C) e ipsilateral (Salino: $P = 0.6593$; Muscimol Prefrontal ventral: $P = 0.1433$; Figura 40 D), la respuesta evocada durante la interferencia auditiva resultó ser significativamente menor comparada con la inactivación de su homólogo ventral ($P = 0.0022$).

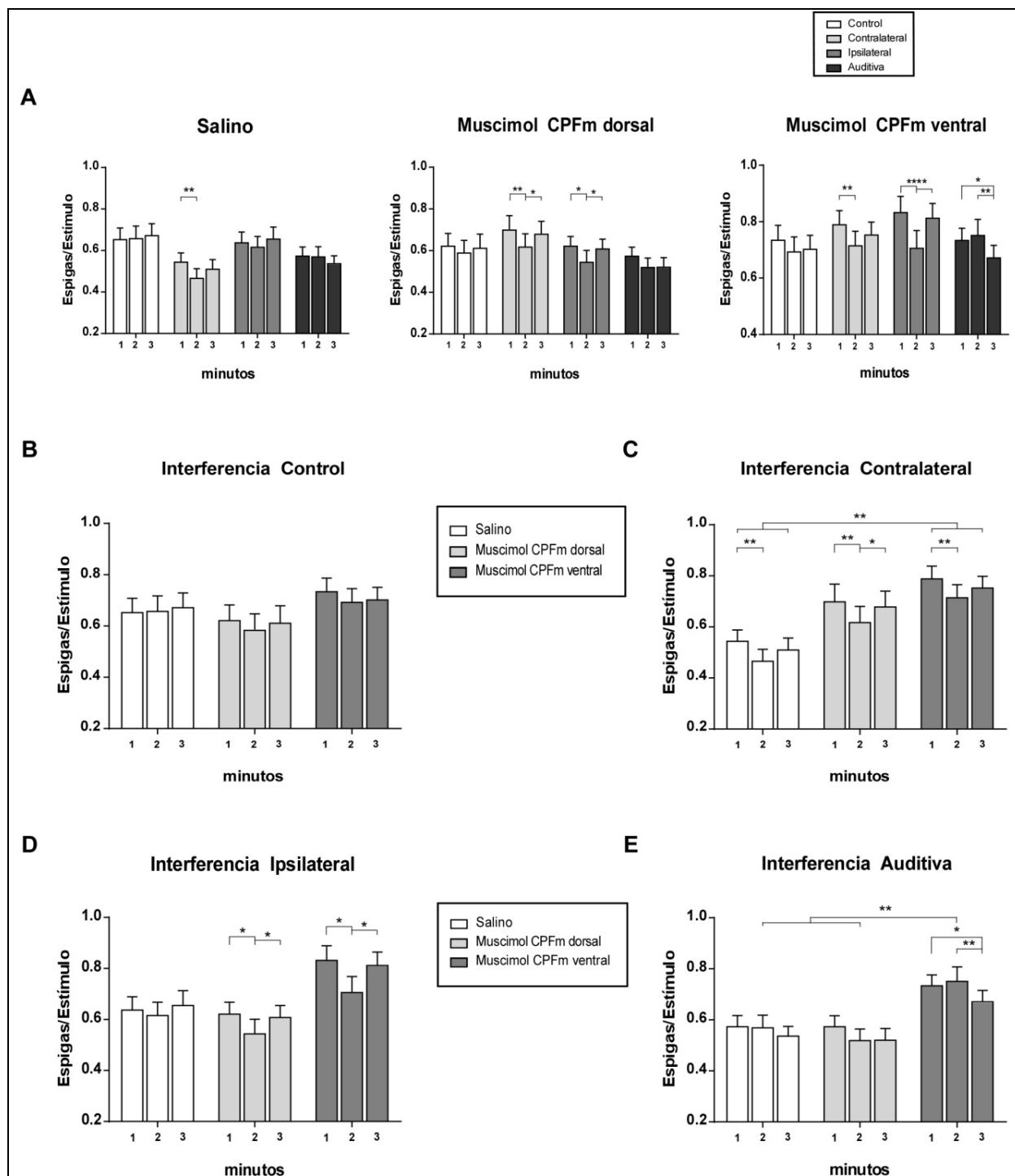


Figura 40: Comparativa de la respuesta unitaria a lo largo del tiempo y de las condiciones farmacológicas registrada en la capa granular de la Corteza de Barriles. A: Frecuencia de disparo calculada para cada una de las condiciones farmacológicas a lo largo de los protocolos de interferencia sensorial. B – E: Frecuencia de disparo calculada para los protocolos de interferencia control, táctil contralateral, táctil ipsilateral y auditiva, respectivamente.

Del mismo modo, la respuesta evocada control se mantuvo estable en el tiempo ($94.3 \pm 2.7 \%$; $P = 0.1758$) bajo una región ventral de la Corteza Prefrontal medial inactivada farmacológicamente. La estimulación táctil simultánea generó de nuevo una inhibición de respuesta durante el Período Interferencia (Contralateral: $90.6 \pm 3.2 \%$, $P = 0.0041$;

Ipsilateral: $84.8 \pm 2.9 \%$; $P < 0.0001$; Figura 40 A), mientras que la respuesta evocada ante la interferencia auditiva no sufrió grandes cambios ($102.4 \pm 2.9 \%$; $P = 0.7227$). Sin embargo, esta última se redujo durante el Período Recuperación ($91.5 \pm 3.3 \%$; $P = 0.0168$). Mientras que no se encontraron diferencias significativas entre condiciones farmacológicas bajo los protocolos de interferencia control ($P = 0.3527$) y táctil ipsilateral ($P = 0.4507$), la frecuencia de disparo registrada ante la interferencia táctil contralateral ($P = 0.0019$) y auditiva ($P = 0.0012$) fue mayor que en los casos salinos.

1.4.3. Registros a nivel infragranular

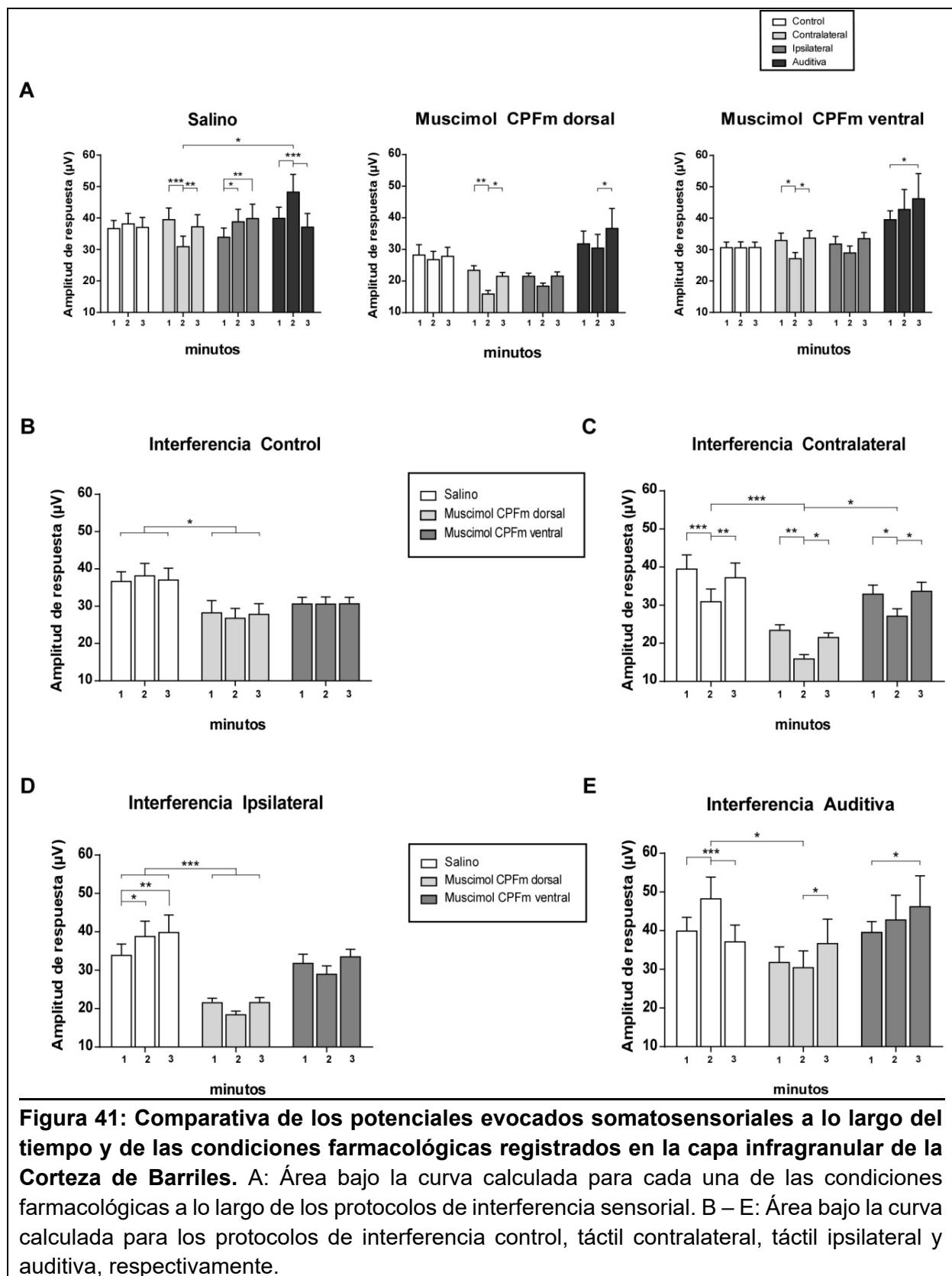
Como habíamos determinado anteriormente, el protocolo de interferencia táctil contralateral generó una inhibición en los potenciales evocados, mientras que los protocolos de interferencia táctil ipsilateral y auditiva propiciaron una facilitación de respuesta. En ausencia de interferencia sensorial, los potenciales de campo se mantuvieron estables a lo largo del tiempo y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones farmacológicas. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6 \ 1146} = 7.097$; $P < 0.0001$), entre el tiempo y la condición farmacológica ($F_{4 \ 1146} = 5.262$; $P = 0.0004$) y entre los tres factores ($F_{12 \ 1146} = 2.989$; $P = 0.0005$), se procedió a comprobar la efectividad de los protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal.

Potenciales Evocados

Al administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial, la respuesta evocada control tendió a ser menor al compararla con la condición salina ($74.1 \pm 4.1 \%$, $P = 0.05$; Tabla 12; Figura 41 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral suscitó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($72.1 \pm 3.4 \%$, $P = 0.0031$; Figura 41 A), que fue más pronunciada que en condiciones salinas ($P = 0.0007$) y de inactivación prefrontal ventral ($P = 0.0293$; Figura 41 C). Los efectos facilitatorios encontrados en condiciones salinas desaparecieron totalmente tras administrar muscimol en la región dorsal para los protocolos de interferencia táctil ipsilateral ($P < 0.0001$) y auditiva biaural ($P = 0.0332$). De hecho, la respuesta evocada se mantuvo en torno a valores control durante la interferencia táctil ipsilateral ($88.2 \pm 3.7 \%$, $P = 0.363$; Figura 41 D) y auditiva ($95.6 \pm 4.4 \%$, $P = 0.835$; Figura 41 E), obteniendo un repunte de actividad tras finalizar este último protocolo ($115.5 \pm 4.1 \%$; $P = 0.0183$).

Cuando se inactivó la región ventral de la Corteza Prefrontal medial al administrar Muscimol, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la amplitud de respuesta con la condición salina ($P = 0.2612$; Figura 41 B). El protocolo de interferencia táctil contralateral suscitó una inhibición de respuesta ante la estimulación de la vibrisa principal ($88.4 \pm 3.7 \%$, $P = 0.031$; Figura 41 A), similar a la encontrada en condiciones salinas ($P = 0.6193$; Figura 41 C). Como ocurrió con su homólogo dorsal, los efectos facilitatorios de los protocolos de interferencia táctil ipsilateral ($93.6 \pm 4.4 \%$, $P = 0.4711$; Figura 41 D) y auditiva biaural ($105.8 \pm 6.7 \%$, P

= 0.3646; Figura 41 E) desaparecieron tras administrar Muscimol en la región ventral. Es más, estos valores se mantuvieron similares a los salinos (Ipsilateral $P = 0.0983$; Auditiva $P = 0.736$) y no se hallaron diferencias estadísticamente significativas al compararlos con la inactivación dorsal (Ipsilateral $P = 0.1143$; Auditiva $P = 0.255$).



Actividad unitaria

A nivel unitario, el protocolo de interferencia táctil contralateral fue el único en suscitar cambios en la respuesta evocada infragranular ante la estimulación de la vibrisa principal. En ausencia de interferencias táctiles o auditivas, la frecuencia de disparo sufrió una ligera adaptación a lo largo del tiempo cuando se inactivó farmacológicamente la región ventral de la Corteza Prefrontal medial. Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la interferencia sensorial ($F_{6\ 1530} = 10.286$; $P < 0.0001$), entre el tiempo y la condición farmacológica ($F_{4\ 1530} = 9.246$; $P < 0.0001$) y entre los tres factores ($F_{12\ 1530} = 2.652$; $P = 0.002$), se procedió a comprobar la efectividad de estos protocolos de interferencia bajo condiciones de inhibición prefrontal.

Al administrar Muscimol en la región dorsal de la Corteza Prefrontal medial, la respuesta evocada control infragranular se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($93.2 \pm 4.2\%$, $P = 0.2841$; Figuras 42 A – B). La estimulación táctil simultánea suscitó una inhibición de respuesta (Contralateral: $83.6 \pm 4.3\%$, $P = 0.0008$; Ipsilateral: $71 \pm 6.5\%$, $P < 0.0001$) durante el Período Interferencia, seguida de un retorno parcial a valores iniciales (Contralateral: $88.6 \pm 5.3\%$, $P = 0.0264$; Ipsilateral: $82.3 \pm 6.2\%$, $P = 0.0006$; Figuras 42 C – D). A lo largo del protocolo de interferencia auditiva, la frecuencia de disparo sufrió un ligero proceso de adaptación (Período Interferencia: $88 \pm 3.8\%$, $P = 0.0386$; Período Recuperación: $86 \pm 5.1\%$, $P = 0.0148$). Únicamente La actividad infragranular registrada durante este último protocolo resultó ser significativamente menor que en condiciones salinas ($P = 0.0158$; Figura 42 E; Tabla 13).

A la hora de inactivar farmacológicamente la región ventral de la Corteza Prefrontal medial, la respuesta evocada control sufrió un paulatino proceso de adaptación (Período de Recuperación: $89.2 \pm 4.4\%$, $P = 0.0023$; Figuras 42 A – B). De forma similar, la estimulación táctil simultánea suscitó una inhibición de respuesta (Contralateral: $88.7 \pm 3.8\%$, $P < 0.0001$; Ipsilateral: $78.4 \pm 2.9\%$, $P < 0.0001$) durante el Período Interferencia, seguida de un retorno parcial a valores iniciales (Contralateral: $93.2 \pm 2.6\%$, $P = 0.0182$; Ipsilateral: $88.7 \pm 2.5\%$, $P < 0.0001$; Figuras 42 C – D). A lo largo del protocolo de interferencia auditiva, la frecuencia de disparo se mantuvo estable sin generar variaciones significativas (Período Interferencia: $101.3 \pm 2.8\%$, $P = 0.894$; Período Recuperación: $103.8 \pm 3.8\%$, $P = 0.2974$; Figura 42 E).

Por último, la actividad infragranular registrada durante el Período Interferencia reflejó una frecuencia de disparo mayor al compararla con la inactivación de su homólogo dorsal (Táctil Contralateral $P = 0.0232$; Táctil Ipsilateral $P = 0.0341$; Auditiva $P = 0.001$; Figuras 42 C – E) y con su condición salina en el caso de la estimulación táctil contralateral ($P = 0.0427$).

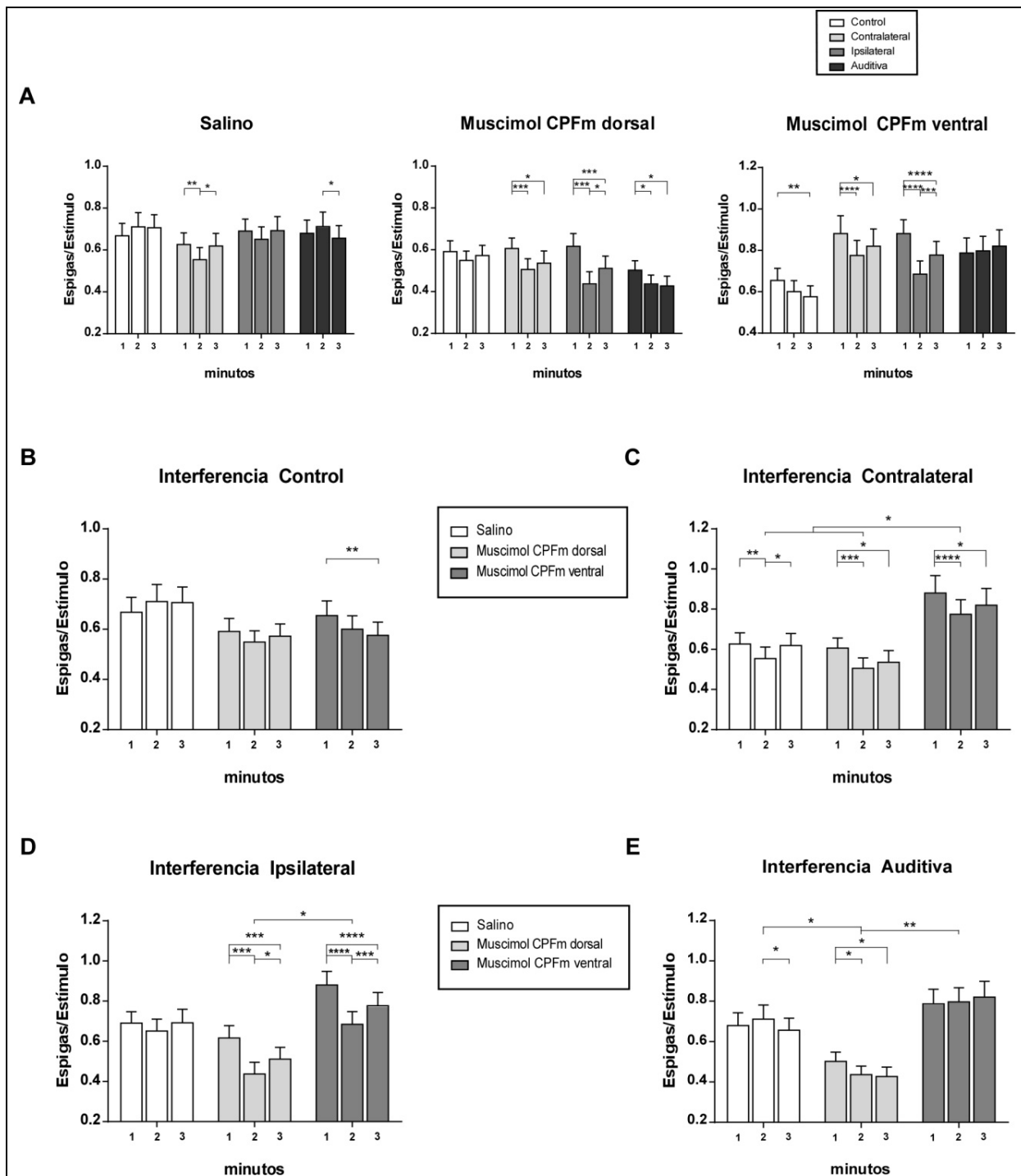


Figura 42: Comparativa de la respuesta unitaria a lo largo del tiempo y de las condiciones farmacológicas registrada en la capa infragranular de la Corteza de Barriles. A: Frecuencia de disparo calculada para cada una de las condiciones farmacológicas a lo largo de los protocolos de interferencia sensorial. B – E: Frecuencia de disparo calculada para los protocolos de interferencia control, táctil contralateral, táctil ipsilateral y auditiva, respectivamente.

2. Modulación prefrontal sobre las respuestas somestésicas a nivel unitario

2.1 Comunicación prefronto-talámica mediante estímulos simples

Dado el papel que juega el Tálamo posterior en el relevo de la información táctil desde el Complejo Trigeminal hasta la Corteza de Barriles y en la comunicación córtico-tálamo-cortical, tratamos de dilucidar si en los núcleos VPM y POm los efectos de interferencia sensorial anteriormente encontrados en S1BC también podrían tomar lugar a este nivel (Figuras 43 A y C). En esta serie de experimentos realizamos registros unitarios y aplicamos una estimulación eléctrica de baja (1 Hz, 0.3 ms, 20 – 80 μ A) o alta frecuencia (tren de 50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica, en vez de inhibirlas farmacológicamente, para determinar el efecto que ejerce la CPFm sobre estos núcleos talámicos (Figura 43 B).

Inicialmente, nos basamos en el patrón de disparo neuronal ante pulsos de aire de distinta duración con el objeto de identificar electrofisiológicamente cada núcleo talámico de interés. Como se puede observar en la Figura 43 D, la respuesta inicial del VPM ante un pulso de 200 ms es corta con un ligero repunte al final del estímulo, mientras que el POm sigue respondiendo prácticamente hasta el final del mismo (Castejón y cols., 2016). Estas diferencias funcionales brindan información tanto de las características estáticas (POm, adaptación lenta o respuesta fásica-tónica) como dinámicas (VPM, adaptación rápida o respuesta fásica) del estímulo. La frecuencia de disparo promedio registrada en una ventana de 60 pulsos de aire de 20 ms a 1 Hz fue de 1.19 ± 0.06 espigas/estímulo ($n = 252$) en VPM y de 1.45 ± 0.08 espigas/estímulo ($n = 240$) en POm, siendo esta última ligeramente mayor ($P = 0.0096$; Tabla 14). La duración promedio de la respuesta unitaria en VPM fue de 26.6 ± 1.19 ms ($n = 61$) frente a los 31.07 ± 1.51 ms en el POm ($n = 56$). De la misma forma, la actividad del núcleo Posterior se prolongó más en el tiempo ($t = 2.338$, $P = 0.0212$).

Mediante estímulos eléctricos simples focalizados en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica logramos generar espigas en los núcleos talámicos anteriormente mencionados (60 estímulos a 1 Hz; 0.3 – 0.5 ms, 20 - 80 μ A; Figura 44 A). Las respuestas evocadas en el VPM fueron de 1.18 ± 0.11 espigas/estímulo con una duración de 9.44 ± 0.96 ms desde la Corteza Prelímbica y de 1.24 ± 0.09 espigas/estímulo con una duración de 8.28 ± 0.76 ms al estimular la Infralímbica. En cuanto a POm, la estimulación de la Corteza Prelímbica indujo 1.62 ± 0.12 espigas/estímulo con una duración de 13 ± 1.13 ms y de 1.55 ± 0.13 espigas/estímulo con una duración de 10.1 ± 0.77 ms al estimular la Infralímbica (Tabla 14).

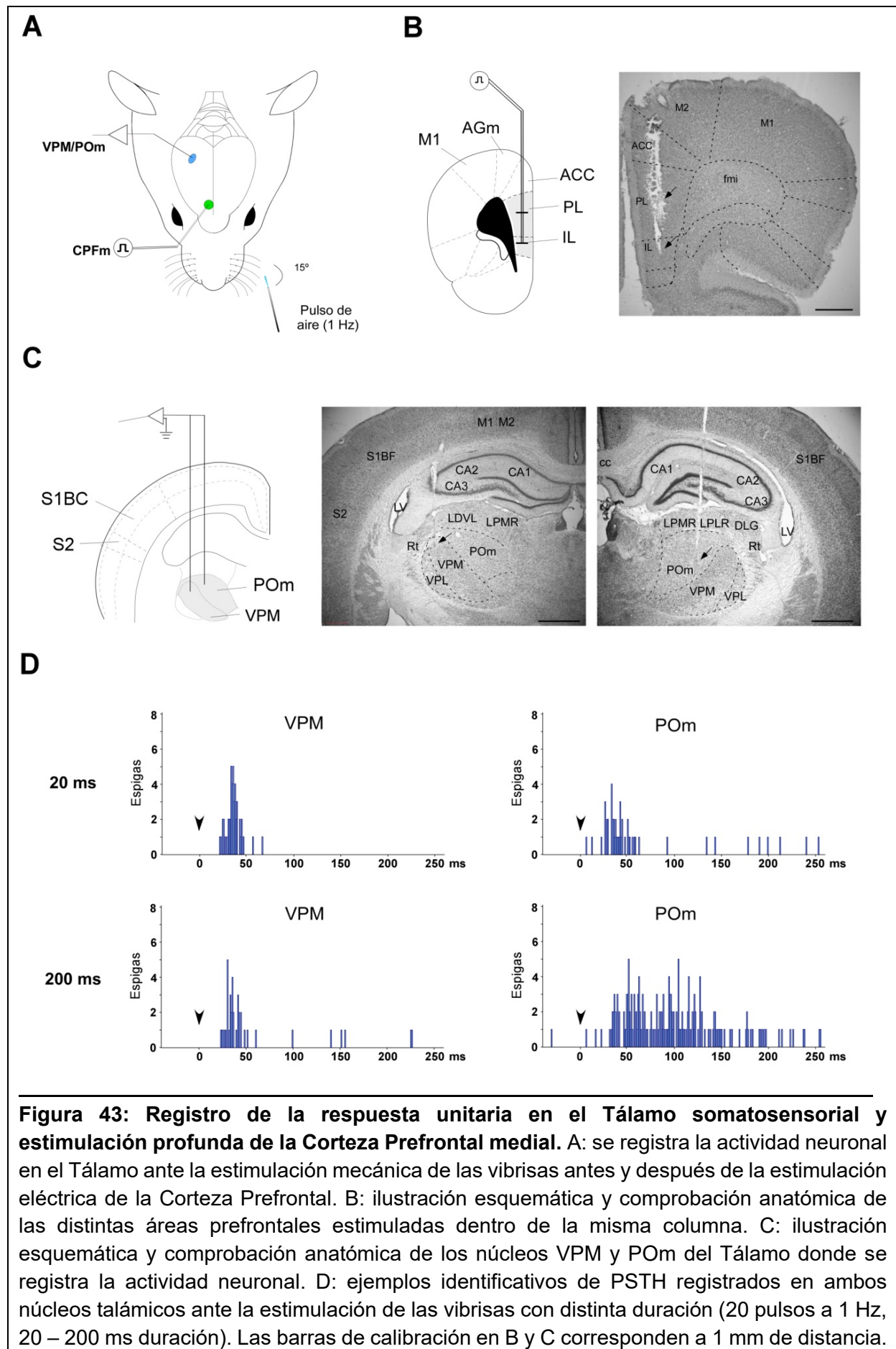


Figura 43: Registro de la respuesta unitaria en el Tálamo somatosensorial y estimulación profunda de la Corteza Prefrontal medial. A: se registra la actividad neuronal en el Tálamo ante la estimulación mecánica de las vibrisas antes y después de la estimulación eléctrica de la Corteza Prefrontal. B: ilustración esquemática y comprobación anatómica de las distintas áreas prefrontales estimuladas dentro de la misma columna. C: ilustración esquemática y comprobación anatómica de los núcleos VPM y POm del Tálamo donde se registra la actividad neuronal. D: ejemplos identificativos de PSTH registrados en ambos núcleos talámicos ante la estimulación de las vibrisas con distinta duración (20 pulsos a 1 Hz, 20 – 200 ms duración). Las barras de calibración en B y C corresponden a 1 mm de distancia.

La frecuencia de disparo y la duración de las respuestas evocadas prefrontales fueron similares tras estimular ambas cortezas tanto en el VPM (Frecuencia de disparo: $P = 0.9751$; duración: $P = 0.8048$) como en el POm (Frecuencia de disparo: $P = 0.9817$; duración: $P = 0.1342$); sin embargo, el núcleo Posterior mostró una mayor frecuencia de disparo y una mayor duración de respuesta que el VPM tras estimular PL (Frecuencia de disparo: $F_{3,93} = 3.874$, $P = 0.0305$; duración: $F_{3,93} = 4.776$, $P = 0.0039$). Además, la latencia inicial tras la estimulación de IL fue más rápida en VPM ($F_{3,93} = 5.157$, $P = 0.0067$) y terminó antes tras la estimulación de PL ($F_{3,93} = 6.094$, $P = 0.0157$) al compararlo con el POm. Estos resultados sugieren que la Corteza Prefrontal podría modular diferencialmente las respuestas talámicas de manera multisináptica.

2.2 Estimulación prefrontal mediante pares de estímulos

Con el objeto de determinar el efecto de estimulación de la Corteza Prefrontal sobre las respuestas táctiles en el Tálamo, se llevó a cabo un protocolo de estímulos pareados (paired-stimulation) eléctricos (Corteza Prefrontal; 1 Hz, 0.5 ms, 20 – 80 μ A) y táctiles (pulsos de aire, 1 Hz, 20 ms) y a diferentes intervalos temporales (50, 100, 300 y 500 ms). Tras determinar los efectos de la interacción entre el intervalo inter-estímulos (ISI), la región cortical estimulada y el núcleo talámico registrado ($F_{8,592} = 2.962$; $P = 0.0005$), no se encontraron variaciones significativas a lo largo del tiempo en la frecuencia de disparo registrada en VPM (1.13 ± 0.01 espigas/estímulo, $P > 0.9999$) y en POm (2 ± 0.02 espigas/estímulo, $P = 0.1642$) ante pulsos de aire.

Al aplicar estímulos eléctricos simples en ambas regiones prefrontales 50 ms antes de la estimulación de la vibrisa podemos observar una inhibición de respuesta en VPM (Prelímbica: 57.3 ± 4.4 %, $P < 0.0001$; Infralímbica: 75.8 ± 4.6 %, $P = 0.0275$; Figura 44 B izquierda). Al aplicar estímulos eléctricos simples a la Corteza Prelímbica 100 - 500 ms antes de la estimulación de la vibrisa, la respuesta retornó a valores similares al control (100 ms: 85.9 ± 6.6 %, $P = 0.4103$; 300 ms: 106.9 ± 9.1 %, $P = 0.9876$; 500 ms: 98.2 ± 6.9 %, $P > 0.9999$), mientras que al aplicarlos a la Corteza Infralímbica la respuesta se mantuvo inhibida brevemente (100 ms: 74.7 ± 6.7 %, $P = 0.0177$; 300 ms: 86 ± 9.2 %, $P = 0.5717$; 500 ms: 84.1 ± 6.1 %, $P = 0.3889$; Tabla 15 izquierda), sin generar grandes diferencias entre ambas cortezas para ninguno de los intervalos (50 ms: $P = 0.8491$; 100 ms: $P = 0.9799$; 300 ms: $P = 0.7761$; 500 ms: $P = 0.9449$).

Por su parte, las respuestas registradas en el POm mostraron un patrón inhibitorio similar entre ellas (Figura 44 B derecha). Al aplicar estímulos eléctricos simples en ambas cortezas prefrontales 50 ms antes de la estimulación de la vibrisa podemos observar una inhibición de respuesta en este núcleo (Prelímbica: 66.1 ± 3.9 %, $P < 0.0001$; Infralímbica: 78.2 ± 3.7 %, $P = 0.002$).

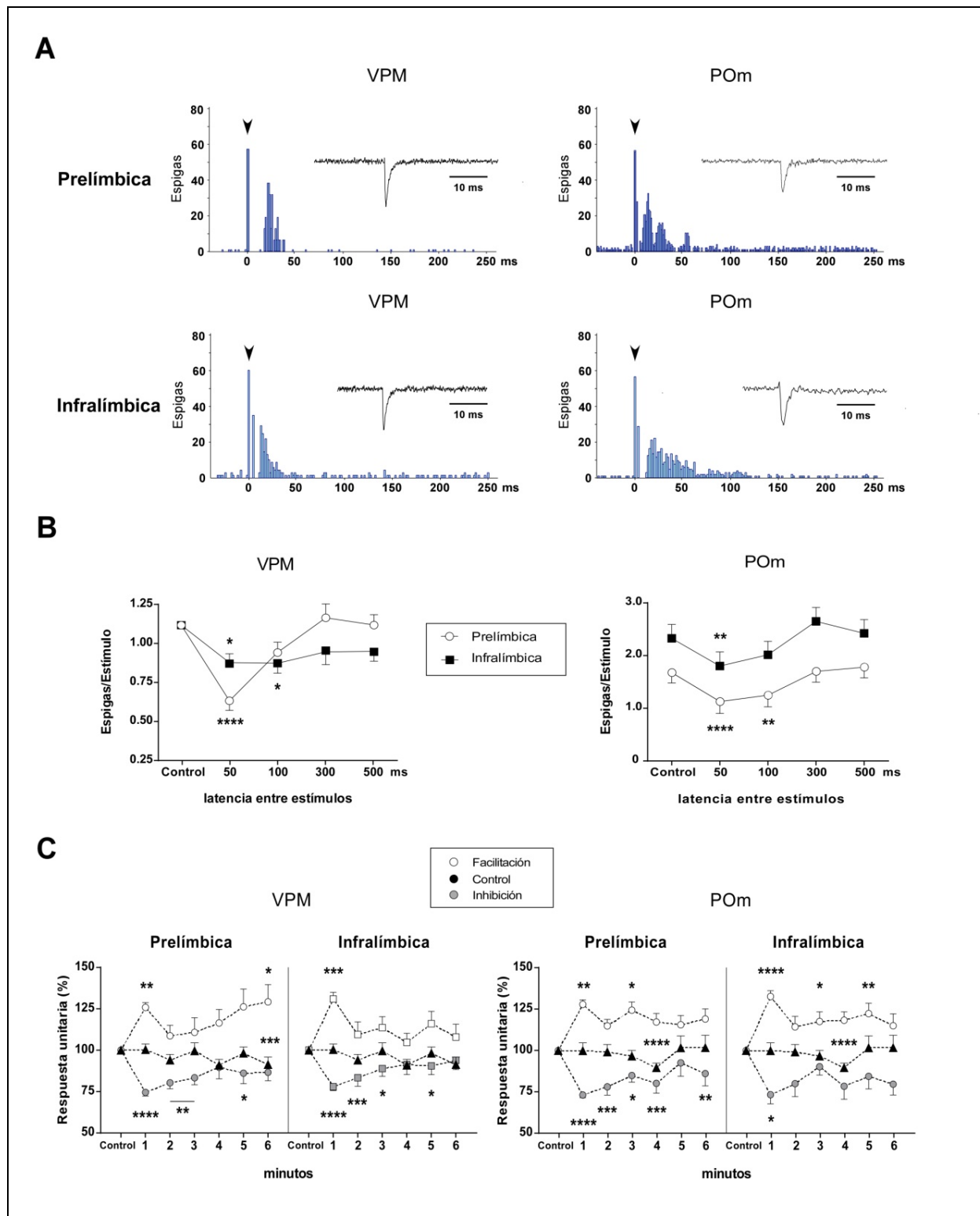


Figura 44: Efectos de la estimulación cortical prefrontal sobre las respuestas unitarias somatosensoriales. A: histogramas periéstímulo mostrando la respuesta evocada del VPM (izquierda) y POm (derecha) ante un tren de 60 estímulos eléctricos simples (1 Hz, 0.5 ms) desde la Corteza Prefrontal. Los trazos insertados representan ejemplos de espiga tras la estimulación eléctrica. B: Estímulos pareados (1 Hz) somatosensoriales y eléctricos a distintas latencias para ambos núcleos talámicos. C: respuesta unitaria tras aplicar un tren eléctrico de alta frecuencia en las cortezas Prelimbica e Infralimbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A).

La inhibición de respuesta se mantuvo brevemente al aplicar en la Corteza Prelímbica estímulos eléctricos 100 ms antes de la estimulación de la vibrisa (100 ms: 73.8 ± 4.6 %, $P = 0.0021$; 300 ms: 101.3 ± 8.1 %, $P = 0.9997$; 500 ms: 105.2 ± 7.9 %, $P = 0.9483$), mientras que retornó a valores similares al control al aplicarlos 100 – 500 ms antes en la Corteza Infralímbica (100 ms: 87 ± 6.4 %, $P = 0.1706$; 300 ms: 113.4 ± 9.9 %, $P = 0.1508$; 500 ms: 103.9 ± 9.5 %, $P = 0.9627$; Tabla 15 derecha). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los intervalos tras estimular ambas regiones corticales (50 ms: $P = 0.3471$; 100 ms: $P = 0.2437$; 300 ms: $P = 0.1017$; 500 ms: $P = 0.4172$).

2.3 Estimulación prefrontal con trenes de estímulos de alta frecuencia

Los datos anteriormente obtenidos muestran un carácter típicamente inhibitorio de las sinapsis prefronto-talámicas desde ambas regiones corticales cuando el estímulo eléctrico ocurre 50 ms antes que el estímulo somatosensorial a analizar. Sin embargo, lo que ocurre en esta ventana temporal relativamente corta a bajas frecuencias no permite una comprensión clara de cómo podría esta corteza modular a lo largo del tiempo el comportamiento de las neuronas de proyección tálamo-cortical. Por ello, registramos la actividad neuronal de los núcleos VPM y POm a lo largo de siete ventanas de tiempo constituidas cada una de ellas por 50 pulsos de aire a 1 Hz (20 ms) seguidos de 10 segundos de silencio estimular para evitar efectos de adaptación, utilizando la primera de ellas como control. Entre el minuto Control y el siguiente (minuto 1) aplicamos un tren eléctrico de alta frecuencia (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) a las Cortezas Prelímbica o Infralímbica con el objetivo de suscitar procesos de plasticidad neuronal.

En conjunto, la estimulación de la vibrisa principal mediante pulsos de aire generó una frecuencia de disparo control de 1.38 ± 0.05 espigas/estímulo en VPM y de 1.43 ± 0.22 espigas/estímulo en POm. Ambas respuestas decayeron ligeramente pasados unos minutos (VPM - minuto 6: 91.4 ± 4.5 %, $P = 0.0002$; POm - minuto 4: 89.7 ± 2.8 %, $P < 0.0001$), probablemente por un proceso de adaptación (Figura 44 C). A nivel poblacional, la respuesta se mantuvo relativamente invariable a lo largo del tiempo tras estimular eléctricamente las cortezas Prelímbica (VPM – minuto 6: 103.4 ± 4.5 %, $P = 0.9974$; POm – minuto 6: 102.4 ± 3.7 %, $P > 0.9999$) e Infralímbica (VPM – minuto 6: 98.5 ± 3.9 %, $P = 0.3444$; POm – minuto 6: 96.6 ± 4.3 %, $P > 0.9999$).

Tampoco se encontraron grandes diferencias entre la condición control (0 μ A) y las estimulaciones prelímbica (VPM: $P = 0.5169$; POm: $P = 0.9457$) e infralímbica (VPM: $P = 0.7903$; POm: $P = 0.8096$), ni entre estas dos regiones ($P > 0.99$). Al comparar ambos núcleos para cada una de las condiciones de estimulación, encontramos resultados similares ($P > 0.99$). Sin embargo, estudiando cada una de las respuestas neuronales separadamente se observó que algunas de ellas fueron claramente facilitadas y otras inhibidas. Por ello, se tornó necesario analizar la frecuencia de disparo dependiendo del efecto de la activación prefrontal por separado (Tabla 16). Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo, la región cortical y el

núcleo talámico registrado ($F_{66, 1482} = 3.555$; $P < 0.0001$) encontramos los siguientes resultados.

De las 66 neuronas registradas en VPM durante el protocolo de estimulación prelímbica, un 28.8 % de las mismas mostró una frecuencia de disparo promedio de 1.28 ± 0.18 espigas/estímulo, que se mantuvo prácticamente invariable a lo largo del tiempo (minuto 6: 99.2 ± 5.6 %, $P = 0.9377$; $n = 27$). Por su parte, el 27.3 % de las neuronas sufrió una facilitación de respuesta entre el primer (125.9 ± 2.9 %, $P = 0.0069$) y último minuto (129.2 ± 10.4 %, $P = 0.0382$), mientras que el 31.8 % ($n = 21$) restante vio su actividad inhibida hasta cinco minutos tras la estimulación a altas frecuencias (minuto 1: 74.5 ± 2.3 %, $P < 0.0001$; minuto 2: 80.3 ± 3.6 %, $P = 0.0012$; minuto 3: 83.4 ± 4.3 %, $P = 0.0092$; minuto 5: 86.1 ± 6.3 %, $P = 0.0277$; Figura 44 C izquierda).

Durante el mismo protocolo de estimulación prelímbica, de las 74 neuronas registradas en POm, casi la mitad (41.9%) mostraron una frecuencia de disparo promedio de 1.42 ± 0.06 espigas/estímulo que se mantuvo prácticamente invariable a lo largo del tiempo (minuto 6: 103.6 ± 4.8 %, $P = 0.9421$; $n = 31$). Por su parte, el 27% de las neuronas sufrió una facilitación de respuesta hasta 3 minutos después de la estimulación (minuto 1: 127.9 ± 2.8 %, $P = 0.0039$; minuto 3: 124.4 ± 5 %, $P = 0.0255$; $n = 20$), mientras que el 31.1 % ($n = 23$) restante vio su actividad inhibida durante prácticamente todos los minutos posteriores (minuto 1: 73.2 ± 1.7 %, $P < 0.0001$; minuto 2: 78.2 ± 5 %, $P = 0.0006$; minuto 3: 85 ± 5 %, $P = 0.0334$; minuto 4: 80.2 ± 6 %, $P = 0.0001$; minuto 6: 86.1 ± 7.4 %, $P = 0.0038$; Figura 44 C derecha). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la magnitud de facilitación o inhibición prelímbica entre ambos núcleos talámicos ($P > 0.9999$).

Por su parte, un 39.4 % de las 66 neuronas registradas en el VPM durante el protocolo de estimulación infralímbica mostró una frecuencia de disparo promedio de 1.14 ± 0.04 espigas/estímulo, que se mantuvo prácticamente invariable a lo largo del tiempo (minuto 6: 94.1 ± 6.3 %, $P = 0.2776$; $n = 26$). Otro 31.8 % de las neuronas sufrió una facilitación de respuesta restringida al primer minuto (131 ± 4 %, $P = 0.0003$; $n = 21$), que no fue muy diferente de la encontrada bajo el protocolo de estimulación prelímbica ($P > 0.9999$). El 28.8 % restante de neuronas ($n = 19$) presentó una inhibición de respuesta de forma similar a la registrada tras estimular su homólogo dorsal ($P = 0.977$) a altas frecuencias (minuto 1: 78 ± 2.3 %, $P < 0.0001$; minuto 2: 83.4 ± 5.2 %, $P = 0.0004$; minuto 3: 88.9 ± 4.7 %, $P = 0.0376$; minuto 5: 90.5 ± 5.3 %, $P = 0.0396$; Figura 44 C izquierda).

Durante el protocolo de estimulación infralímbica, de las 53 neuronas registradas en el núcleo Posterior, un 37.7 % mostró una frecuencia de disparo promedio de 0.95 ± 0.04 espigas/estímulo que se mantuvo prácticamente invariable a lo largo del tiempo (minuto 5: 96.8 ± 5.6 %, $P > 0.9999$; $n = 20$). En el 39.6 % de los casos, la respuesta evocada sufrió un proceso de facilitación que duró hasta 5 minutos tras estimular la Corteza Infralímbica (minuto 1: 132.7 ± 3.5 %, $P < 0.0001$; minuto 3: 117.6 ± 5.8 %, $P = 0.0307$; minuto 5: 122.4 ± 7.2 %, $P = 0.0054$; $n = 21$), que no fue muy diferente a la

encontrada tras estimular su homólogo dorsal ($P = 0.9579$) en términos generales. Por último, la actividad neuronal del 22.7 % restante ($n = 12$) se vio inhibida únicamente durante el primer minuto (73.4 ± 5.5 %, $P = 0.041$; Figura 44 C derecha), sin presentar diferencias estadísticamente significativas con la inhibición prelímbica ($P > 0.9999$). Tampoco se encontraron grandes diferencias en las magnitudes de facilitación ($P = 0.9994$) o inhibición ($P = 0.9816$) entre núcleos talámicos.

3. Modulación prefrontal sobre los potenciales evocados somatosensoriales a nivel talámico

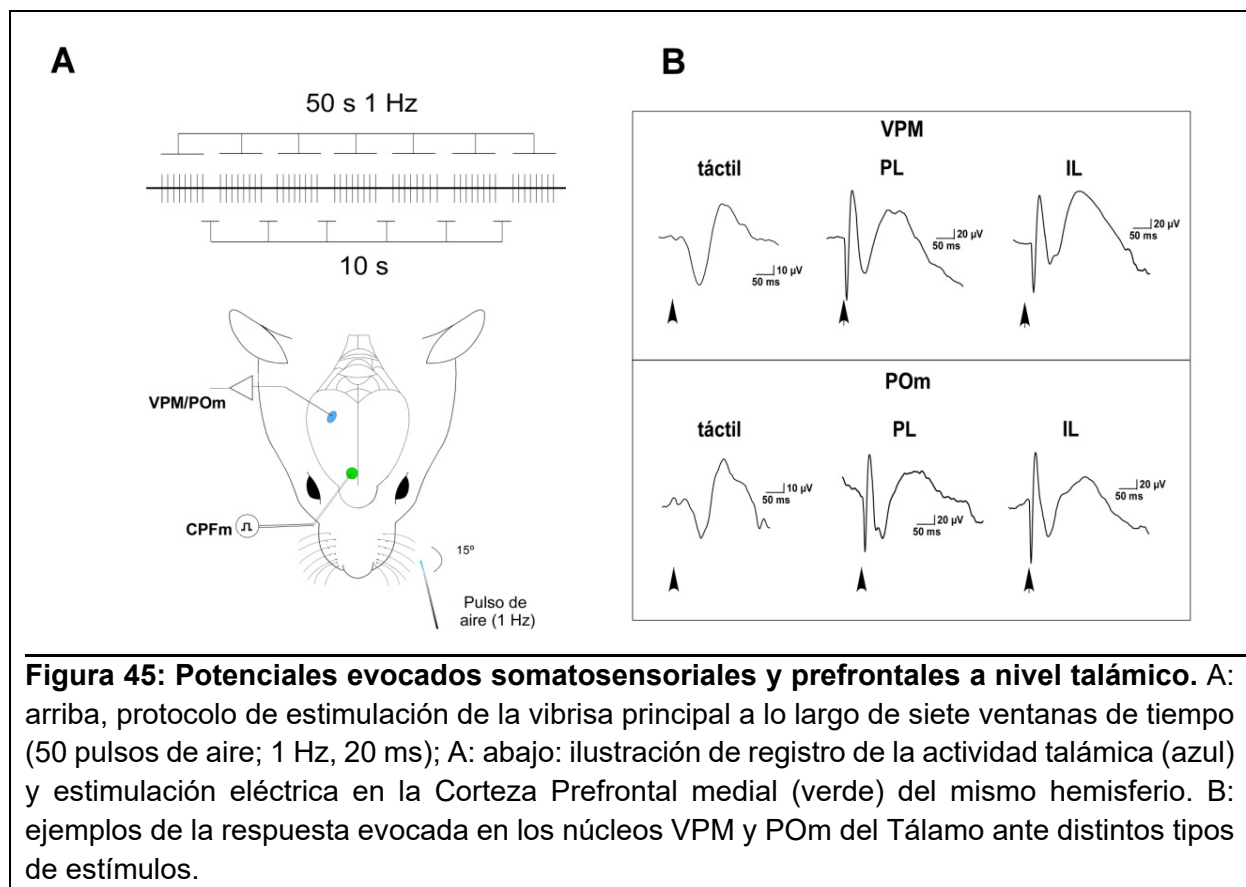
Hasta ahora, el reclutamiento de CPFm durante la estimulación somatosensorial nos ha permitido ahondar en el comportamiento fisiológico de los núcleos VPM y POm a nivel unitario. Por un lado, los estímulos eléctricos desde la Corteza Prelímbica suscitaron una mayor frecuencia de disparo y duración de la respuesta evocada al compararlas con el VPM, hecho que también visto ante la estimulación somestésica con pulsos de aire. La ventana temporal en la que los estímulos prefrontales inhibieron la respuesta táctil fue relativamente corta (50 – 100 ms) cuando se asociaron estos dos tipos de estímulos. Además, al activar la corteza con trenes de estímulos de alta frecuencia encontramos sutiles diferencias en la proporción de neuronas cuyas respuestas se vieron facilitadas o inhibidas, así como en la duración de las mismas. Por otro lado, la facilitación de las respuestas talámicas a lo largo del eje antero-posterior del POm durante el protocolo de interferencia táctil contralateral se vio revertida al activar la Corteza Prefrontal, desenmascarando un decremento en la actividad neuronal.

3.1 Comunicación prefronto-talámica mediante estímulos simples

Con el propósito de arrojar luz sobre estos fenómenos a una escala poblacional, se procedió inicialmente a determinar las características de los potenciales de campo (PES) de aquellas neuronas constituyentes de los núcleos VPM y POm ante la deflexión de la vibrisa mistacial a 1 Hz de frecuencia a lo largo de siete períodos de tiempo de 50 segundos de duración cada uno y separados entre sí por 10 segundos sin estimulación alguna para evitar fenómenos de adaptación, tal y como se mostró en la Figura 45 A.

El área de los PES registrados en ambas regiones talámicas se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{6, 360} = 0.5763$; $P = 0.6981$), por lo que se agruparon en torno a un valor promedio (VPM: 50.37 ± 1.13 μ V; POm: 58.95 ± 0.68 μ V), y no se encontraron grandes diferencias entre estos núcleos ($P = 0.3657$; Figura 45 B izquierda). Del mismo modo, la latencia al pico (*peak-amplitude latency*) de los PES se mantuvo estable a lo largo del tiempo ($F_{6, 360} = 0.4026$; $P = 0.8772$), por lo que se agrupó en torno a un valor promedio (VPM: 54.11 ± 0.19 ms; POm: 57.8 ± 0.27 ms), y tampoco

se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos núcleos talámicos ($P = 0.2171$).



Mediante estímulos eléctricos simples focalizados en CPFm logramos evocar respuestas en los núcleos talámicos anteriormente mencionados (30 estímulos; 1 Hz, 0.3 – 0.5 ms, 20 - 80 μ A). La estimulación prelímbica suscitó una respuesta evocada de $27.19 \pm 3.18 \mu$ V de amplitud en el VPM y de $26.56 \pm 3.3 \mu$ V en el POm, mientras que la estimulación infralímbica generó una respuesta evocada de $25.9 \pm 4.14 \mu$ V de amplitud en este primer núcleo y de $28.12 \pm 2.97 \mu$ V en POm. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las respuestas evocadas ($F_{3, 122} = 0.0765$, $P = 0.9726$; Figura 45 B centro y derecha). Así mismo, las latencias al pico de las respuestas evocadas desde la Corteza Prelímbica fueron de 54.33 ± 2.6 ms en el VPM y de 47.95 ± 3.8 ms en POm, mientras que las latencias tras la estimulación infralímbica fueron de 51.27 ± 3 ms en el VPM y de 45.29 ± 3.4 ms en el POm (Tabla 17). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las latencias ($F_{3, 150} = 1.4815$, $P = 0.222$).

3.2 Estimulación prefrontal mediante trenes de estímulos de alta frecuencia

Los datos previos muestran características similares entre núcleos en grandes poblaciones neuronales, tanto ante la estimulación táctil como ante estímulos prefrontales simples, y una respuesta estable a lo largo de siete minutos. Al haber

encontrado a nivel unitario sutiles diferencias en la proporción de neuronas talámicas cuyas respuestas somatosensoriales se vieron facilitadas o inhibidas tras la activación prefrontal, así como en la duración de estos efectos, nos propusimos estimular de la misma forma la CPFm y comparar los PES a lo largo de doce ventanas de tiempo con el objeto de suscitar procesos de plasticidad neuronal en ambas estructuras talámicas (y comparar si a nivel poblacional se podían observar unos efectos más claros). Cada ventana de estimulación estaba igualmente constituida por 50 pulsos de aire a 1 Hz (20 ms), seguidos de 10 segundos de silencio estimular para evitar efectos de adaptación, utilizando la primera de ellas como control.

Entre el minuto Control y el siguiente (minuto 1) aplicamos un tren eléctrico de alta frecuencia (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) en las Cortezas Prelímbica o Infralímbica (Figura 46 A). Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo, la región cortical estimulada y el núcleo talámico a registrar ($F_{60\ 4848} = 10.57$; $P < 0.0001$) encontramos de nuevo unas respuestas evocadas control (VPM: $54.21 \pm 6.2 \mu$ V, POM: $58.05 \pm 7.8 \mu$ V) cuya amplitud se mantuvo estable a lo largo del tiempo tanto en el VPM (minuto 1: $94.5 \pm 7.4 \%$, $P > 0.9999$; minuto 6: $99.38 \pm 5.1 \%$, $P > 0.9999$; minuto 12: $77.52 \pm 4.6 \%$, $P = 0.9553$) como en el POM (minuto 1: $105,7 \pm 8 \%$, $P > 0.9999$; minuto 6: $94.02 \pm 5.4 \%$, $P > 0.9999$; minuto 12: $95,95 \pm 2.2 \%$, $P > 0.9999$), presentando similitudes entre sí ($P = 0.9836$; Tabla 18).

La estimulación prelímbica suscitó en el VPM una facilitación de la amplitud de respuesta táctil, sostenida a través del tiempo (minuto 1: $164.81 \pm 9.5 \%$, $P < 0.0001$; minuto 4: $158.06 \pm 13.6 \%$, $P = 0.0002$; minuto 8: $155.81 \pm 11 \%$, $P < 0.0001$; minuto 12: $95.19 \pm 6.4 \%$, $P = 0.9375$). Sin embargo, la misma estimulación generó en el POM una inhibición de la respuesta táctil a corto plazo (minuto 1: $75.56 \pm 4 \%$, $P = 0.0011$; minuto 4: $89.53 \pm 5.5 \%$, $P = 0.9277$; minuto 8: $91 \pm 4.2 \%$, $P = 0.8099$; minuto 12: $113.4 \pm 3.4 \%$, $P = 0.9499$). Estos efectos fueron significativamente antagónicos entre los núcleos talámicos (minutos 1 - 8: $P < 0.0001$; minuto 12: $P = 0.9982$).

Por su parte, la estimulación infralímbica provocó una facilitación de la amplitud de respuesta táctil únicamente tras el primer minuto de registro tanto en VPM (minuto 1: $144.4 \pm 7.7 \%$, $P = 0.0013$; minuto 4: $118.02 \pm 12.6 \%$, $P = 0.9996$; minuto 8: $121.53 \pm 10.2 \%$, $P = 0.9893$; minuto 12: $112.22 \pm 3.9 \%$, $P < 0.0001$; Figura 46 B izquierda) como en el POM (minuto 1: $150 \pm 9.1 \%$, $P = 0.0038$; minuto 4: $109,39 \pm 8.1 \%$, $P > 0.9999$; minuto 8: $137,31 \pm 11.3 \%$, $P = 0.0091$; minuto 12: $89,12 \pm 3.8 \%$, $P = 0.9868$), siendo más potente en este último núcleo (minuto 1: $P = 0.0241$).

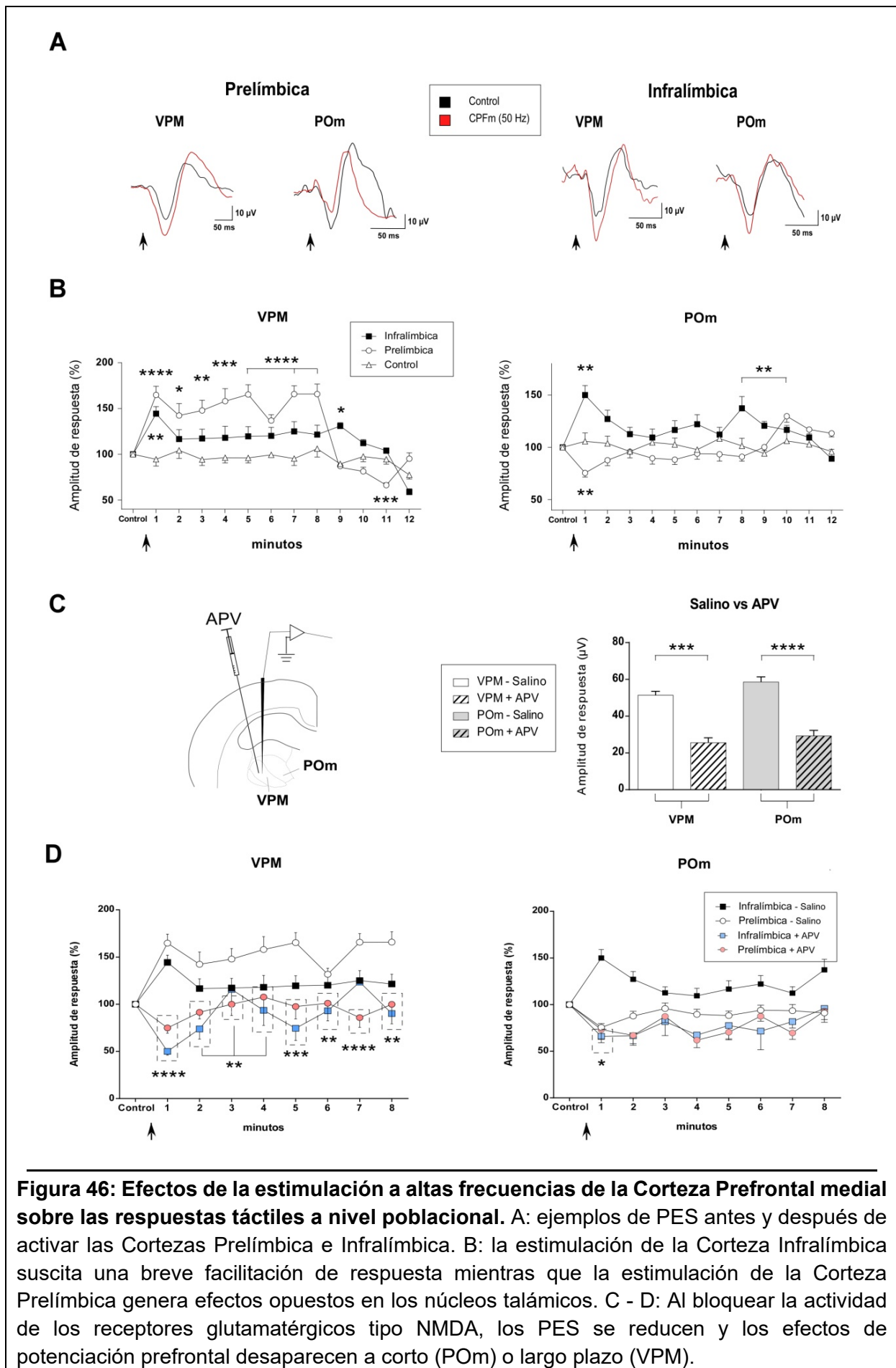


Figura 46: Efectos de la estimulación a altas frecuencias de la Corteza Prefrontal medial sobre las respuestas táctiles a nivel poblacional. A: ejemplos de PES antes y después de activar las Cortezas Prelímbica e Infralímbica. **B:** la estimulación de la Corteza Infralímbica suscita una breve facilitación de respuesta mientras que la estimulación de la Corteza Prelímbica genera efectos opuestos en los núcleos talámicos. **C - D:** Al bloquear la actividad de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA, los PES se reducen y los efectos de potenciación prefrontal desaparecen a corto (POm) o largo plazo (VPM).

Al comparar los efectos de la estimulación prefrontal con el registro control (estimulación 0 μ V) en el VPM, encontramos un aumento considerable en la amplitud de respuesta tanto a corto (Infralímbica – minuto 1: $P = 0.0001$; minuto 4: $P = 0.1238$; minuto 8: $P = 0.1202$; minuto 12: $P > 0.9999$) como a largo plazo (Prelímbica – minuto 1: $P < 0.0001$; minuto 4: $P = 0.002$; minuto 8: $P = 0.0002$; minuto 12: $P = 0.5253$). En el caso del POm, únicamente encontramos diferencias estadísticamente significativas en el tipo de efecto causado tras estimular ambas regiones corticales (minuto 1: $P < 0.0001$; minuto 4: $P = 0.9998$; minuto 8: $P = 0.0285$; minuto 12: $P = 0.2432$; Figura 46 B derecha).

Papel de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA sobre la facilitación de respuesta talámica

La naturaleza glutamatérgica de las células de proyección en estos dos núcleos talámicos nos obligó a cuestionarnos de qué manera la participación de ciertos receptores ionotrópicos, clásicamente involucrados en procesos de plasticidad neuronal, podrían estar mediando los distintos efectos de la activación prefrontal ya encontrados. Con el objeto de abordar este problema, registramos los PES en cada núcleo bajo los protocolos de estimulación cortical a altas frecuencias ya utilizados en el apartado anterior antes y después de la administración local (VPM o POm) del antagonista selectivo de receptores glutamatérgicos tipo NMDA, APV, en concentraciones micromolares (50 μ M, 0.1 – 0.15 μ L; Figura 46 C izquierda).

Antes de estimular la Corteza Prefrontal ($K = 31.28$, $P < 0.0001$), encontramos unas amplitudes de respuesta promedio de $25.58 \pm 3.8 \mu$ V en el VPM y de $29.22 \pm 4.5 \mu$ V en el núcleo Posterior tras administrar APV, resultando ser menores que las registradas en controles (VPM: $P = 0.0001$; POm: $P < 0.0001$; Figura 46 C derecha). La facilitación infralímbica sobre las respuestas talámicas encontrada previamente en condiciones salinas fue bloqueada tanto en el VPM ($F_{64 \ 3376} = 2.143$; $P < 0.0001$; minuto 1: $50.1 \pm 4 \%$, $P < 0.0001$; minuto 4: $93.6 \pm 16 \%$, $P = 0.0049$; minuto 8: $90.2 \pm 10.9 \%$, $P = 0.0027$) como en el POm al administrar APV (minuto 1: $65.9 \pm 6.8 \%$, $P = 0.022$; minuto 4: $67.5 \pm 4.6 \%$, $P = 0.4116$; minuto 8: $95.9 \pm 14.9 \%$, $P = 0.0646$; Tabla 19). La inhibición desenmascarada fue similar entre ambos núcleos talámicos a lo largo del tiempo (minutos 1, 4 y 8: $P > 0.9999$; Figura 46 D izquierda).

Por su parte, la facilitación prelímbica sobre las respuestas táctiles encontrada previamente en condiciones salinas fue igualmente bloqueada en el VPM tras administrar APV (minuto 1: $75 \pm 5.6 \%$, $P < 0.0001$; minuto 4: $107.7 \pm 12.4 \%$, $P = 0.0003$; minuto 8: $99.9 \pm 18.9 \%$, $P < 0.0001$). Sin embargo, la inhibición prelímbica sobre las respuestas táctiles registradas en el POm en presencia del antagonista glutamatérgico no fue muy diferente a la obtenida en condiciones salinas (minuto 1: $73.2 \pm 10.1 \%$, $P = 0.9939$; minuto 4: $61.9 \pm 8.1 \%$, $P = 0.7082$; minuto 8: $93.1 \pm 9.1 \%$, $P = 0.9492$) o al contrastarla con la inhibición desenmascarada en el VPM (minutos 1, 4 y 8: $P > 0.9999$). Por último, las inhibiciones registradas en presencia de APV tras activar las distintas regiones prefrontales fueron similares (minutos 1, 4 y 8: $P > 0.9999$ en ambos núcleos; Figura 46 D derecha).

3.3 Participación de la Corteza de Barriles en la modulación prefronto-talámica sobre las respuestas táctiles

Los resultados anteriores muestran que la CPFm puede ejercer efectos facilitadores sobre las respuestas talámicas a través de la activación de receptores glutamatérgicos tipo NMDA, que podrían proceder de áreas corticales con proyecciones a los núcleos VPM y POm. La CPFm a su vez puede ejercer efectos inhibitorios sobre dichas respuestas, bien a partir de la activación del núcleo Reticular del Tálamo o de la Zona Incerta. Además, la latencia tardía de los potenciales evocados prefrontales tanto en el VPM como en el POm sugiere que las Cortezas Prelímbica e Infralímbica se comunican con estos núcleos a través de varias sinapsis. Una de las estaciones que a su vez ejerce un papel crítico en la modulación de la información táctil a nivel talámico es la Corteza de Barriles. Por un lado, los inputs de las vías Tálamo-Corticales alcanzan distintas regiones de barriles y *Septa* en S1BC. A su vez, las neuronas piramidales de la capa VI de S1BC envían proyecciones glutamatérgicas a las dendritas distales del VPM y del POm, y también al núcleo Reticular Talámico, que ejercerá una influencia inhibitoria sobre la ganancia talámica. Por último, la capa Vb envía inputs glutamatérgicos principalmente al Tronco Encefálico dejando una fibra colateral en las dendritas proximales del POm, y también en la Zona Incerta.

Por tanto, para abordar la cuestión sobre si los procesos de plasticidad neuronal encontrados en el Tálamo tras estimular la CPFm requieren la mediación de la Corteza de Barriles, registramos inicialmente los PES de la capa infragranular de esta última corteza, ya que proyecta a los núcleos VPM y POm, y estimulamos la Corteza Prefrontal (Figura 47 A izquierda).

La estimulación de CPFm mediante pulsos eléctricos simples (1 Hz, 0.3 ms, 20 – 80 μ A) evocó respuestas en la capa infragranular de S1BC con unas latencias máximas de 61.3 ± 3.4 ms al estimular la región prelímbica ($n = 16$) y de 52.3 ± 3.1 ms al estimular la región infralímbica ($n = 16$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas latencias ($U = 81.50$, $P = 0.0795$; Figura 47 A derecha). Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo y la región prefrontal estimulada ($F_{20\ 650} = 2.475$; $P = 0.0004$), encontramos en la Corteza de Barriles unas respuestas táctiles control de 37.46 ± 1.96 μ V de amplitud, que se mantuvieron relativamente estables a lo largo del tiempo (minuto 1: 94.8 ± 4.7 %, $P > 0.9999$; minuto 4: 84.23 ± 7.3 %, $P = 0.8997$; minuto 7: 81.6 ± 6.7 %, $P = 0.8961$; minuto 10: 86.2 ± 9.9 %, $P = 0.8261$; Tabla 20). La estimulación de la Corteza Prelímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) suscitó una potenciación de las respuestas infragranulares con respecto al control principalmente en los tres minutos posteriores (minuto 2: 132.5 ± 11.9 %, $P = 0.0322$; minuto 3: 143.1 ± 16 %, $P = 0.0023$; minuto 7: 119.7 ± 9.5 %, $P = 0.1379$; minuto 10: $P = 0.2809$), mientras que la estimulación de la Corteza Infralímbica generó una facilitación más duradera (minuto 2: $P = 0.038$; minuto 4: $P = 0.0132$; minuto 7: $P = 0.0122$; minuto 10: $P = 0.0514$). No se encontraron

grandes diferencias en la magnitud de la potenciación provocada tras estimular ambas regiones prefrontales ($P = 0.8484$; Figura 47 B).

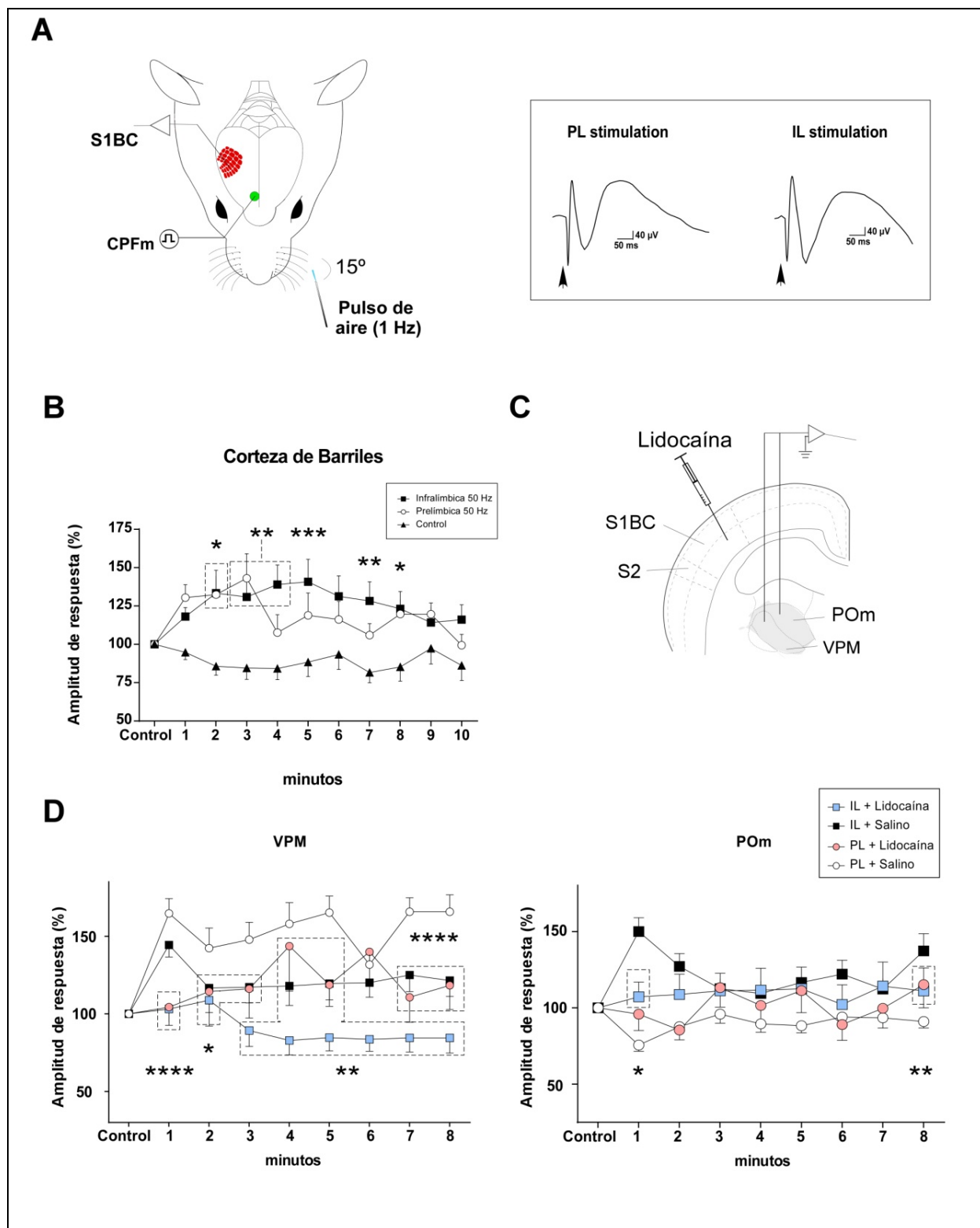


Figura 47: La Corteza de Barriles modula los efectos de facilitación de respuesta táctil en el Tálamo tras estimular la Corteza Prefrontal a altas frecuencias. A: ilustración de registro de la actividad de la Corteza de Barriles y estimulaciones táctil y prefrontal, así como ejemplos de respuestas evocadas en la capa infragranular. B: PES infragranulares en condiciones control y de estimulación prefrontal a altas frecuencias (50 Hz, 500 ms, 20 – 80

μA). C: esquema anatómico donde se muestra la aplicación de lidocaína en la Corteza de Barriles mientras se registra la actividad talámica. D: comparación de las inyecciones salinas con el anestésico sobre los efectos plásticos prefronto-talámicos.

Los efectos de plasticidad prefrontal sobre las respuestas talámicas desaparecen al inhibir las proyecciones descendentes desde S1BC

Habiendo comprobado que la respuesta somatosensorial de la Corteza de Barriles es sensible a la estimulación eléctrica y a la inhibición farmacológica de la Corteza Prefrontal, se registraron los PES de VPM y P_{Om} bajo los protocolos de estimulación prefrontal a altas frecuencias antes y después de la administración del anestésico local lidocaína (2%) en S1BC con el objetivo de determinar si la modulación prefronto-talámica ocurre directamente desde la Corteza Prefrontal o bien a través de la Corteza de Barriles (Figura 47 C). Sin estimular la Corteza Prefrontal (0 μA, $F_{3\ 661} = 4.611$; $P = 0.0033$), encontramos una amplitud de respuesta promedio en el VPM de 48.22 ± 3.6 μV y de 41.82 ± 3.36 μV en el P_{Om} tras administrar lidocaína en S1BC, sin mostrar diferencias estadísticamente significativas entre los núcleos ($P = 0.7204$). Si bien los potenciales evocados fueron similares entre las condiciones salina y de inhibición cortical en el VPM ($P = 0.9183$), el P_{Om} sufrió una clara reducción de la amplitud de respuesta tras administrar lidocaína ($P = 0.0045$).

Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo, la región prefrontal estimulada y la condición farmacológica ($F_{24\ 1704} = 2.129$; $P = 0.0012$), obtuvimos los siguientes resultados en el VPM. En presencia del anestésico, la amplitud de respuesta registrada tras la estimulación de la Corteza Prelímbica (minuto 1: 104.4 ± 9.8 %, $P > 0.9999$; minuto 4: 143.7 ± 29.1 %, $P = 0.9589$; minuto 8: 118.5 ± 15.6 %, $P > 0.9999$) e Infralímbica (minuto 1: 103.1 ± 10.5 %, $P > 0.9999$; minuto 4: 82.9 ± 9.4 %, $P = 0.9416$; minuto 8: 84.5 ± 9.7 %, $P = 0.9746$) fue similar a la hallada durante el minuto Control (Tabla 21). La administración de Lidocaína en S1BC resultó suficiente para bloquear la facilitación prelímbica (minuto 1: $P < 0.0001$; minuto 4: $P = 0.0074$; minuto 8: $P < 0.0001$) e infralímbica (minuto 1: $P < 0.0001$; minuto 4: $P = 0.0025$; minuto 8: $P = 0.0021$) encontrada previamente en condiciones control. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre las regiones prefrontales estimuladas bajo condiciones de inhibición cortical (minuto 1: $P = 0.9994$; minuto 4: $P = 0.4231$; minuto 8: $P = 0.7661$; Figura 47 D izquierda).

En cuanto al P_{Om} ($F_{24\ 2240} = 3.130$; $P < 0.0001$), la amplitud de respuesta registrada tras la estimulación de la Corteza Prelímbica (minuto 1: 95.8 ± 10.7 %, $P > 0.9999$; minuto 4: 101.5 ± 11.9 %, $P > 0.9999$; minuto 8: 115.2 ± 15.2 %, $P = 0.9993$) e Infralímbica (minuto 1: 107.2 ± 9.7 %, $P > 0.9999$; minuto 4: 111.6 ± 14.4 %, $P = 0.9984$; minuto 8: 111 ± 15.2 %, $P > 0.9999$) fue similar a la registrada el minuto Control en condiciones de inhibición de S1BC. La administración de Lidocaína en S1BC resultó suficiente para bloquear la facilitación infralímbica (minuto 1: $P = 0.0105$; minuto 4: $P = 0.8809$; minuto 8: $P = 0.0046$) encontrada previamente en condiciones salinas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre condiciones farmacológicas tras estimular la Corteza Prelímbica (minuto 1: $P =$

0.9997; minuto 4: $P = 0.8253$; minuto 8: $P = 0.9902$) ni entre regiones prefrontales estimuladas tras administrar el anestésico (minuto 1: $P = 0.9856$; minuto 4: $P = 0.9947$; minuto 8: $P = 0.9416$; Figura 47 D derecha).

4. Estimulación prefrontal durante la interferencia táctil contralateral y auditiva a nivel talámico

Los resultados anteriores muestran una distribución similar en la proporción de neuronas cuya respuesta evocada somatosensorial se ve afectada por una facilitación o inhibición en el VPM. Las diferencias en este núcleo son sutiles, pues la inhibición tras estimular ambas cortezas se encuentra hasta los 5 minutos posteriores mientras que únicamente tras la activación prelímbica se consigue una potenciación duradera. En cuanto al núcleo Posterior, el tono inhibitorio es prácticamente ubicuo tras estimular la Corteza Prelímbica, a diferencia de su homólogo ventral donde no solo hay un 17% más de neuronas cuya frecuencia de disparo se ve facilitada, sino que además permanece a lo largo del tiempo. Por ello, quisimos determinar en qué medida la activación prefrontal mediante trenes de pulsos a altas frecuencias podría influir en la inserción de un estímulo distractor al registrar la respuesta evocada somatosensorial en el Tálamo.

Las neuronas registradas en cada núcleo fueron sometidas a dos tipos de protocolos de interferencia sensorial tras estimulación prefrontal y a un protocolo de interferencia donde no se produjo activación cortical alguna (0 μ A; segundo control). Estos consistieron en una estimulación táctil de la vibrisa contralateral (hemisferio opuesto) a 1 Hz y una estimulación auditiva binaural con un ruido blanco continuo (20 Hz – 20 kHz) a 60 dB, de la misma forma en que se llevó a cabo en S1BC (Figura 48 A). La estimulación eléctrica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) de la Corteza Prelímbica o Infralímbica se llevó a cabo inmediatamente antes de comenzar cada protocolo de interferencia.

Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo, la región cortical estimulada y el tipo de interferencia sensorial aplicada ($F_{26, 624} = 10.64$; $P < 0.0001$) encontramos una respuesta evocada somatosensorial estable a lo largo del tiempo tanto en VPM (1.41 ± 0.08 espigas/estímulo, $P = 0.2742$) como en POm (1.35 ± 0.12 espigas/estímulo, $P = 0.0852$) sin encontrar grandes diferencias entre estos dos núcleos ($P > 0.9999$; Tabla 22). La estimulación de la vibrisa homóloga contralateral (durante el período de interferencia) simultánea a la de la vibrisa principal no suscitó cambios significativos en la frecuencia de disparo (119.9 ± 9.87 %, $P = 0.5166$) del VPM, y ni la activación prelímbica (105.9 ± 3.9 %, $P = 0.9789$) ni la infralímbica (99.5 ± 2.7 %, $P = 0.9425$; Figura 48 B izquierda) consiguieron modular dichas respuestas.

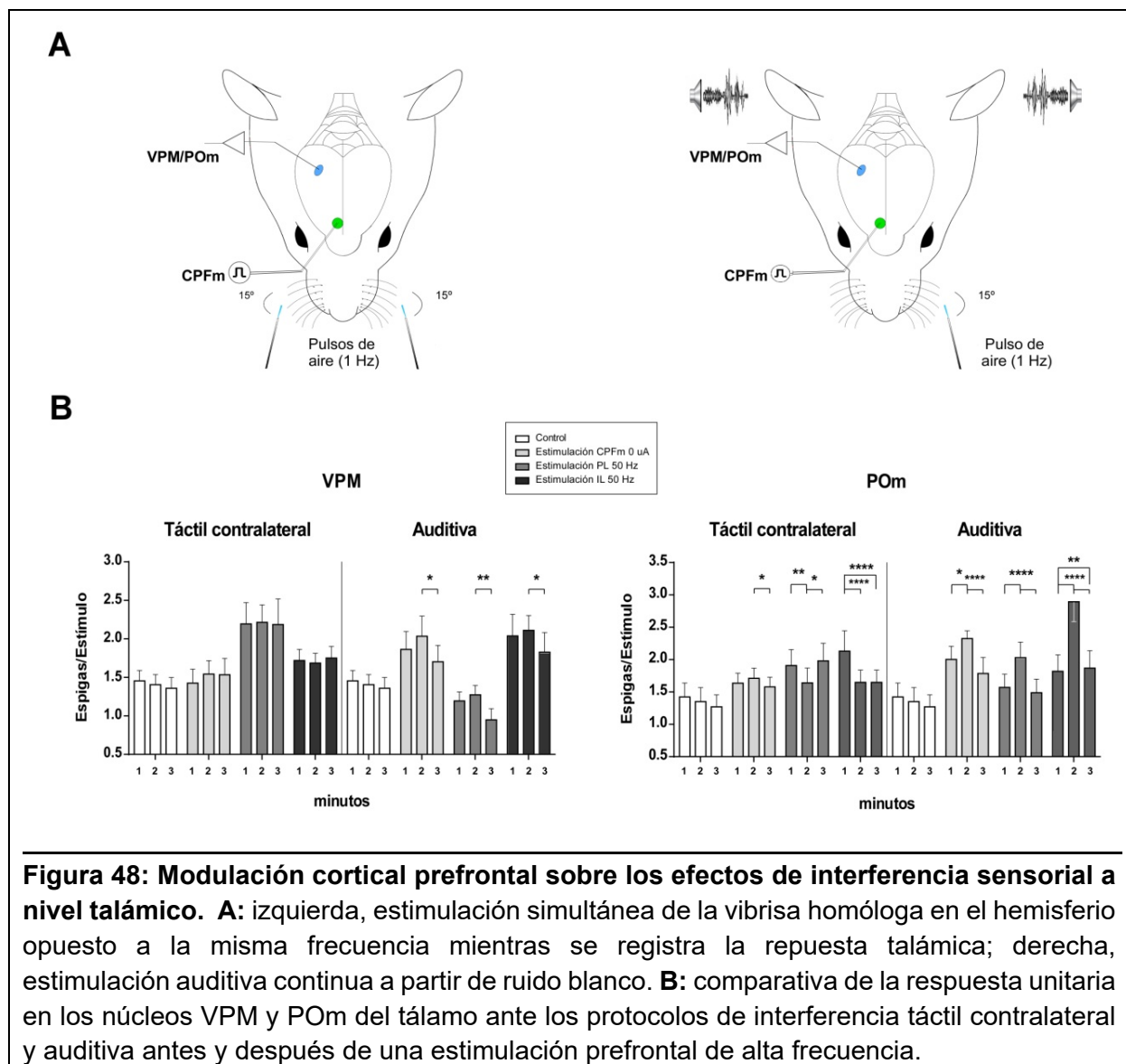


Figura 48: Modulación cortical prefrontal sobre los efectos de interferencia sensorial a nivel talámico. **A:** izquierda, estimulación simultánea de la vibrisa homóloga en el hemisferio opuesto a la misma frecuencia mientras se registra la repuesta talámica; derecha, estimulación auditiva continua a partir de ruido blanco. **B:** comparativa de la respuesta unitaria en los núcleos VPM y POm del tálamo ante los protocolos de interferencia táctil contralateral y auditiva antes y después de una estimulación prefrontal de alta frecuencia.

Al aplicar el mismo protocolo de interferencia registrando la actividad del POm, encontramos una frecuencia de disparo similar a la del control ($110.3 \pm 4.8 \%$, $P = 0.371$). Sin embargo, la estimulación de la Corteza Prelímbica (Interferencia: $83.3 \pm 3 \%$, $P = 0.0232$) e Infralímbica (Interferencia: $64.5 \pm 9.5 \%$, $P < 0.0001$; Recuperación: $66.5 \pm 6.9 \%$, $P < 0.0001$; Figura 48 B derecha) generó una clara inhibición de respuesta. No se encontraron grandes diferencias en la magnitud de activación entre las distintas regiones prefrontales en el VPM ($P = 0.98$) ni en el POm ($P > 0.9999$) durante el período de Interferencia.

En el mismo período, la respuesta evocada somatosensorial del VPM no se vio afectada significativamente por la interferencia auditiva ($112.1 \pm 9.8 \%$, $P = 0.2564$), y ni la activación prelímbica ($117 \pm 12.7 \%$, $P = 0.7395$) ni la infralímbica ($104 \pm 2.7 \%$, $P = 0.7589$) suscitaron grandes cambios. Aunque la frecuencia de disparo durante el período de Recuperación fue, en todos los casos, menor que la registrada durante el período previo (Control: $91.5 \pm 5 \%$, $P = 0.006$; Prelímbica: $71.9 \pm 7.1 \%$, $P = 0.0074$; Infralímbica: $89.4 \pm 3.5 \%$, $P = 0.0145$; Figura 48 B izquierda), la actividad del Control

no fue muy diferente a aquella obtenida tras estimular la Corteza Prelímbica ($P = 0.7928$) o Infralímbica ($P > 0.9999$), ni entre ambas cortezas ($P = 0.5181$). Por último, al registrar la frecuencia de disparo en el POm bajo el mismo protocolo, encontramos un breve aumento de la respuesta evocada somatosensorial durante el período de interferencia ($131.6 \pm 17 \%$, $P = 0.0159$) y tras estimular la Corteza Prelímbica ($137 \pm 10.7 \%$, $P < 0.0001$) e Infralímbica ($170.3 \pm 13 \%$, $P < 0.0001$; Figura 48 B derecha). Sin embargo, no se encontraron grandes diferencias entre el control y la estimulación prefrontal (Prelímbica: $P > 0.9999$; Infralímbica: $P = 0.9412$), ni entre ambas cortezas ($P = 0.3987$) durante el período de interferencia.

5. Papel de la Zona Incerta en la modulación prefrontal sobre las respuestas táctiles del núcleo Posterior del Tálamo

A lo largo de los experimentos hemos demostrado en poblaciones neuronales y unidades aisladas los efectos de inhibición farmacológica y activación eléctrica prefrontal sobre las respuestas somestésicas del Tálamo, importantes tanto en procesos de integración sensorial entre ambos hemisferios como en la plasticidad sináptica. Descubrimos que los pulsos simples desde la Corteza Prefrontal inhiben las respuestas táctiles en ambos núcleos cuando estaban separados ≈ 50 ms, y que la estimulación prefrontal a altas frecuencias provoca efectos de potenciación y depresión de dichas respuestas a corto plazo. Es más, esta modulación prefronto-talámica depende por un lado de la activación de los receptores glutamatérgicos tipo NMDA y por otro lado del correcto funcionamiento de la Corteza de Barriles.

Sin embargo, la depresión selectiva que ejerce la Corteza Prelímbica sobre las respuestas táctiles del núcleo Posterior no puede ser explicada únicamente por una modulación descendente desde S1, por lo que consideramos que la Corteza Prefrontal podría estar activando, además, el núcleo extra-talámico inhibitorio Zona Incerta. Para abordar esta cuestión, registramos inicialmente la actividad espontánea incertal y las respuestas evocadas a nivel unitario, así como la latencia al pico de los potenciales de campo. Así mismo, se registraron los potenciales evocados por estimulación de otra vía de comunicación con la Zona Incerta como es el Colículo Superior lateral.

A nivel poblacional, la latencia al pico de los potenciales registrados fue de 47.4 ± 2.7 ms, 52.6 ± 2.9 ms y de 53.9 ± 3.1 ms al estimularse las Cortezas Prelímbica e Infralímbica y el Colículo Superior lateral, respectivamente. Por otro lado, las unidades incertales identificadas mostraron una actividad espontánea de 2 ± 0.12 espigas/segundos ($n = 64$) y una frecuencia de disparo de 1.34 ± 0.15 espigas/estímulo, 1.11 ± 0.13 espigas/estímulo y 1.17 ± 0.1 espigas/estímulo ante la estimulación prelímbica, infralímbica y colicular. En cuanto a su duración, las Cortezas Prelímbica e Infralímbica evocaron unas respuestas de 7.55 ± 1 ms y 5.72 ± 0.68 ms, mientras que la respuesta del Colículo Superior duró 6.1 ± 0.69 ms. La máxima respuesta tuvo lugar 5.26 ± 0.37 ms, 4.9 ± 0.33 ms y 5.57 ± 0.15 ms tras el pulso eléctrico para la Corteza Prelímbica, Corteza Infralímbica y Colículo, respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las regiones prefrontales ni entre estas y el Colículo Superior para ninguno de los parámetros registrados (Latencia al pico de LFP: $F_{2,65} = 1.478$; $P = 0.2357$; frecuencia de disparo: $F_{2,62} = 0.8648$; $P = 0.4262$; duración de las respuestas evocadas: $F_{2,60} = 1.459$; $P = 0.2406$; latencia de respuesta unitaria: $F_{2,57} = 1.364$; $P = 0.264$; Tabla 23).

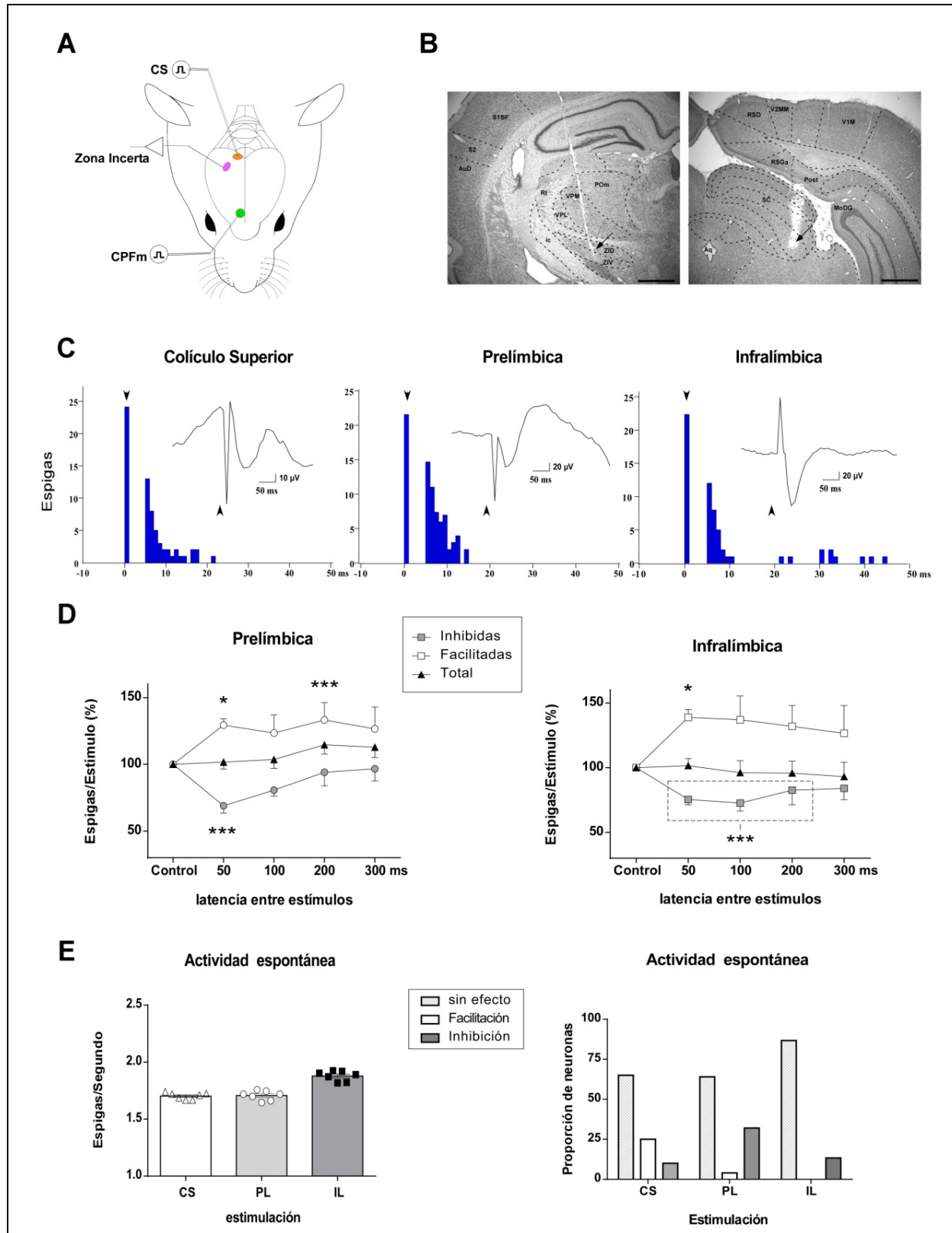


Figura 49: La Corteza Prefrontal medial influye diferencialmente en las respuestas evocadas incertales ante la estimulación colicular. A: ilustración de registro de la actividad incertal y estimulación eléctrica prefrontal y colicular. B: comprobación anatómica donde se muestran los trazos de electrodos de registro y estimulación en la región ventral medial de la Zona Incerta y en el Colículo Superior lateral, respectivamente. C: ejemplos de respuestas evocadas en la Zona Incerta a nivel unitario y en potenciales de campo. D: protocolo de estímulos pareados segmentando las respuestas según el efecto suscitado por la asociación prefronto-colicular. E, izquierda: actividad espontánea incertal registrada antes y después de la aplicación de un tren eléctrico a altas frecuencias en Colículo y Corteza Prefrontal (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A); derecha: proporción de neuronas incertales cuya actividad espontánea se vio afectada por dichas estimulaciones.

5.1. Efecto de los estímulos pareados sobre las respuestas evocadas incertales

El Colículo Superior lateral está a menudo relacionado con la actividad somatosensorial en tanto en cuanto recibe colaterales trigeminales desde la parte oral del núcleo Espinal. Debido a que no encontramos repuestas claras a la estimulación de las vibrisas para poder estudiar el efecto de la estimulación de la CPFm, utilizamos la estimulación eléctrica del Colículo como medio para evocar respuestas control en la Zona Incerta, dada su estrecha y directa relación en cuanto al procesamiento atencional y de integración sensorio-motora. Por ello, se llevó a cabo un protocolo de estímulos pareados (*paired-stimulation*) coliculares y prefrontales (1 Hz, 0.3 – 0.5 ms, 20 – 80 μ A) a diferentes intervalos temporales (50, 100, 200 y 300 ms) de manera similar a como ya lo ejecutamos con las deflecciones de vibrisa (Figura 49 A - B). Registramos inicialmente una frecuencia de disparo control en la Zona Incerta de 0.99 ± 0.27 espigas/estímulo ($n = 59$; Tabla 24). Tras parear los pulsos coliculares con los prelímbicos (0.96 ± 0.02 espigas/estímulo) e infralímbicos (1.04 ± 0.04 espigas/estímulo), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los intervalos de demora ni entre las áreas prefrontales ($t = 1.816$; $P = 0.1143$).

Es posible que esta invariabilidad en el promedio se deba a que la Zona Incerta posee múltiples subtipos neuronales a lo largo de su eje rostro-caudal y dorso-ventral, por lo que segmentamos las respuestas incertales dependiendo de los efectos (facilitación, inhibición o sin efecto) suscitados al activar ambas regiones prefrontales ($F_{20, 212} = 5.102$; $P < 0.0001$; Figura 49 C). Al parear el estímulo test (colicular) con el evocado desde la Corteza Prelímbica, obtuvimos casi un 30 % de neuronas cuyas respuestas a lo largo de los diferentes intervalos fueron similares al control (50 ms: 95.6 ± 1.7 %, $P = 0.9221$; 100 ms: 98.8 ± 6.2 %, $P > 0.9999$; 200 ms: 109.3 ± 7.7 %, $P = 0.884$; 300 ms: 109.8 ± 7.2 %, $P = 0.9296$). Así mismo, más del 40 % de las neuronas registradas sufrió una facilitación de respuesta prácticamente a lo largo de todos los intervalos (50 ms: 129.5 ± 4.8 %, $P = 0.0123$; 100 ms: 123.5 ± 13.6 %, $P = 0.1237$; 200 ms: 133.3 ± 13.1 %, $P = 0.0081$; 300ms: 126.6 ± 16.4 %, $P = 0.0601$), mientras que el 29.4 % restante de neuronas registradas vio su respuesta evocada inhibida únicamente cuando los estímulos se distanciaban 50 ms en el tiempo (69 ± 5.6 %, $P = 0.0002$; 100

ms: $80.7 \pm 4.5 \%$, $P = 0.1032$; 200 ms: $94.1 \pm 10.2 \%$, $P = 0.831$; 300 ms: $96.7 \pm 9.1 \%$, $P = 0.9928$; Figura 49 D izquierda).

Por su parte, al parear el estímulo test con el evocado desde la Corteza Infralímbica, el 40 % de las neuronas registradas que mostraron una invariabilidad en el intervalo más breve, sufrieron una paulatina inhibición de respuesta en los intervalos más largos (50 ms: $96.3 \pm 1.6 \%$, $P = 0.9454$; 100 ms: $86.1 \pm 3.3 \%$, $P = 0.0446$; 200 ms: $81.1 \pm 5.7 \%$, $P = 0.0021$; 300 ms: $76.9 \pm 5.2 \%$, $P < 0.0001$). A su vez, y únicamente durante el intervalo más corto, el 28 % del total de neuronas vieron su frecuencia de disparo potenciarse (50 ms: $139 \pm 5.9 \%$, $P = 0.0191$; 100 ms: $137.2 \pm 27.1 \%$, $P = 0.2837$; 200 ms: $132.1 \pm 27 \%$, $P = 0.5401$; 300 ms: $126.6 \pm 36.6 \%$, $P = 0.9561$), mientras que el 32 % restante de neuronas sufrieron una inhibición de respuesta a casi todos los intervalos (50 ms: $75.5 \pm 4.1 \%$, $P = 0.0063$; 100 ms: $72.7 \pm 6.2 \%$, $P = 0.0015$; 200 ms: $82.6 \pm 11.3 \%$, $P = 0.004$; 300 ms: $84 \pm 8.8 \%$, $P = 0.1233$; Figura 49 D derecha).

5.2. La estimulación prefrontal a altas frecuencias no es suficiente para generar efectos plásticos en la actividad espontánea incertal

Los resultados obtenidos en el apartado anterior muestran que la estimulación con pulsos simples de la Corteza Prelímbica genera una facilitación de las respuestas evocadas incluso cuando el intervalo entre estímulos es de 200 ms en más del 40 % de las neuronas incertales, mientras que sus efectos inhibitorios únicamente ocurren a intervalos muy breves (50 ms). Por el contrario, la misma estimulación en la Corteza Infralímbica genera una mínima facilitación de las respuestas evocadas (50 ms) en el 28 % de las neuronas, mientras que la inhibición de respuesta ocurre tanto a intervalos cortos como largos (200 ms) en el 32 % del total. Con el objeto de estudiar posibles efectos a largo plazo de la estimulación prefrontal, registramos inicialmente la actividad espontánea de la Zona Incerta durante tres minutos antes de la aplicación de un tren eléctrico a altas frecuencias en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A), de un total de siete minutos de registro. Se estimuló de la misma forma el Colículo Superior como contraste (Figura 49 E izquierda).

Las neuronas registradas durante los tres primeros minutos mostraron una actividad espontánea media de 1.76 ± 0.07 espigas/segundo. La estimulación a altas frecuencias de las Cortezas Prelímbica (minuto 3: $94.9 \pm 2.3 \%$, $P = 0.3155$; minuto 6: $98.9 \pm 3.3 \%$, $P = 0.9977$) e Infralímbica (minuto 3: $99.9 \pm 1.9 \%$, $P = 0.9973$; minuto 6: $99.2 \pm 3.1 \%$, $P = 0.5571$), así como del Colículo Superior (minuto 3: $105 \pm 3.2 \%$, $P = 0.8019$; minuto 6: $101.7 \pm 4.1 \%$, $P = 0.9565$) no fue suficiente para generar cambios significativos en la actividad espontánea incertal ($F_{12, 342} = 1.453$; $P = 0.1404$; Tabla 25). De manera únicamente descriptiva, la mayoría de los casos individuales registrados se mantuvo en valores similares al control tras estimular las distintas estructurales neuronales (Corteza Prelímbica: 64 %; Corteza Infralímbica: 86.7 %; Colículo Superior: 65 %). Sin embargo, la diferencia radica en la proporción de neuronas cuya actividad espontánea mostró inicialmente una facilitación (Corteza Prelímbica: 4 %; Corteza Infralímbica: 0 %; Colículo Superior: 25 %) o una inhibición

(Corteza Prelímbica: 32 %; Corteza Infralímbica: 13.4 %; Colículo Superior: 10 %; Figura 49 E derecha).

5.3. La inhibición selectiva de la Zona Incerta revierte los efectos de modulación prefrontal en el núcleo Posterior del Tálamo

Si bien la activación prefrontal y la colicular, que previamente habían convergido dando lugar a una facilitación sostenida de las respuestas evocadas coliculares y a una inhibición infralímbica sostenida de las mismas, no lograron alterar significativamente la actividad espontánea global en la Zona Incerta, continuamos explorando si realmente la inhibición a corto plazo de las respuestas táctiles en el núcleo Posterior tras la estimulación prefrontal estaba mediada por la Zona Incerta. En esta línea, registramos a nivel poblacional y unitario la amplitud de respuesta y frecuencia de disparo en el POM bajo los protocolos de estimulación prefrontal a altas frecuencias antes y después de reducir farmacológicamente la actividad incertal al administrar Muscimol de forma local (Figura 50 A).

Potenciales de campo

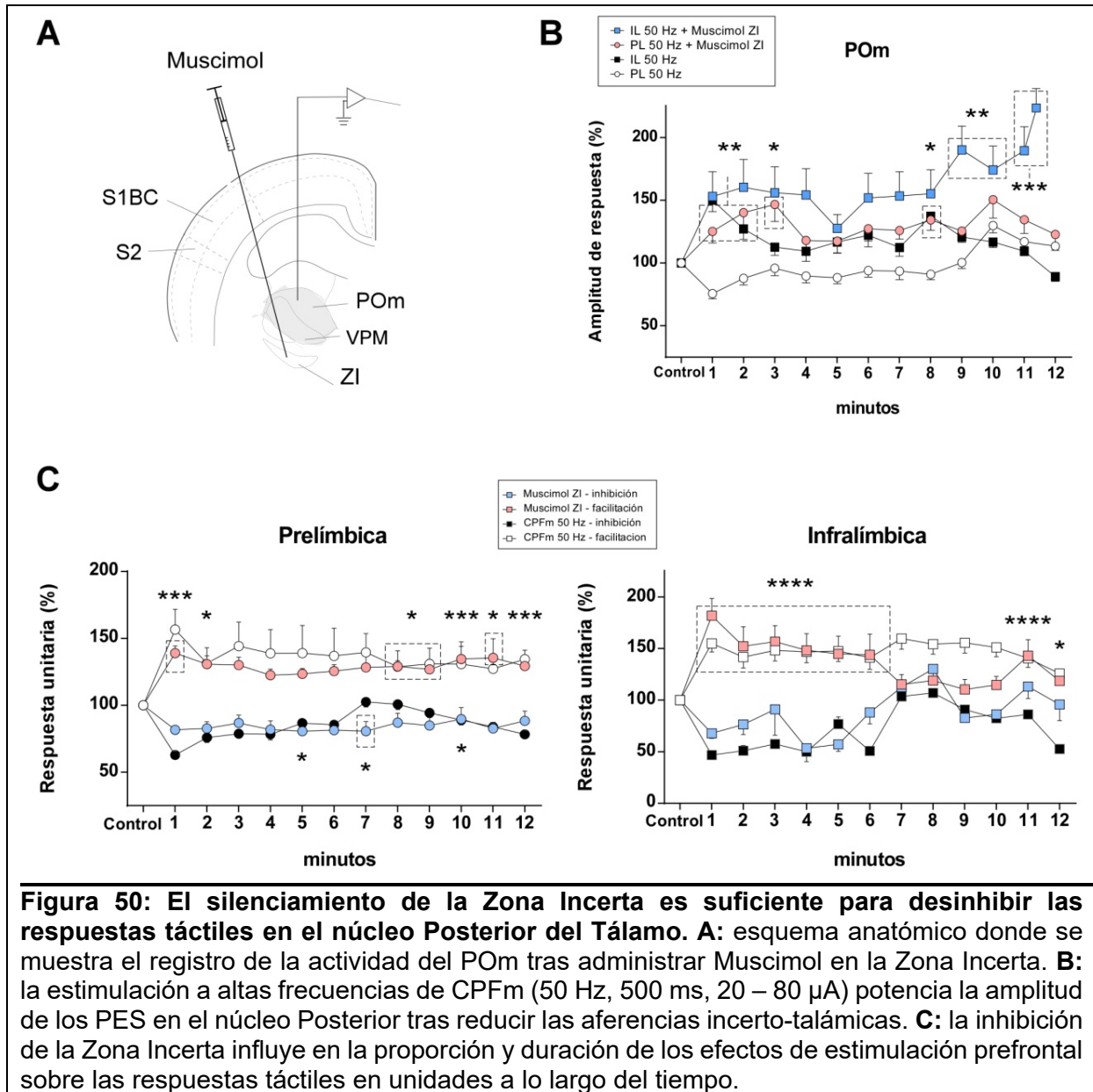
Tras determinar los efectos de la interacción entre el tiempo, la región cortical estimulada y la condición farmacológica ($F_{60,4092} = 5.092$; $P < 0.0001$), encontramos al reducir la actividad incertal una amplitud de respuesta de $61.46 \pm 2 \mu\text{V}$ en el minuto Control, que se mostró invariable a lo largo del tiempo ($0 \mu\text{A}$, $P > 0.9999$). Estas respuestas fueron similares a las encontradas en condiciones salinas ($P > 0.9999$).

Así mismo, la inhibición de la Zona Incerta desenmascaró un aumento de la amplitud de respuesta en el núcleo Posterior al estimular la Corteza Prelímbica, especialmente tras los tres primeros minutos (minuto 1: $125.1 \pm 9.2 \%$, $P = 0.714$; minuto 3: $146.6 \pm 13.5 \%$, $P = 0.0086$; minuto 8: $125.9 \pm 6.8 \%$, $P = 0.088$; minuto 12: $122.7 \pm 10.8 \%$, $P = 0.9925$; Tabla 26). Así mismo, encontramos cambios importantes ente las condiciones farmacológicas a lo largo del tiempo (minuto 1: $P = 0.0067$; minuto 3: $P = 0.0415$; minuto 8: $P = 0.0447$; minuto 12: $P > 0.9999$). Por su parte, la facilitación inicial de respuesta hallada en condiciones salinas tras estimular la Corteza Infralímbica se sostuvo prácticamente a lo largo de todo el experimento tras inhibir el núcleo extra-talámico (minuto 1: $162.5 \pm 21.4 \%$, $P = 0.1259$; minuto 3: $159.4 \pm 20.6 \%$, $P = 0.0324$; minuto 8: $156.5 \pm 18.7 \%$, $P = 0.0289$; minuto 12: $235 \pm 20.2 \%$, $P < 0.0001$; Figura 50 B). Sin embargo, las condiciones farmacológicas se diferenciaron únicamente en los últimos cuatro minutos del experimento (minuto 1: $P > 0.9999$; minuto 3: $P = 0.3433$; minuto 8: 0.9881 ; minuto 12: $P < 0.0001$).

Registros unitarios

A nivel unitario (Controles: $F_{12,732} = 2.404$; $P = 0.0047$), la frecuencia de disparo promedio en el núcleo Posterior fue de 1.37 ± 0.05 espigas/estímulo y de 0.99 ± 0.07 espigas/estímulo para las condiciones salina y de inhibición incertal, respectivamente.

No se encontraron variaciones significativas a lo largo del tiempo para ninguna de estas condiciones (Salino: $P = 0.6204$; Muscimol: $P > 0.9999$), ni tampoco entre sí mismas ($P = 0.2682$). Como ocurrió previamente al comparar la actividad talámica tras activar la Corteza Prefrontal a altas frecuencias, segmentamos los valores dependiendo del efecto generado (Prelímbica: $F_{84\ 2736} = 4.708$; $P < 0.0001$; Infralímbica: $F_{84\ 1872} = 5.722$; $P < 0.0001$; Tabla 27).



La estimulación de la Corteza Prelímbica en condiciones control suscitó una potenciación de respuesta en un tercio de las neuronas registradas (minuto 1: $156.7 \pm 15.2 \%$, $P < 0.0001$; minuto 4: $138.84 \pm 17.8 \%$, $P = 0.0027$; minuto 8: $128.79 \pm 12 \%$, $P = 0.9986$; minuto 12: $134.45 \pm 13.9 \%$, $P = 0.9051$). En condiciones de inhibición incertal, generó un ligero aumento de la respuesta evocada en el 40.3 % de los casos (minuto 1: $139 \pm 5.5 \%$, $P = 0.0018$; minuto 4: $122.5 \pm 4.5 \%$, $P = 0.6862$; minuto 8: $129 \pm 4.2 \%$, $P = 0.0793$; minuto 12: $129.29 \pm 11.8 \%$, $P = 0.0013$). Por otro lado, un 34.2

% de las respuestas registradas en condiciones salinas sufrió una inhibición durante parte del experimento (minuto 1: 62.85 ± 1.7 %, $P < 0.0001$; minuto 4: 78.25 ± 4.2 %, $P = 0.0003$; minuto 8: 100.76 ± 3.9 %, $P > 0.9999$; minuto 12: 78.28 ± 2.3 %, $P = 0.0013$), efecto que desapareció tras administrar Muscimol en el núcleo extra-talámico (24.2 % de los casos - minuto 1: 81.65 ± 1.4 %, $P = 0.3774$; minuto 4: 81.77 ± 6.7 %, $P = 0.3955$; minuto 8: 87.03 ± 7.1 %, $P = 0.1335$; minuto 12: 88.31 ± 7.3 %, $P = 0.1518$; Figura 50 C izquierda).

Al estimular la Corteza Infralímbica en condiciones control, la frecuencia de disparo del núcleo Posterior se vio facilitada a lo largo de todo el experimento en la mitad de las neuronas (minuto 1: 155.04 ± 8.4 %, $P < 0.0001$; minuto 4: 146.63 ± 10.3 %, $P < 0.0001$; minuto 8: 154.19 ± 9.8 %, $P < 0.0001$; minuto 12: 125.76 ± 9 %, $P = 0.011$). Al suprimir parte de la actividad incertal, dicha facilitación se encontró en una mayor proporción celular (70.4 %; minuto 1: 181.75 ± 16.7 %, $P < 0.0001$; minuto 4: 148.13 ± 16.3 %, $P < 0.0001$; minuto 8: 118.97 ± 10.5 %, $P = 0.6522$; minuto 12: 118.51 ± 9.6 %, $P = 0.0222$). Por su parte, la estimulación infralímbica suscitó una breve inhibición de respuesta en el 16.2 % de los casos salinos (minuto 1: 46.71 ± 3.5 %, $P = 0.0144$; minuto 4: 49.92 ± 5 %, $P = 0.0485$; minuto 8: 106.93 ± 8 %, $P > 0.9999$; minuto 12: 52.62 ± 1.6 %, $P = 0.0329$), efecto que desapareció tras administrar Muscimol en la Zona Incerta (minuto 1: 67.7 ± 4.7 %, $P = 0.9996$; minuto 4: 53.41 ± 13 %, $P = 0.9823$; minuto 8: 130.24 ± 9.6 %, $P = 0.9999$; minuto 12: 95.65 ± 15.4 %, $P > 0.9999$; Figura 50 C derecha).

DISCUSIÓN

Visión general de los resultados

Los resultados muestran cómo la Corteza Prefrontal medial (CPFm) de la rata ejerce cierto control del flujo de información táctil al facilitar o inhibir las respuestas talámicas ante la estimulación de las vibrisas. El apareamiento de pulsos de aire sobre las vibrisas con pulsos eléctricos simples sobre CPFm genera una depresión sináptica hallada en VPM y POr, que ocurre en una ventana temporal corta (50 – 100 ms). Así mismo, la activación a altas frecuencias de la Corteza Infralímbica (IL) provoca una breve facilitación en los potenciales evocados somatosensoriales (PES) y en la respuesta de una buena parte de las unidades registradas tanto en VPM como en POr. La misma activación en la Corteza Prelímbica (PL) genera efectos opuestos en estos núcleos talámicos, reflejando una potente inhibición en la amplitud de los PES y buena parte de la frecuencia de disparo unitario de POr; a su vez, las respuestas evocadas en VPM son incrementadas durante varios minutos. Los patrones de descarga en estas regiones prefrontales podrían subyacer a un efecto de selección estimular sobre las neuronas talámicas, donde se filtra la información sensorial irrelevante o se amplifica la transmisión de información, dependiendo de la saliencia estimular.

Pensamos que el incremento en la actividad talámica, ya sea a nivel poblacional o unitario, es generado previamente en la Corteza de Barriles (S1BC), puesto que al estimular tanto PL como IL a altas frecuencias, se observan efectos similares en neuronas de capas infragranulares de S1BC. Estos fenómenos de potenciación a corto plazo desaparecen en los núcleos talámicos tras inactivar la transmisión sináptica en S1BC mediante la administración de Lidocaína. Además, la facilitación de respuesta en los potenciales evocados somatosensoriales tanto de VPM como de POr parece depender de la activación de receptores glutamatérgicos tipo NMDA, posiblemente gracias a las proyecciones corticofugales que emergen desde S1BC, sugiriendo que parte de la modulación ejercida por CPFm sobre los núcleos talámicos ocurre a través de S1BC. Además, CPFm controla las respuestas táctiles de estos núcleos talámicos reclutando mecanismos inhibitorios. Esta apreciación se muestra en nuestros experimentos donde el bloqueo de los receptores mediante la administración de D-APV sobre ambos núcleos talámicos desenmascara una inhibición de las respuestas táctiles tras estimular la Corteza Prefrontal.

La inhibición de las respuestas táctiles registrada en POr ante la estimulación de PL a altas frecuencias puede deberse al reclutamiento de alguna estructura inhibitoria implicada en el procesamiento sensorio-motor, más allá del núcleo Reticular Talámico (nRt). El apareamiento de pulsos eléctricos simples sobre el Colículo Superior lateral (CS) y CPFm revela que una proporción significativa de las unidades analizadas en la Zona Incerta (ZI) muestra facilitación sináptica tras estimular PL, así como un efecto de depresión sináptica tras estimular IL, en ventanas temporales relativamente largas (200 - 300 ms). Sin embargo, la activación a altas frecuencias de CPFm o del CS no altera la actividad espontánea de las neuronas que identificamos en ZI. El

silenciamiento farmacológico de este núcleo extra-talámico conduce a una desinhibición de los PES registrados en POm, tras la estimulación de ambas regiones prefrontales. Estos hallazgos son respaldados por una proporción mayor de neuronas en POm cuya frecuencia de disparo es facilitada bajo las mismas condiciones, así como la desaparición del componente inhibitorio incerto-talámico.

En cuanto a la competición entre estímulos, la presentación de un distractor táctil a la misma frecuencia y ocurrencia en la fila de vibrisas homóloga del hemisferio contralateral al folículo principal genera interferencia sensorial en POm únicamente al reclutar la activación de la Corteza Prefrontal. Por el contrario, la presentación de un ruido blanco durante la estimulación táctil conlleva, curiosamente, a una mejora en el procesamiento somatosensorial del mismo núcleo talámico, y parece ser independiente de la activación prefrontal. Así mismo, las neuronas registradas en VPM parecen transmitir fielmente las aferencias táctiles ipsilaterales y no ven su frecuencia de disparo alterada por una concurrencia multimodal.

En la Corteza de Barriles, la presentación del mismo distractor táctil contralateral parece interferir significativamente con la respuesta evocada ante la estimulación de la vibrisa principal, tanto en PES como en unidades, en todas las capas registradas. Así mismo, la presentación de un distractor táctil dentro del campo receptivo de la vibrisa principal (ipsilateral) a una mayor frecuencia compite con el procesamiento de esta en las unidades registradas a lo largo de S1BC, efecto que se hace más evidente al inactivar la Corteza Prefrontal mediante la administración de Muscimol. En cambio, los potenciales evocados somatosensoriales registrados sufren una facilitación de respuesta ante el distractor táctil ipsilateral o auditivo biaural; este efecto desaparece al inactivar la CPFm, especialmente a niveles infralímbicos.

Justificación técnica de los experimentos

Los experimentos plasmados en esta Tesis Doctoral se han llevado a cabo en la rata (*Rattus norvegicus*), que, junto con el ratón (*Mus musculus*), representan las especies más comúnmente empleadas en investigación biomédica hoy en día. Un extenso bagaje de registros neurofisiológicos en las últimas décadas ha demostrado que estos dos modelos animales resultan adecuados para estudiar tanto el procesamiento sensorial (especialmente la audición, la olfacción y el tacto) como el cognitivo (en tareas de Atención, Aprendizaje, WM y toma de decisiones), reduciendo la necesidad de experimentar con primates, y sus costes asociados (Abbott, 2010).

A pesar de que los cerebros de la rata y el ratón son anatómicamente idénticos, hemos elegido esta primera especie, ya que presenta ciertas ventajas en el plano general de la Neurociencia, entre ellas: a) los procedimientos quirúrgicos tienden a ser más fáciles y a causar menor daño estructural debido a un mayor tamaño cerebral; b) las ratas sufren un menor estrés ante el contacto humano, permitiendo su manipulación de manera rutinaria; c) se da una mayor facilidad en la implantación de cánulas y otros

dispositivos para la administración de sustancias en experimentos farmacológicos (revisado en Ellenbroek y Youn, 2016).

Además, su elección entra en consonancia con aquellos estudios previamente realizados en nuestro laboratorio, ya versen sobre fenómenos de interferencia sensorial (Alenda y Nuñez, 2004, 2007), modulación del procesamiento táctil (Nuñez y Malmierca, 2007; Castejon y cols., 2016), adaptación y saliencia estimular (Barros-Zulaica y cols., 2014; Martin-Cortecero y Nuñez, 2016), plasticidad neuronal (Díez-García y cols., 2017) o modulación colinérgica de la actividad cortical (Chaves-Coira y cols., 2018).

¿Estimulación activa o pasiva de las vibrisas?

Si bien la transmisión de aferencias sensoriales hacia estructuras centrales se encuentra enormemente filtrada durante la conducta exploratoria, la estimulación activa recluta una serie de componentes motores y estrategias atencionales que facilitan paradójicamente el procesamiento táctil, en especial en la Corteza de Barriles y el Complejo Trigeminal, así como en el Tálamo en menor medida (Trageser y Keller, 2004; Mosconi y cols., 2010). Sin embargo, Lee y cols. (2008) describieron que la influencia que ejerce la Corteza sobre el Tálamo en roedores despiertos, reduce las respuestas evocadas a lo largo del Sistema Sensorial de Vibrisas, al compararse con aquellas registradas ante estimulación pasiva. Por tanto, una ventaja que nos aporta la estimulación pasiva (al trabajar con animales anestesiados) es la eliminación del componente motor que, en otras condiciones resultaría un distractor más a tener en cuenta (Callier y cols., 2019).

Por otro lado, el tacto pasivo puede considerarse similar al activo bajo ciertas condiciones experimentales: a) al detectar irregularidades superficiales de un objeto pequeño o discriminar texturas; b) al percibir formas geométricas bidimensionales y patrones elementales; c) al aumentar el número de repeticiones en las que se presenta el estímulo táctil. Incluso durante el sueño o sin manifestar en vigilia una conducta de exploración explícita, la estimulación pasiva de las vibrisas en roedores jóvenes contribuye al desarrollo de la Corteza Somatosensorial al sincronizar las respuestas evocadas con la actividad espontánea del Tálamo (revisado en Chapman, 1994; Erzurumlu y Gaspar, 2020).

En nuestros experimentos, empleamos la estimulación pasiva mediante pulsos de aire de corta duración sobre una o varias vibrisas, procurando reclutar únicamente las estructuras que conforman las vías Lemniscal y Paralemniscal del Sistema Sensorial de Vibrisas, así como inducir de manera controlada ciertos mecanismos de modulación descendente. Dichos pulsos son aplicados en bloques de hasta 60 estímulos, confiriendo un promedio estable de los LFP y la actividad unitaria a lo largo del tiempo.

¿Qué nos aporta el Uretano como anestésico quirúrgico?

Es común que los diversos fármacos empleados como anestésicos puedan alterar la fisiología general del animal, y la actividad neuronal en particular. El Uretano o Etil Carbamato potencia la función de receptores nicotínicos, glicinérgicos y GABAérgicos tipo A de manera no-competitiva al abrir los canales iónicos, mientras que inhibe la función de los receptores glutamatérgicos de tipo AMPA y NMDA. Sus efectos dependen de la concentración administrada y generan narcosis en la rata (Hara y Harris, 2002).

El Uretano incide levemente en la hemodinámica sistémica e induce un efecto anestésico quirúrgico y una frecuencia respiratoria estable durante horas, a la vez que mantiene reflejos espinales. Resulta un buen compuesto para correlacionar potenciales de campo y actividad cerebrovascular, así como para emular comportamientos farmacológicos y fases del sueño de manera similar a las condiciones fisiológicas, pero su uso ha de restringirse a experimentos agudos seguidos de eutanasia, ya que resulta ser hepatotóxico y carcinógeno en varias especies, entre ellas la rata (Jonckers y cols., 2014).

Estos autores compararon mediante fMRI la conectividad funcional de roedores despiertos y anestesiados, concluyendo que el Uretano y la α -Cloralosa, a diferencia del Isoflurano, provocan una reducción significativa en las conexiones corticales entre los hemisferios cerebrales, especialmente en Cortezas Somatosensorial y Motora. Además, Gretenkord y cols. (2017) revelaron que, bajo los efectos del Uretano, los potenciales registrados en la Corteza Prefrontal medial de la rata, especialmente en su porción dorsal, muestran una mayor amplitud y unas latencias más rápidas para las oscilaciones de tipo *beta* y *gamma*, en comparación con las Cortezas Somatosensorial y Motora durante estados “activos” (*Up-State*).

Esta Tesis Doctoral pretende caracterizar el comportamiento electrofisiológico de diversas estructuras pertenecientes al Sistema Sensorial de Vibras ante la manipulación eléctrica y farmacológica de la Corteza Prefrontal medial, así como desentrañar parte de las mecánicas básicas por las que esta última recluta la activación de núcleos inhibitorios en su modulación descendente. Hemos considerado que este tipo de intervenciones requieren inicialmente estudiarse bajo condiciones de rigurosa anestesia antes de avanzar hacia un escenario de procesamiento sensorial en ratas despiertas.

Dado que el relevo de información periférica a nivel talámico requiere de una alta precisión temporal en su ascenso hacia Corteza, el análisis del *spike timing* (ocurrencia exacta de una espiga a lo largo del tiempo) resulta más informativo que el mero conteo de espigas descargadas en un rango determinado (Arabzadeh y cols., 2006). Si bien a lo largo de esta Tesis Doctoral nos hemos centrado principalmente en este último parámetro para establecer comparaciones entre los patrones de descarga a nivel unitario, la extracción del *spike timing* requiere del mantenimiento

constante de niveles anestésicos no tan profundos como los nuestros, limitándose a un estadio III (1 – 4 Hz) para emular mínimamente la complejidad espaciotemporal que caracteriza a las respuestas del Complejo Ventrobasal del Tálamo en estados activos (revisado en Foffani y cols., 2009). Es más, a la hora de analizar los potenciales de campo, las mediciones que obtenemos en el Autocorrelograma en estados profundos de anestesia son más informativas y discriminan mejor la señal sobre la actividad de fondo que en estados de anestesia ligera (Barthó y cols., 2007).

En nuestros registros, pudimos observar ciclos de ondas lentas sincrónicas de gran amplitud y husos de sueño similares a la fase NREM, seguidos de un EEG desincronizado y ritmo *Theta*. De manera unitaria, tanto las neuronas registradas en Tálamo como en Corteza de Barriles han mostrado un “ruido de fondo” o actividad espontánea muy escasa durante la anestesia, permitiendo procesar de manera fidedigna las respuestas evocadas.

Modulación descendente del procesamiento de información táctil

Papel de la Corteza Prefrontal medial sobre el procesamiento táctil

Yingling y Skinner (1977) descubrieron que el bloqueo criogénico de las vías prefronto-talámicas incrementa la amplitud de las respuestas evocadas en S1, lo que sugiere que puede haber una interconexión entre CPF y S1. De entre las regiones corticales que proyectan sus axones hacia CPFm, S1BC (neuronas de capas V y VIb organizadas en columnas) y S2 (neuronas distribuidas de manera más homogénea entre capas supra e infragranulares) inervan las regiones más dorsomediales de la Corteza Prefrontal ipsilateral (M2, ACC y el extremo dorsal de PL). La mayor densidad de fibras córtico-corticales parte desde regiones disgranulares de S1 hasta el polo rostral de CPFm, protruyendo en todas las capas prefrontales. En cuanto a los terminales axónicos de neuronas de S2, estos se restringen principalmente a las capas superiores de las Cortezas mencionadas y, de manera ocasional, también sobre las de IL (Eden y cols., 1992). La CPF proyecta de vuelta sus axones hacia estas regiones, modulando el procesamiento motor y sensorial de los estímulos táctiles (Bedwell y cols., 2014). Nuestros resultados demuestran que CPFm modula las respuestas táctiles a nivel de S1BC y que su alternación provoca cambios en el procesamiento somatosensorial.

El procesamiento sensoriomotor requiere a menudo la computación de pistas (*cues*) o elementos relevantes del medio que rodea al animal, así como la capacidad de seleccionar apropiadamente una respuesta de acuerdo con el objetivo o recompensa a obtener. La modulación descendente que la CPFm provee en roedores es esencial a la hora de orquestar este tipo de fenómenos. Así, Huda y cols. (2020) pusieron a prueba en ratones el procesamiento sensorial y motor bajo una serie de pruebas

comportamentales de dos alternativas asociadas a pistas, mediante técnicas de optogenética e imagen de Ca^{2+} de dos fotones. Las proyecciones que envían las neuronas infragranulares de la CPFmd sobre el CS resultan en el control ejecutivo de las respuestas motoras innatas, seleccionando las más relevantes para completar el experimento. Por su parte, las proyecciones que envía esta región prefrontal sobre la Corteza Primaria conllevan a una mejora en el procesamiento sensorial, ligado a pistas visuales. Estas vías únicamente se complementan a nivel funcional, pero no se solapan anatómicamente hablando.

Nuestros experimentos también demuestran que CPFm actúa a nivel talámico, controlando el flujo de información somatosensorial. A lo largo de los experimentos expuestos en esta Tesis Doctoral, las respuestas evocadas táctiles en el Tálamo somatosensorial muestran una mayor tasa de disparo y duración en las unidades registradas del P_{Om}, con respecto al VPM ante pulsos de aire a 1 Hz. De forma similar, la aplicación de pulsos eléctricos simples en la CPFm generó unas respuestas evocadas talámicas de mayor frecuencia y duración en el P_{Om}, especialmente tras estimular PL. Sin embargo, la latencia de disparo inicial resultó ser ligeramente más rápida en VPM tras estimular IL, con respecto a P_{Om}. Al parear a bajas frecuencias (1 Hz) pulsos de aire sobre las vibrisas y pulsos eléctricos prefrontales a distintos intervalos, tanto VPM como P_{Om} sufrieron depresión sináptica con una diferencia de 50 a 100 ms, donde PL generó los efectos más potentes en la frecuencia de disparo talámico.

Por otro lado, la activación sostenida de la CPFmd conlleva a una facilitación del procesamiento táctil en el Complejo Ventral-Basal del Tálamo, en relación a la frecuencia de disparo o la inhibición del ruido de fondo a corto plazo (hasta 20 minutos; Cao y cols., 2000, 2008). Nuestros datos también muestran que la estimulación de CPFm provoca, en determinadas ocasiones, una facilitación de las respuestas táctiles a nivel talámico. Así, la aplicación de trenes de pulsos eléctricos a altas frecuencias (50 Hz, 500 ms) en ambas regiones prefrontales generó indistintamente una breve facilitación de respuesta táctil en casi un tercio de las neuronas registradas en VPM, así como una reducción más prolongada en la frecuencia de disparo en casi otro tercio de neuronas analizadas (de 3 a 5 minutos). En el caso de P_{Om}, más de un cuarto de las neuronas registradas mostró una facilitación en sus respuestas evocadas táctiles de hasta 3 minutos tras estimular PL a altas frecuencias, mientras que casi un tercio del total sufrió una inhibición prolongada en el tiempo (hasta 6 minutos). Al estimular IL, en torno al 40 % de las neuronas de P_{Om} presentó un incremento en su frecuencia de disparo hasta 5 minutos después, mientras que poco más del 20 % sufrió una reducción en sus respuestas evocadas, y únicamente durante el primer minuto. Estos resultados sugieren que la Corteza Prefrontal podría modular de manera diferencial el procesamiento de información táctil a nivel talámico. Además, los experimentos demuestran que esta facilitación es provocada por la activación de S1BC desde CPFm, como se discutirá posteriormente. Todos estos resultados sugieren que el concepto de modulación prefronto-talámica sobre las respuestas táctiles es consistente con la concepción de potenciar el procesamiento de estímulos relevantes

y filtrar la información de fondo, a pesar de que Cao y cols., muestran que dichos efectos no son uniformes a lo largo del complejo Ventrobasal.

El efecto de la estimulación de CPFm sobre VPM y POm no fue uniforme. En este sentido, las respuestas evocadas mediante pulsos simples en CPFm (1 Hz) fueron similares en estos dos núcleos talámicos, para cada uno de los parámetros analizados. Sin embargo, la aplicación de trenes de pulsos eléctricos a altas frecuencias (50 Hz, 500 ms) en CPFm condujo a efectos opuestos en ambos núcleos talámicos. Así, la estimulación de IL provocó una breve facilitación (1 minuto) en la amplitud de los PES registrados tanto en VPM como en POm, mientras que la estimulación de PL provocó una potenciación a corto plazo (hasta 8 minutos) de las respuestas táctiles de VPM y una potente inhibición de las mismas en POm (1 minuto), sugiriendo que CPFm ejerce un control preciso de las respuestas talámicas.

La potenciación de las respuestas táctiles tras estimular la Corteza Prefrontal podría darse inicialmente en la Corteza de Barriles

Nuestros resultados muestran que la facilitación que se produce a nivel talámico por estimulación de CPFm es mediada, fundamentalmente, por proyecciones desde esta área cortical hacia S1BC. La administración de Lidocaína en esta Corteza bloqueó la facilitación observada en VPM por activación sostenida de PL, y desenmascaró una inhibición sostenida tras estimular IL. Igualmente, la administración de este compuesto a nivel cortical provocó que la breve facilitación de respuesta tras estimular IL desapareciera en POm, mientras que la inhibición registrada tras estimular PL se mostró estadísticamente invariable. La facilitación de las respuestas táctiles en el Tálamo por estimulación de CPFm se redujo igualmente cuando los receptores glutamatérgicos tipo NMDA fueron bloqueados, en concordancia con el hecho de que las proyecciones corticofugales son glutamatérgicas.

Participación de la Zona Incerta en la inhibición de las respuestas somestésicas

Nuestros datos muestran que CPFm ejerce en determinadas condiciones una inhibición de las respuestas táctiles en los núcleos talámicos, especialmente en el POm. Esta inhibición podría provenir de las proyecciones corticofugales que hacen sinapsis en nRt que a su vez podrían inhibir al núcleo VPM. Sin embargo, las inhibiciones provocadas por la estimulación de CPFm fueron más frecuentes en el POm que no recibe proyecciones del núcleo reticular. Además, es poco probable que las neuronas GABAérgicas del núcleo reticular fueran capaces de seguir estimulaciones prefrontales a altas frecuencias como las que hemos empleado en nuestros experimentos, debido a una limitación en la dinámica de corrientes de Ca^{2+} generadas en las células reticulares en las condiciones hiperpolarizantes en las que se encuentra nuestro animal anestesiado (Crandall y cols., 2015). En este sentido, la

Zona Incerta es un buen candidato para rastrear nuestra inhibición prefronto-talámica, debido a que las neuronas que la conforman muestran poca plasticidad sináptica ante frecuencias de estimulación superiores a 50 Hz; así, la probabilidad de fallo en la liberación GABAérgica es mínima, provocando una potente supresión de la actividad de núcleos asociativos como el POm (Gilbert y cols., 2015).

Los roedores emplean sus vibrisas para detectar y analizar elementos ambientales de interés, cuya eficacia depende, en parte, de las demandas atencionales. De entre los mecanismos subyacentes a este fenómeno, se considera a ZI como una estructura clave al recibir aferencias tanto corticales como subcorticales, las cuales alteran su patrón de disparo e inciden en las respuestas comportamentales. Es más, dentro de este núcleo subtalámico podemos encontrar circuitos locales de interneuronas que pueden ser reclutadas de manera diferencial por las Cortezas S1BC y M1 (Brown y McKenna, 2015). Así, mismo, la Zona Incerta proyecta parte de sus axones hacia todos los segmentos del nRt y, en el caso que intenta abarcar esta Tesis Doctoral, nos es de especial interés la conexión entre la porción dorsoventral de ZI con el segmento intermedio de nRt, el cual regula la actividad de los núcleos somestésicos del Tálamo (Çavdar y cols., 2006).

La Corteza Prefrontal medial es capaz de abrir una ventana temporal de inhibición talámica a través de la Zona Incerta

La Zona Incerta se ve envuelta en varios circuitos de regulación sensoriomotora a partir de sus proyecciones eferentes hacia capas superficiales de prácticamente toda la Neocorteza y de las aferencias que recibe desde Cortezas Sensoriales, Motora, Cingulada y Prefrontal (Guillery y Sherman, 2011; Schuman y cols., 2021). Por un lado, la Corteza de Barriles establece contactos sinápticos con aquellas neuronas incertales ubicadas en la porción lateral del conjunto dorsoventral, donde encontramos cierta somatotopía y una convergencia moderada con las neuronas que dan origen a las proyecciones hacia S1 (Lin y cols., 1990; Mitrofanis y Mikuletic, 1999). A estos niveles subtalámicos, los segmentos dorsal y ventral de la Zona Incerta son muy similares en lo que a heterogeneidad celular y disparo neuronal se refiere (Barthó y cols., 2007).

Además, las fibras originadas en CPFm alcanzan las porciones dorsal y rostral de ZI, a lo largo de todo el eje medial-lateral, posiblemente implicadas en la regulación atencional de estímulos novedosos durante la conducta de exploración. Por otro lado, las neuronas inhibitorias ubicadas en la porción ventral lateral del mismo núcleo juegan un papel clave en la integración de información sensoriomotora de POm a través de una vía Colículo-Incerto-Talámica (Nicolelis y cols., 1992; Watson y cols., 2015). Esta serie de convergencias en la Zona Incerta nos ha permitido registrar la frecuencia de disparo de neuronas putativamente GABAérgicas, así como bloquear su actividad local, y la de las neuronas adyacentes, por medio de la administración de pequeñas dosis de Muscimol.

Estudios electrofisiológicos centrados en la neuromodulación de la conducta de *Whisking* a través del Colículo Superior respaldan estas ideas. Las capas intermedias del SCI reciben aferencias excitatorias relacionadas con la protracción de las vibrisas y la estimulación pasiva de las mismas desde el Complejo Trigeminal (directamente) o la Corteza de Barriles (indirectamente). Además, estas capas reciben aferencias inhibitorias intrínsecas (interneuronas GABAérgicas locales) y extrínsecas (SNr y Zona Incerta), así como aferencias moduladoras desde núcleos colinérgicos y monoaminérgicos (NA y 5-HT), alterando tanto la actividad espontánea colicular como sus respuestas evocadas (Cohen y cols., 2008). La activación optogenética del Colículo Superior lateral es capaz de facilitar las respuestas táctiles ante deflexiones de baja amplitud en la Corteza de Barriles de ratones a través de sus conexiones excitatorias con el POr. Además, estos efectos se obtuvieron igualmente en condiciones de inhibición del nervio facial, lo que sugiere una ruta paralela por la que el procesamiento sensorio-motor de las vibrisas puede mediarse a través del Colículo (Gharaei y cols., 2020).

Bezudnaya y Castro-Alamancos (2014) emularon en ratas anestesiadas condiciones naturales de exploración con las vibrisas (estimulación activa o *fictive whisking*) mediante la activación eléctrica del nervio motor facial (35 pulsos, 0.5 - 10 Hz), a la par que registraban las respuestas unitarias coliculares. Así, distinguieron subpoblaciones que respondían únicamente al movimiento, únicamente al tacto o a ambos a la vez, con efectos tanto facilitatorios como inhibitorios de las respuestas evocadas. Es más, por encima de los 2 Hz de estimulación, las respuestas coliculares fueron prácticamente nulas independientemente de la fuerza aplicada sobre la vibrisa (g60 – g600). La actividad del CS tanto espontánea como evocada a bajas frecuencias se vio amplificada al antagonizar los receptores GABA_A y GABA_B y al administrar inhibidores de la Acetilcolinerasa o agonistas colinérgicos; así mismo, se vio reducida o suprimida al administrar localmente agonistas noradrenérgicos o inhibidores de la recaptación de Serotonina, respectivamente. Así mismo, la influencia de la Corteza de Barriles sobre el CSI reside principalmente en el componente tardío (12 – 40 ms) de las respuestas unitarias, que coincide con términos intermedios de la protracción folicular (*rising phase*).

Chometton y cols. (2017) describieron una serie de proyecciones prefronto-incertales diferenciales anatómica y funcionalmente en cuanto a la región cortical se refiere. En su estudio, los axones que emergen desde AID y el bloque ventral de CPFm median el estado de Arousal, principalmente a través del complejo del Hipotálamo Lateral, mientras que los axones originados en el bloque dorsal de CPFm y la capa gris intermedia del Colículo Superior subyacen al control atencional a través de la propia Zona Incerta. Los datos obtenidos mediante apareamiento de pulsos eléctricos a baja frecuencia en esta Tesis Doctoral reflejan una ventana temporal doble en la Zona Incerta, donde una estimulación repetitiva mediante pulsos simples en la Corteza Prelímbica es capaz de facilitar las respuestas evocadas desde el Colículo Superior lateral en casi la mitad de las neuronas registradas, generando una ventana temporal relativamente larga (300 ms), mientras que únicamente en períodos breves (50 ms)

se consigue inhibir al núcleo extra-talámico, en una menor proporción celular. Esto podría explicar en parte porqué las respuestas táctiles registradas en P_{Om} sufren una depresión sináptica incluso a latencias más tardías que en el VPM tras estimular PL. Por su parte, la estimulación simple de la Corteza Infralímbica muestra resultados opuestos, abriendo una ventana de hasta 200 ms donde la depresión sináptica incertal es posible en un tercio de las neuronas registradas y únicamente unos 50 ms efectivos para facilitar su frecuencia de disparo.

Parece ser que la estimulación diferencial de la Corteza Prefrontal modifica la ventana temporal efectiva por la que las neuronas de la Zona Incerta pueden ser reclutadas. En este sentido, Park y cols. (2014) describieron una ventana de activación de ~ 40 ms (ocurrencia de 6 ms previos a 30 ms posteriores) mediante la cual las aferencias trigeminales sobre el P_{Om} pueden ser suprimidas de manera tónica en condiciones basales por la ZI. La latencia de inhibición de estas respuestas evocadas depende de la activación postsináptica de receptores GABA_A, y se expande moderadamente al incrementar la frecuencia de estimulación tanto incertal (3 – 6 Hz) como periférica (> 6 Hz), emulando el batido rítmico de las vibrisas durante la conducta exploratoria. Dado que la mitad de los terminales incertales encontrados en el P_{Om} son positivos para los receptores colinérgicos M2 (Barthó y cols., 2002; Trageser y cols., 2006), podríamos pensar que este filtro funcional en el Sistema Sensorial de Vibrisas, se ve influenciado por el estado general de activación (Arousal), relacionado también con las proyecciones entre CPF_{mv} y el complejo Hipotalámico Lateral, o de selección egocéntrica de características particulares de un estímulo, relacionada con las proyecciones entre CPF_{md} y la Zona Incerta.

La actividad espontánea que registramos en ZI fue de ~ 2 Hz, similar a la datada en estados de anestesia profunda con Uretano, donde predominan las oscilaciones lentas (0.1 – 14 Hz en Barthó y cols., 2007 ó < 5 Hz en Lavallée y cols., 2005). Sin embargo, la estimulación a altas frecuencias de las regiones prefrontales y colicular que dan origen a proyecciones glutamatérgicas sobre la porción dorsoventral de ZI no fue suficiente como para cambiar el disparo incertal a un modo tónico (20 – 40 Hz). Este resultado es inesperado, puesto que las aferencias principales de la Zona Incerta provienen de fibras descendentes desde Corteza, proveyendo de una rápida y potente activación glutamatérgica incertal tras su estimulación (Richard y cols., 2003; Park y cols., 2017).

Esta plasticidad en la ventana temporal de la inhibición disináptica incerto-talámica es muy interesante ya que no solo puede producirse hasta 6 ms antes de que las aferencias sensoriales alcancen el PO tras estimular las vibrisas, sino que la información que llega a este núcleo desde PrV es más rápida (~ 2 ms) que la proveniente del relevo en SpVi; así, los terminales incertales pueden haber comenzado a inhibir la respuesta evocada del PO incluso antes de que las aferencias espinales lo alcancen (Veinante y cols., 2000a).

La relación sincrónica entre la actividad unitaria y la cortical generalmente se relaciona con las propiedades intrínsecas e interacciones sinápticas de las neuronas implicadas, por lo que es la Neocorteza la que genera tanto las oscilaciones de ondas lentas (1 – 4 Hz), como de ondas más rápidas (5 – 9 Hz). Las neuronas corticales, incluyendo aquellas de proyección ubicadas en la capa V, disparan sus trenes de potenciales al sincronizarse con la fase “activa” de estas oscilaciones. El Tálamo también está, por otra parte, implicado en la sincronización de los potenciales de campo (Steriade y cols., 1993a; Pinault, 2003).

Las señales rítmicas que dan lugar a los potenciales de campo pueden contribuir a sincronizar el disparo neuronal en las células GABAérgicas de la Zona Incerta (Barthó y cols., 2007). Curiosamente, más de un cuarto de las neuronas registradas en nuestros estudios vieron su disparo espontáneo reducirse tras la activación sostenida de la Corteza Prelímbica, por lo que los terminales que alcanzan la región dorsoventral de ZI podrían inervar no solo neuronas inhibitorias de proyección talámica, sino también interneuronas GABAérgicas que limiten la actividad intranuclear, como ocurre con los axones procedentes desde la capa Vb de M1 (Mitrofanis, 2005). Igualmente, la distribución heterogénea de las aferencias corticales y subcorticales en neuronas únicas de la Zona Incerta conlleva a la necesidad de integración sincrónica entre estímulos de distinta naturaleza para llevar a cabo la inhibición directa sobre el Tálamo. En esta línea, la Zona Incerta, el núcleo Pretectal Anterior y la Formación Reticular Pontina guardan relaciones de interconectividad, permitiendo la comunicación entre sectores extra-talámicos implicados en procesos de inhibición, desinhibición y sincronización de la actividad neuronal (Urbain y Deschênes, 2007). Es más, el APT también recibe aferencias táctiles desde el Complejo Trigeminal y es capaz de llevar a cabo una inhibición disináptica sobre los núcleos talámicos somestésicos (Lavallée y cols., 2005).

Si bien puede parecer que la parcelación de la Zona Incerta de roedores en cuatro segmentos de acorde con sus características neuroquímicas conlleve a subyacer a funciones fisiológicas únicas (Kolmac y Mitrofanis, 1999), la manipulación electrofisiológica de los mismos, así como las conexiones que establecen con otras estructuras, revelan un gradiente en los ejes medial-lateral, dorso-ventral y rostro-caudal. Así, tanto la porción rostral como dorsoventral guardan muchas similitudes en cuanto a sus dianas de proyección (POm, APN, MRN, RN, SC, PAG, PRNr), por lo que tratamos de comprender cómo estos dos segmentos participan en la integración sensorio-motora y la modulación de conductas relacionadas con la Atención o el Condicionamiento estimular.

Chou y cols. (2018) estudiaron en ratones la relación que guarda la Zona Incerta con el PAG y la CPFm en las respuestas de lucha o huida ante la presentación de un sonido fuerte (5 kHz, 80 – 100 dB, 20 s). Si bien la actividad incertal incrementa progresivamente durante la Extinción de las respuestas condicionadas ante dicho estímulo, su inhibición optogenética favorece un comportamiento defensivo. Esta relación entre estimulación sensorial y respuesta motora está mediada también por la

interacción entre Zona Incerta y CPFm (ACC, PL e IL). En esta línea, la inhibición prefrontal por administración local de Muscimol previene un incremento significativo de las espigas y amplitud de los EPSC incertales requeridos para generar una Extinción de respuestas condicionadas. Por tanto, la Zona Incerta actúa como un centro subtalámico donde se modula la ganancia o intensidad de las señales que requieren ciertos núcleos motores o asociativos, y recibe a su vez aferencias donde la información sensorial puede haber sufrido transformaciones mínimas (Complejo Trigeminal), iniciales (Cortezas Primarias) o incluso una integración compleja de características o modalidades (Corteza Prefrontal).

Heikenfeld y cols. (2020) estudiaron la relación funcional que guardan la Corteza Prefrontal medial y la región Subtalámica, Zona Incerta incluida, a lo largo de tareas de WM espacial de tipo laberinto en ratones. Así, el registro electrofisiológico en ambas estructuras muestra un *acoplamiento fase – amplitud* (PAC) significativo entre las oscilaciones prefrontal *gamma* (30 – 70 Hz) y subtalámicas *theta* (5 – 10 Hz), subyacente a la toma de decisiones correctas. Una interrupción en el PAC (desacoplamiento) o la inhibición optogenética de esta vía provoca un comportamiento redundante en el ratón, al escoger las alternativas erróneas durante tareas cognitivas. Estos autores vinculan las proyecciones prefronto-incertales y subtalámicas que alcanzan los Ganglios Basales (Estriado y Globo Pálido) con el procesamiento atencional durante tareas que requieren una toma de decisiones.

J. Liu y cols. (2015) registraron el comportamiento electrofisiológico de la Zona Incerta bajo estados de Arousal o activación general inducidos mediante estimulación eléctrica a distintos rangos de frecuencia en el Tálamo central, y su relación con las respuestas evocadas en distintas regiones corticales. Así, un estado de baja activación cerebral (10 Hz) en ratas anestesiadas con isoflurano induce la génesis de oscilaciones tipo *Spindle* en la Zona Incerta, lo cual provoca una menor excitación en Cortezas Frontal, Somatosensorial y Motora, entre otras estructuras. Un aumento del estado general por estimulación talámica a 40 – 100 Hz o la supresión incertal mediante optogenética reduce la inhibición cortical de las respuestas evocadas, previamente encontrada.

La activación de la Zona Incerta es necesaria para mediar los efectos de selectividad atencional en el POm durante la estimulación sostenida de CPFm

El batido rítmico de las vibrisas que se produce durante la conducta de exploración requiere una serie de interacciones sensoriomotoras a lo largo de varios circuitos neuronales, de manera coordinada, que dependen de comandos descendentes originados en las neuronas piramidales infragranulares de S1BC y M1wk (Casas-Torremocha, 2017). Este tipo de proyecciones parece ser de tipo directriz y dejan colaterales tanto en el núcleo Posterior del Tálamo como en la Zona Incerta, a su paso hacia el Tronco Encefálico. Estos núcleos, que reciben a su vez aferencias periféricas a través del Complejo Trigeminal (Lavallée y cols., 2005), modulan la actividad cortical

a partir de sus axones hacia capas superficiales, participando en la integración de diferentes estímulos. En este sentido, el POM no sólo actúa como un mero comunicador de información transcortical, sino como un procesador dinámico multimodal, cuyos patrones de disparo se hallan filtrados por las proyecciones GABAérgicas de la Zona Incerta y corticales a través del núcleo Reticular, dependiendo del contexto estimular. Durante estados de Arousal, el POM exhibe una actividad espontánea y evocada sustancial, mientras que en estados de sueño profundo o bajo anestesia, se vuelve prácticamente quiescente (revisado en Park y cols., 2017).

Watson y cols. (2015) indagaron en las interacciones que mantiene la vía Colículo-Incerto-Talámica con el Cuerpo Estriado dorsolateral en ratas anestesiadas con Ketamina - Xylazina. Mediante la colocación de marcadores anterógrados (desde CS) y retrógrados (desde POM) en la cara ventral de la Zona Incerta, así como el empleo de técnicas de inmunohistoquímica y electrofisiología, estos autores determinaron que el objetivo principal de esta vía es la inhibición de POM por medio de la excitación de neuronas incertales GABAérgicas. La estimulación a altas frecuencias (500 Hz, 10 ms, 200 – 500 μ A) en el Colículo Superior consiguió inhibir de manera disináptica las respuestas táctiles en el POM ante la deflexión de múltiples vibras, a una frecuencia similar a la empleada en esta tesis doctoral (2 Hz, 25 ms).

La supresión de la actividad de POM tras estimulación colicular es clave a la hora de prevenir la consecución de respuestas motoras adaptativas ante la exposición de estímulos sensoriales inesperados. La relación que guarda el núcleo Parafascicular con el Colículo Superior y el Cuerpo Estriado (tanto dorsolateral como dorsomedial), por el contrario, recluta ciertos circuitos neuronales involucrados en la emisión de respuestas ante estímulos inesperados (Cohen y cols., 2008).

Para poner a prueba la hipótesis de la mediación incertal en la inhibición prefronto-talámica previamente observada, se registraron los PES en POM bajo estimulación a altas frecuencias de PL e IL, comparando diferentes condiciones farmacológicas sobre la Zona Incerta. La administración de Muscimol sobre el núcleo extra-talámico desenmascaró un efecto de potenciación a corto plazo de las respuestas táctiles en los primeros 3 minutos tras la activación sostenida de CPFm. A nivel unitario, una mayor proporción de neuronas de POM (40.3 – 70.4 %) mostró efectos facilitatorios en su frecuencia de disparo tras activar PL o IL, bajo condiciones de silenciamiento de la actividad incertal. Igualmente, los efectos significativos de inhibición talámica ante la estimulación prefrontal a altas frecuencias desaparecieron al truncar la comunicación incertal.

En los experimentos de Lavallée y cols. (2005), las neuronas registradas en las porciones dorsal y ventral de la Zona Incerta muestran cierta homogeneidad en el patrón electrofisiológico bajo condiciones de anestesia profunda con Uretano (actividad espontánea de < 5 Hz, similar a la de este estudio), a diferencia de condiciones de anestesia ligera con Ketamina (actividad espontánea de 8 - 25 Hz). En

este último caso, la actividad espontánea del POm se encuentra muy limitada (< 0.2 Hz), y las respuestas evocadas ante la deflexión de múltiples vibrisas son poco sostenibles a lo largo de los registros; estos resultados se relacionan a su vez con unas robustas respuestas táctiles en ZI, que conllevaban a una potente inhibición disináptica.

Además, la lesión incertal mediante excitotoxicidad provoca cierta desafereciación celular no solo en el PO, sino también en el APT y el nRt. Bajo estas condiciones, la inactivación con sales de Nitrato de Plata de la Corteza de Barriles conllevó a un silenciamiento espontáneo casi total en POm, como cabría esperar de los experimentos de Diamond y cols. (1992b), pero manteniendo curiosamente las respuestas táctiles, con unas latencias iniciales de 5 – 14 ms. Parece ser que el tipo de anestesia puede condicionar de manera sustancial este tipo de experimentos electrofisiológicos, dado que, durante el sueño fisiológico, la Zona Incerta se muestra muy activa y no tanto durante la vigilia; de hecho, según Nicoletti y cols. (1992), las ratas ligeramente anestesiadas mediante un coctel de barbitúricos muestran una actividad incertal bastante alta. Sin embargo, la inhibición de la actividad talámica puede conseguirse también a bajas frecuencias, incluso en condiciones de anestesia con Uretano, donde la estimulación de la Zona Incerta reduce la probabilidad de disparo en POm y demora la latencia inicial de las respuestas evocadas (Lavallée y cols., 2005).

La fuerza relativa de las proyecciones inhibitorias incertales altera el patrón electrofisiológico en el Tálamo. El núcleo POm puede alternar entre varios modos funcionales, comportándose desde una mera estación de relevo sensorial hasta un procesador de información córtico-tálamo-cortical. También es capaz de ejecutar comandos lógicos de inclusión y exclusión (*AND-gate vs OR-gate functions*; Ahissar y Oram, 2015) a la hora de transmitir información sensoriomotora. Existe una rica variedad de mecanismos presinápticos por los cuales los terminales incertales, típicamente GABAérgicos, pueden conlleva a resultados muy diferentes sobre las dendritas proximales del PO. En esta línea, Park y cols. (2017) recogen una serie de experimentos en rodajas de ratón donde concluyen que la activación reticular colinérgica, característica del estado de Arousal, conlleva a una reducción de la liberación de GABA en la hendidura sináptica a través de los receptores mAChR-2 presinápticos. Efectos similares se obtienen mediante la activación presináptica de receptores GABA_B y CB1.

Por último, la Zona Incerta guía el comportamiento animal de muy diversas formas; la integración de estímulos sensoriales y comandos motores en células GABAérgicas incertales permite la modulación de la actividad locomotora, a diferencia de aquellas células registradas en el núcleo Reticular pre-talámico (nRt). En esta línea, Hormigo y cols. (2020) manipularon mediante técnicas de optogenética la comunicación que mantiene la Zona Incerta con el núcleo Pedúnculo pontino del Mesencéfalo (PPT) en ratones, de tal modo que la inhibición incertal induce respuestas de evitación ante estímulos condicionados, mientras que su excitación provoca efectos contrarios. Sin

embargo, esta respuesta de evitación únicamente se consigue al limitar las proyecciones GABAérgicas entre ZI → PPT, ya que la inhibición del PO o del Colículo Superior no conduce necesariamente a los mismos resultados conductuales. Parece ser que las neuronas GABAérgicas de la Zona Incerta juegan un papel similar al hallado en células GABAérgicas de la parte reticular de la Sustancia Negra (SNr), resultando ser ambas vías independientes entre sí.

Interacción unimodal y multimodal en el Sistema Sensorial de Vibrisas

La visión tradicional acerca del procesamiento jerárquico de la actividad sensorial, donde únicamente se da un flujo de información desde un órgano en la periferia hasta la región cortical específica de esa modalidad, ha sido puesta en jaque en las últimas décadas. Es más, no solo existen efectos de modulación descendente desde centros asociativos o posteriores sobre estructuras involucradas en un procesamiento temprano de la información sensorial (Escudero y Nuñez, 2019), sino que las cortezas que se han considerado exclusivamente unimodales – como por ejemplo la Corteza Somatosensorial Primaria – pueden responder a estímulos de modalidades diferentes a partir de las conexiones horizontales de largo alcance que mantienen entre ellas (Stehberg y cols., 2014; Olthof y cols., 2019). La integración sensorial podría definirse como aquella respuesta suscitada (en una neurona específica) por diferentes modalidades sensoriales presentadas de manera aislada o bien la modulación (por incremento o reducción) que ejerce un estímulo de una modalidad sensorial diferente sobre otro.

A partir de la revisión de un conjunto de estudios electrofisiológicos y de neuroimagen funcional sobre interacción multimodal, Kayser y Logothetis (2007) definen las llamadas neuronas “multisensoriales” como aquellas células que ven sus respuestas facilitadas únicamente cuando se estimula la zona de solapamiento entre campos receptivos de distinta modalidad (por ejemplo, cuando se presentan un objeto en un campo visual y un sonido con una frecuencia y dirección determinada, registrando en CS). Así mismo, esta mejora de las respuestas multisensoriales requiere cierta coordinación en la presentación de ambos estímulos, donde la ventana temporal entre uno y otro es relativamente corta (Stein, 1998). Por último, la capacidad moduladora de las respuestas evocadas depende de la eficacia que muestren los estímulos de la sensación principal a la hora de despolarizar las neuronas a registrar. Aquellos estímulos que por sí mismos susciten una potente respuesta evocada, dada una neurona multisensorial, permiten efectos muy escasos de neuromodulación; por el contrario, aquellos estímulos que conlleven a una respuesta débil, pueden reclutar una modulación significativa de las respuestas principales cuando se presentan simultáneamente (Stanford y Stein, 2007).

Los axones que emergen desde capas supragranulares de la Corteza de Barriles dan origen a dos tipos de proyecciones córtico-corticales. Por un lado, S1BC extiende sus axones de manera topográfica y profusa hacia regiones específicas como S1 disgranular, S2, Corteza Perirhinal y M1wk. Por otro lado, las Cortezas Sensoriales Primarias mantienen conexiones directas entre sí por medio de proyecciones horizontales de largo alcance en la rata (Frostig y cols., 2008). La estimulación de vibras únicas suscita una potente respuesta evocada a nivel de Corteza de Barriles, así como una excitación subumbral que se extiende simétricamente a través de S1, cruzando los bordes citoarquitectónicos de esta Corteza hasta alcanzar las distintas capas de A1 y V1 (Stehberg y cols., 2014). Estos autores observaron mediante el empleo de trazadores anterógrados y retrógrados el modo en el que estas Cortezas se comunican entre sí en la rata. De este modo, las proyecciones desde S1BC, principalmente neuronas supragranulares, cubrieron casi la total extensión tanto de A1 como V1, con una dominancia rostral y central, reflejando cierto grado de topografía, sin preferencia cortical. Por su parte, las proyecciones desde A1 alcanzan la PPC y la región disgranular que rodea al cinturón auditivo, así como V1 (especialmente desde la cara medial de A1) y S1 (desde la cara dorsal de A1).

Las interacciones sensoriales pueden tener su base a nivel anatómico a partir de conexiones directas, laterales o de retroalimentación entre Cortezas según Cappe y Barone (2005), quienes mostraron en su estudio mediante trazadores retrógrados en primates, ciertas proyecciones entre Cortezas Visual, Somatosensorial y Auditiva. Específicamente, las Áreas Somestésicas 1 y 3b reciben proyecciones visuales directas desde capas supragranulares de Corteza Visual Secundaria y de retroalimentación desde capas infragranulares de la Corteza Inferotemporal medial-ventral de manera topográficamente organizada, mientras que las neuronas infragranulares de S2 proyectan sus axones hacia la Corteza Auditiva. También revelaron en el extremo posterior del Surco Lateral una región temporal “multisensorial”, que proyecta tanto a S1 (desde capas supragranulares) como a A1 y V1 (desde capas infragranulares).

Los sentidos del tacto y la audición poseen ciertas analogías que involucran la transducción y el procesamiento de señales que varían rápidamente a lo largo del tiempo. En ambos sistemas, los estímulos pueden producir unas respuestas periféricas supraumbrales de alta precisión, cuyas dinámicas temporales (*spike-timing*) son especialmente informativas a la hora de explorar el medio. Los mecanorreceptores cutáneos producen respuestas sincrónicas (*phase-locked*) con respecto a las diferentes vibraciones sinusoidales, dentro de un rango de fases muy restringido. También muestran un patrón temporal de respuestas ante vibraciones complejas en la piel (1 kHz), similares a los generados cuando pasamos los dedos por una superficie texturizada. La extracción de la composición de frecuencias estimulares en la audición recae en mecanismos similares, ya se trate de tonos puros o complejos (20 kHz). También podemos en ambos sentidos detectar estímulos sinusoidales subumbrales de baja amplitud, dentro del intervalo atonal. Mientras que los estímulos de baja frecuencia (< 50 Hz) suscitan una sensación de pulso, desprovisto de tono,

donde cada ciclo puede ser distinguido, los estímulos de alta frecuencia evocan sensaciones donde los pulsos individuales se agrupa entorno a un percepto único, atribuido a un tono determinado. La localización azimutal de un sonido depende de una precisa combinación de interacciones en el orden de cientos de microsegundos, donde la Oliva Superior medial recibe aferencias excitatorias desde ambas Cócleas y aferencias inhibitorias desde la Oliva del hemisferio opuesto, procesando la diferencia de latencias. A su vez, el contacto inicial con un objeto recluta la actividad de neuronas de los núcleos del Cordón Posterior y del Trigémino, capaces de extraer información sobre las características del estímulo táctil a partir de latencias relativas en el patrón de disparo generado por los mecanorreceptores. (revisado en Saal y cols., 2016).

Tamè y cols. (2019) demostraron que las interacciones entre estímulos táctiles aplicados a ambos lados del cuerpo se dan únicamente cuando la tarea conductual exige cierta complejidad (detección en pruebas de tipo Go/No-go, ubicación espacial y discriminación), pudiendo darse efectos de interferencia sensorial independientemente del hemisferio estimulado cuando las tareas son sencillas (detección en tareas de elección forzada a dos intervalos). Estos autores estipulan que las conexiones callosas involucradas en la integración de estímulos sensorio-motores muestran una organización topográfica en humanos, según el paradigma conductual de Poffenberger. De este modo, las conexiones callosas y la densidad de los campos receptivos a nivel bilateral se correlacionan con la diferencia temporal entre las aferencias sensoriomotoras ipsilaterales y contralaterales. Además, se da una mayor tasa de respuestas correctas en pruebas motoras cuando entra en juego una segunda modalidad sensorial (como la visual), en referencia a la parte del cuerpo empleada para llevarla a cabo (mano). Este fenómeno podría derivar de modulaciones clásicas desde áreas superiores, como la Corteza Parietal, donde se encuentran neuronas bimodales que “pre-activan” S1, mejorando el rendimiento táctil, o, alternativamente, mediante funciones de acoplamiento electrofisiológico en las oscilaciones de los LFP entre S1 y V1.

Tajadura-Jiménez y cols. (2009) investigaron sobre la dependencia espacial de las interacciones entre estímulos táctiles y auditivos en humanos, concluyendo que aquellos sonidos de alta frecuencia (13 – 17 kHz, 50 dB) son particularmente efectivos modulando el procesamiento de estímulos somestésicos ipsilaterales, con unos tiempos de reacción más rápidos que procesando ambas modalidades por separado. Por otro lado, el equipo de Kayser había demostrado unos años antes cómo en la Corteza Auditiva de macacos, específicamente en los campos Medial y Lateral de la porción caudal, se observa un incremento significativo de actividad neuronal durante la presentación simultánea de un estímulo auditivo y uno táctil. Esto se debe principalmente a las proyecciones que emergen desde ciertas regiones de la Corteza Insular granular y Somatosensorial Asociativas hacia el cinturón caudal de la Corteza Auditiva. Se piensa que, mientras que los estímulos táctiles por sí mismos no generan un incremento en la frecuencia de disparo de la Corteza Auditiva, son capaces de restablecer la fase de la actividad de ondas lentas en curso cuando son presentados

simultáneamente, asegurando que el estímulo auditivo alcance niveles corticales con una excitabilidad óptima (Kayser y Logothetis, 2007).

Igualmente, los estímulos táctiles simples pueden facilitar las respuestas auditivas en humanos, en tanto en cuanto Sugiyama y cols. (2019) registraron mediante Magnetoencefalografía la latencia al pico de las respuestas auditiva (*Steady-State*, 40 Hz), determinando que, durante la aplicación de un sonido (800 Hz, 75 dB, 1200 ms), los estímulos táctiles (pulsos cuadrados de 0.5 ms sobre la mano, con una intensidad 2.5 veces el umbral mínimo de percepción) son lo suficientemente salientes como para restablecer la fase de las aferencias auditivas y mejorar las latencias. Estos autores no encontraron diferencias significativas entre estimulación táctil ipsilateral y contralateral.

Competición entre estímulos en la Corteza de Barriles

La mayoría de los campos receptivos que poseen las columnas de S1BC son estimulados a la máxima intensidad por una única vibrisa (principal) y, en menor medida, por los folículos inmediatamente adyacentes a esta. Esta diferencia de intensidad en las respuestas neuronales puede registrarse fácilmente en capas granulares, consistente con su organización topográfica de la periferia. Mientras que estas aferencias táctiles se mantienen relativamente similares a nivel supragranular, los circuitos en los que participan las neuronas infragranulares presentan a menudo cierta variación en los campos receptivos, dada la confluencia de aferentes paralemniscales y la comunicación entre columnas, como se ha comentado previamente.

En todas las capas corticales, las deflecciones de vibrisas únicas suscitan generalmente pocas espigas (< 1 espiga/estímulo), sugiriendo una codificación sensorial escasa. A nivel poblacional, dichas deflecciones evocan inicialmente unas respuestas que se correlacionan de manera robusta con la columna codificante, para luego (~ 40 ms) extenderse de manera subumbral a lo largo de las columnas adyacentes dentro de S1BC y más allá, en otras Cortezas como S2 y M1, a partir de las conexiones distales que establecen tanto las capas supra- como infragranulares. En esta línea, la integración de las respuestas evocadas tras estimular varias vibrisas adyacentes suele conllevar a una reducción en la frecuencia de disparo debido a efectos de inhibición tanto corticales como talámicos, pero parece depender más de fenómenos como la direccionalidad del folículo ante la deflección, el contraste entre el centro y la periferia del campo receptivo, la combinación específica de varias vibrisas o la secuencia de estimulación (revisado en Harding-Forrester y Feldman, 2018).

Unos años antes, el equipo de Narayanan y cols. (2015) reconstruyó un modelo tridimensional de la Corteza de Barriles de la rata, rastreando la comunicación excitatoria entre columnas por medio de axones intracorticales. Estos autores encontraron proyecciones asimétricas que inervan las columnas de cada uno de los folículos a lo largo del arco o fila del morro, pudiendo segregarse en estrados

superiores (capas supragranular y granular) e inferiores (capas infragranulares) con una posible repercusión funcional a la hora de codificar y procesar de manera eficiente las aferencias provenientes de múltiples vibrisas.

La computación no-lineal de las aferencias sensoriales en la Corteza de Barriles refleja fenómenos como el de adaptación de respuesta ante la estimulación repetitiva, reduciendo a su vez el tamaño del campo receptivo en cuestión. Dicho comportamiento neuronal también puede ser observado a nivel talámico y trigeminal, en menor medida (Martin-Cortecero, 2017). Este estrechamiento en el tamaño de los campos receptivos también puede observarse al comparar el procesamiento neuronal de estímulos táctiles simples y complejos sobre múltiples vibrisas. Así, Ramirez y cols. (2014) observaron en registros intracelulares de ratas anestesiadas con Isoflurano que los fenómenos de adaptación neuronal conllevan a la supresión de las respuestas en la región periférica del campo receptivo y ensalzan el procesamiento de la vibrisa principal, especialmente ante estímulos complejos. Además, las neuronas supragranulares se diferenciaron del resto de las capas registradas en que la optimización de la estimulación folicular en términos de direccionalidad y fuerza no es suficiente como para facilitar la frecuencia de disparo.

Sin embargo, muchos comportamientos multisensoriales reales no se basan en mejoras “superaditivas”, i.e. donde hay una combinación no-lineal de influencias intermodales que conlleva a incrementos desproporcionados sobre las respuestas evocadas, sino que la facilitación de la actividad neuronal parece recaer en una combinación aditiva donde la eficacia sináptica de una modalidad ha de adaptarse a la fuerza de la otra a lo largo de las presentaciones estimulares (Stanford y Stein, 2007). De hecho, a nivel comportamental, se obtiene mayor beneficio cuando se combinan experiencias sensoriales que de manera aislada proveen de poca información sobre el medio.

Las proyecciones excitatorias que recibe la capa V desde niveles supragranulares conforman una de las conexiones más robustas en la Corteza, fruto de la jerarquía establecida en los microcircuitos columnares. A partir de experimentos de manipulación optogenética, Pluta y cols. (2019) exploraron dichas conexiones en la Corteza de Barriles de ratones anestesiados con Isoflurano, observando una paradójica reducción en la actividad espontánea infragranular tras fotoestimar neuronas piramidales ubicadas en capa II/III, así como una facilitación de respuesta al fotoinhibirlas. Estos autores piensan que la interacción sensorial a nivel de microcircuitos puede estar modulada por el reclutamiento de interneuronas GABAérgicas de tipo SST+, promoviendo la selectividad de estímulos de cierta saliencia mediante inhibición directa de las respuestas corticales.

Las neuronas piramidales supragranulares en S1BC reciben generalmente aferencias excitatorias desde múltiples vibrisas distribuidas en la misma fila, que interaccionan de manera poco significativa. Sin embargo, aquellas interacciones que favorecen la supresión de la actividad de columnas adyacentes, mejoran el contraste al estimular

la vibrisa principal. Y. Liu y cols. (2019) estudiaron las respuestas superficiales en poblaciones y unidades de S1BC en un escenario de competición de estímulos (mecánicos y fotónicos) en vibrisas adyacentes (D1 – D3), mediante técnicas de electrofisiología y optogenética en ratas anestesiadas con α -Cloralosa. El apareamiento de pulsos de luz azul a baja frecuencia (0.33 Hz) con deflecciones mecánicas de las vibrisas (0.5 – 8 Hz) reveló una serie de interacciones no-lineales por las que las neuronas supragranulares de la Corteza de Barriles sufren una inhibición en la respuesta evocada ante la estimulación de la vibrisa principal, independientemente de la frecuencia aplicada.

La estimulación secuencial de 2 vibrisas adyacentes produce efectos facilitatorios en las respuestas evocadas corticales. Ego-Stengel y cols. (2005) estudiaron las características espaciotemporales de la integración sensorial en la Corteza de Barriles en ratas anestesiadas con Uretano. La estimulación de dos vibrisas adyacentes entre sí a 0.5 y 8 Hz con un desfase temporal de 0 – 30 ms revelaron que, al aparear estos estímulos a bajas frecuencias, el 60 % de las neuronas registradas muestran efectos de interferencia sensorial, mientras que a altas frecuencias se dan efectos de sumación supralinear (superaditivas) en casi un 20 % de ellas, especialmente al estimular vibrisas del mismo arco folicular (β , B1, B2, B3...). Estos registros a nivel tanto unitario como multiunitario se compararon en bloques de 20 en 20 estímulos, donde los efectos sobre las respuestas evocadas en S1BC (a nivel supragranular, granular o infragranular) no mostraron diferencias significativas en la frecuencia de disparo entre capas. Además, cuanto más corto fuera el intervalo temporal entre estimulaciones (\sim 0 ms), mayores efectos de una clase u otra se suscitaban a partir de este diseño experimental.

Drew y Feldeman (2007) registraron la actividad unitaria a distintas profundidades en la Corteza de Barriles de ratas anestesiadas con Uretano, llegando a la conclusión de que las respuestas táctiles ante la deflexión de arcos enteros (*moving wavefronts*) pueden verse influenciadas no solo por la inhibición entre vibrisas adyacentes durante la estimulación, sino también por sumación (adición) de las respuestas generadas por vibrisas individuales dentro de una ventana temporal restringida (20 ms). Estos efectos resultaron ser independientes de la dirección de estimulación de la vibrisa principal, pero las neuronas supragranulares mostraron cierta selectividad de respuesta al tener en cuenta tanto la vibrisa principal como las adyacentes dentro del mismo arco.

Según Hirata y cols. (2009), en condiciones control, las deflecciones a baja frecuencia (1 Hz) de múltiples vibrisas o bien de la vibrisa principal evocan respuestas de corta latencia. Por su parte, la estimulación a la misma frecuencia de aquellas vibrisas que rodean al folículo principal conlleva a la activación de la parte periférica del campo receptivo de interés con una amplitud menor. La estimulación a alta frecuencia (10 Hz) de múltiples vibrisas simultáneamente produce adaptación de respuesta, tanto en PrV como VPM, que se acentúa al estimular vibrisas únicas, ya sea en el centro o en la periferia de su campo receptivo. La desinhibición del VPM mediante la administración de antagonistas GABAérgicos provoca un aumento en la actividad espontánea y en el

segundo componente de las respuestas unitarias (hasta 50 ms) ante la deflexión de vibrisas. La plasticidad que se produce en los campos receptivos de las neuronas talámicas y corticales varían dependiendo del estado general del organismo, el reclutamiento de mecanismos atencionales (o de selectividad estimular) o bien el balance excitatorio – inhibitorio de las mismas. En este sentido, la desinhibición subcortical conlleva a un ensanchamiento de los campos receptivos, que conlleva a un incremento en las respuestas evocadas en las vibrisas adyacentes a la principal, hasta ~ 4 Hz, frecuencia que establecimos en esta tesis doctoral para el distractor táctil ipsilateral.

Reed y cols., (2012) investigaron acerca de cómo las propiedades espaciotemporales de estímulos táctiles afectan a la magnitud de las correlaciones entre neuronas (*spike-timing correlations*) cuya actividad fue registrada en el área 3 de la Corteza Somatosensorial Primaria de primates anestesiados. La proporción de pares de neuronas cuyo patrón electrofisiológico se correlaciona significativamente al presentar estímulos táctiles en la mano (500 ms, 0.25 Hz, 0.5 mm) es mayor cuando se trata de falanges adyacentes (37 %). Por tanto, la proximidad espacial de los estímulos pareados aumenta la magnitud de correlación. Unos años antes, Zhang y Alloway (2006) habían llevado a cabo experimentos donde estimulaban con pulsos de aire los arcos y las filas de vibrisas en ratas anestesiadas, concluyendo que la fuerza de correlación entre las respuestas corticales (S1BC) varía en función de la densidad de las conexiones intracorticales.

Hlushchuk y Hari (2006) llevaron a cabo en humanos experimentos de estimulación táctil a distintas frecuencias (1, 4, 10 Hz; 25 s) mientras registraban respuestas BOLD mediante fMRI. La activación de la Corteza Somatosensorial Primaria correspondiente fue significativa durante ~ 45 s tras iniciar la estimulación en los dedos de la mano, mientras que una breve inhibición se pudo observar en su homólogo opuesto y en la Corteza de Rolando durante ~ 18 s, posiblemente por inhibición transcallosa. Además, la estimulación táctil repetitiva tanto ipsi- como contralateral condujo a una desactivación fásica en M1, posiblemente por las conexiones intracorticales que guarda con S1. Tras la activación del área 3b correspondiente por el estímulo táctil, las áreas 1 y 2 dentro del mismo hemisferio se activan igualmente a través de proyecciones córtico-corticales a lo largo del eje antero-posterior. A partir de proyecciones transcallosas desde el área 2 (que, de hecho, muestra la mayor densidad de activación en este tipo de conexiones entre las Cortezas Somestésicas Primarias), el S1 del hemisferio opuesto recibe las aferencias. Además, el área 2 establece conexiones recíprocas con 3b y M1, y las Cortezas Motoras Primarias pueden contribuir también mediante proyecciones interhemisféricas, aunque de manera más difusa.

La detección de estímulos táctiles puede verse en condiciones fisiológicas truncada o entorpecida por la estimulación de miembros del hemisferio opuesto (lo que llamamos en esta Tesis, estimulación contralateral). En esta línea, Kusnir y cols. (2020) están investigando sobre la integración de aferencias táctiles provenientes de ambas manos

en humanos. Según estos autores, la cantidad de interferencia varía en función de la ratio entre señal y ruido que produce la estimulación contralateral de varias regiones corporales (consideradas como “irrelevantes”) frente a la ipsilateral en un dedo determinado (considerada como “atendida”), la cual depende de la intensidad de estimulación. A lo largo de varios experimentos de discriminación simple, los registros de neuroimagen revelaron un decremento significativo a la hora de atender al estímulo diana (1.6 s) cuando la estimulación contralateral cambiaba de intensidad (trenes de 40 ms), mostrando cambios lineales (a mayor intensidad de la estimulación vibrotáctil contralateral, peor rendimiento discriminativo del estímulo principal). Además, estos resultados no son fruto de un fenómeno de adición o sustracción entre aferencias sensoriales, sino a un proceso de integración interhemisférica.

Las lesiones inducidas en la Corteza de Barriles manifiestan déficits comportamentales significativos. En esta línea, Chaudhary y Rema (2018) entrenaron a ratas para ejecutar la *Gap-crossing task*, una prueba altamente dependiente de la actividad cortical y sensible ante cambios en el empleo de las vibrisas. La eficacia a la hora de extraer información por medio de las vibrisas de uno de los lados del morro para completar esta tarea decayó de manera robusta y persistente al lesionar por aspiración subpial la Corteza de Barriles del mismo lado. Es decir, que, manteniendo intacta la S1BC correspondiente al morro contralateral, la lesión cortical del hemisferio opuesto es suficiente como para producir consecuencias significativas en el procesamiento de la información táctil. La desaferenciación de las vibrisas de uno de los lados del morro del animal o bien de la mayor parte de los folículos de ambos hemisferios (*trimmed*) condujo también a errores en la ejecución de esta tarea, que demanda un correcto funcionamiento bilateral y la integración de aferencias sensoriales interhemisféricas.

Por otro lado, las conexiones interhemisféricas en las Cortezas Sensoriales ofrecen a menudo ventajas funcionales al integrar la información de ambos lados del cuerpo. En este sentido, Tsytsarev y cols. (2017) crearon una línea de ratones mutantes ($Robo3^{R3-5} cKO$), donde potenciaban conexiones bilaterales desde las proyecciones entre PrV y VPM, y de VPM a S1BC, verificadas mediante imagen óptica (VDSI). Estos ratones mostraron déficits importantes en tareas relacionadas con la función de las vibrisas al compararlos con un grupo control, entre ellas pruebas de exploración en laberinto (Y-maze), lateralidad, discriminación de texturas, aproximación a superficies, *bridge/gap crossing*, etc. Los autores relacionan esta pobre ejecución sensitiva y comportamental a una infrarrepresentación de los barriles y barriletes, conllevando a efectos exacerbados de interferencia tanto ipsi- como contralateral, a pesar de que estas estructuras no presentaban una superposición clara en los campos receptivos.

Algunos grupos de investigación han estudiado en humanos las interacciones entre actividad ipsi- y contralateral de la Corteza Somatosensorial mediante PES del nervio mediano. El equipo de Ishii llevó a cabo registros electroencefalográficos (CP3 – CP4) donde pareaban estímulos táctiles (3 Hz, 0.2 ms) en el nervio mediano de ambos lados del cuerpo a distintos intervalos (ISI: 1 – 100 ms), sin observar efectos significativos

de interferencia sensorial. Estos resultados chocan con aquellos obtenidos unos años antes por los equipos de Ragert (decremento en la amplitud de los SEP con una demora de 20 – 25 ms entre estímulos) o Brodie (reducción en la amplitud de los SEP con una demora de 15 – 35 ms entre estímulos), probablemente porque comparasen bloques de estímulos más pequeños (150 – 300 eventos sensorial vs 500), donde hay una peor relación entre señal y ruido (revisado en Ishii y cols. 2021). Sin embargo, el Cuerpo Calloso no es el único medio de intercambio de información entre los hemisferios, sino que las fibras comisurales anteriores y posterior pueden contribuir a la integración de eventos sensoriales, aunque el equipo de Ishii tampoco encontró evidencias de esta conexión polisináptica analizando los SEP en latencias de 60 – 100 ms.

Sin embargo, Schnitzler y cols. (1995) ya habían demostrado que la estimulación del nervio mediano de ambos lados del cuerpo (0.3 Hz, pulsos de 0.3 ms con ISI de 1.5 s entre uno y otro) modula la amplitud de los SEP registrados en la Corteza Somestésica Contralateral por Magnetoencefalografía. En este estudio, la estimulación adyacente en el mismo nervio (9 mm de distancia) provocó una reducción de la respuesta principal en S1 (36 – 45 %) debido a interacciones tanto corticales como subcorticales entre las aferencias táctiles. A su vez, en la S1 del hemisferio opuesto (ipsilateral al nervio estimulado) observaron una facilitación de las respuestas evocadas (15 – 38 %), mostrando efectos significativos de lateralidad. Así, este efecto de integración sensorial es más evidente en la Corteza del hemisferio Izquierdo en sujetos diestros.

La supresión crónica de la actividad neuronal en la Corteza de Barriles de la rata mediante infusión continua de Muscimol (1 μ L/h durante 7 días) reduce las respuestas táctiles en su homólogo contralateral (Li y cols., 2005). El registro de la actividad cortical en el hemisferio “intacto” de ratas anestesiadas con Uretano mostró una reducción de casi la mitad de las respuestas evocadas tras estimular la vibrisa principal (D2) en el grupo lesionado, con reducciones proporcionales al estimular las vibrisas adyacentes. Sin embargo, los efectos del silenciamiento cortical mediante Muscimol resultaron ser específicos de la capa registrada; en este sentido, las capas supragranulares y granulares sufrieron una reducción esperada en sus respuestas evocadas, mientras que las neuronas de capa V se mostraron impertérritas. Es más, el efecto principal de esta reducción recae en el componente inicial de la respuesta (los primeros 3 – 10 ms), sugiriendo que, tras inhibir las conexiones interhemisféricas, estos efectos pueden afectar también a la transmisión de los TCA.

A menudo el hemisferio contralateral es usado como un nicho “control” para poner a prueba los cambios en la plasticidad cortical inducidos por manipulaciones de sus homólogos ipsilaterales. Sin embargo, los resultados que se producen no son fruto de un proceso independiente (Jablonka y cols., 2021). Estos autores “mapearon” la actividad cerebral en ratas despiertas mediante registros de 2DG al inducir cambios en la plasticidad cortical, dependientes de experiencia, tras un mes de privación casi total de las vibrisas de uno de los hemisferios (ipsilateral). En S1BC, los campos receptivos de las vibrisas intactas del morro lesionado crecieron casi la mitad de su

tamaño inicial, que conllevó a una actividad 2DG de menos del 20 % ante la estimulación de estas.

La integración interhemisférica de la información somestésica se sustenta en las proyecciones callosas que se originan en los circuitos septales de S1BC con el objeto de coordinar bilateralmente el movimiento de las vibrisas (Alloway, 2008). En relación a la conducta de *whisking*, las neuronas piramidales infragranulares de S1BC establecen conexiones distales con los Ganglios Basales, el Colículo Superior y el Tronco Encefálico. En experimentos de discriminación de texturas llevados a cabo en ratas se observa una modificación continua del movimiento de los bigotes tras cada contacto, por lo que este tipo de proyecciones codifican dinámicas espaciales y temporales de los contactos con el objeto (Arabzadeh, 2005; Feldmeyer, 2012).

Es interesante resaltar que el área 3b de S1 en primates, donde encontramos representaciones corticales de la mano del hemisferio opuesto, muestra unas proyecciones callosas escasas, quizá insuficientes, para proveer de una interacción directa entre las aferencias táctiles de ambas extremidades. Sin embargo, sí existen campos receptivos “bilaterales” para las manos en regiones corticales asociativas como las áreas 1 y 2 de S1, la Corteza Somatosensorial Secundaria y el área Parietal Ventral (PV). La estimulación de la mano opuesta suscita, por ello, respuestas a nivel subumbral, útiles al combinarse con las aferencias supraumbrales de la mano principal (revisado en Reed y cols., 2011). Estos autores indagaron sobre las propiedades espaciotemporales de las respuestas corticales (área 3b de S1) al aparear estímulos táctiles en ambas manos de primates anestesiados con Propofol. En su estudio, la presión simultánea de la mano opuesta (500 ms, 0.25 Hz, 0.5 mm) condujo a una reducción significativa de las respuestas supragranulares ante la mano principal, que se maximizó al presentarse 100 ms antes del estímulo test. Es más, esta ventana temporal pudo extenderse hasta casi los 500 ms, a partir de la cual, las respuestas ante la estimulación de la mano principal retornaron a niveles basales (ISI: 0 – 500 ms). Curiosamente, este fenómeno de interferencia sensorial fue observado también al estimular dedos no-homólogos de la mano opuesta. Estos autores propusieron que este tipo de interacciones interhemisféricas se debía principalmente a las conexiones recíprocas que mantienen las Cortezas S2 y PV a ambos lados de la línea media, por un lado, y las áreas 2 y 1 de S1 por otro; las relaciones conectómicas y funcionales que guardan entre sí estas regiones con el área 3b de S1 son las que conformarían la base para la ejecución bimanual.

En línea con nuestros experimentos sobre interferencia sensorial y como principal inspiración, Alenda y Núñez (2004, 2007) registraron en nuestro laboratorio las respuestas unitarias en S1 indistintamente entre 500 y 1500 μm al no encontrar diferencias significativas entre niveles corticales. Estos autores estimulaban en ratas anestesiadas con Pentobarbital los campos receptivos hallados en las patas traseras a 0.5 Hz y aplicaban, de manera simultánea, distractores visuales a 1 Hz. Al emplear distractores táctiles en el mismo hemisferio o en el contralateral, las neuronas corticales sufrieron una reducción en la frecuencia de disparo con respecto a su

respuesta inicial. Sin embargo, este fenómeno de interferencia sensorial parece depender de la novedad estimular, ya que la reducción en las respuestas principales desaparece tras una repetición continuada del distractor. Esta interferencia sensorial subyació principalmente a un efecto inhibitorio de larga duración (1 s), que apareció al aparear el estímulo táctil principal con el táctil contralateral o visual.

Las neuronas piramidales cuyo comportamiento electrofisiológico fue registrado en la Corteza de Barriles a lo largo de nuestros experimentos mostraron estabilidad a lo largo del tiempo en condiciones espontáneas y al estimular pasivamente una única vibrisa principal con pulsos de aire a 1 Hz, sin apreciarse diferencias importantes entre las distintas capas. La adición de un distractor táctil sobre la vibrisa homóloga del hemisferio contralateral a la misma frecuencia y ocurrencia que la principal, generó un efecto de interferencia sensorial tanto en los potenciales de campo registrados a lo largo de toda la columna de barril, como en la frecuencia de disparo en neuronas únicas, siendo esta mayor en capas supragranulares. A nivel poblacional, los distractores táctiles ipsilaterales y auditivo biaural mostraron para nuestra sorpresa efectos superaditivas en las respuestas evocadas sobre la vibrisa principal únicamente en capas infragranulares. La naturaleza del anestésico empleado por Alenda y Nuñez en sus experimentos de interferencia sensorial revela ciertas diferencias en cuanto a la magnitud de respuesta evocada y latencias con respecto al Uretano. En este sentido, la frecuencia de disparo y latencias en unidades registradas en el complejo VB son mayores al anestesiar roedores con Pentobarbital, con respecto a la anestesia con Uretano (Aguilar y cols., 2008). Probablemente se deba a los efectos directos que tiene este primer compuesto sobre las neuronas tálamo-corticales, alterando las corrientes de Ca^{2+} de bajo umbral (Wan y Puil, 2002).

Las diferencias encontradas al registrar unidades y poblaciones simultáneamente en la Corteza de Barriles durante la estimulación simultánea de varias vibrisas pueden explicarse por una relación escalar. En este sentido, Pluta y cols. (2017) achacan estas diferencias a que, a nivel de neurona única, la estimulación de la región periférica dado un campo receptivo (es decir, una vibrisa adyacente capaz de suscitar una respuesta evocada) altera de manera significativa la frecuencia de disparo, modulando la preferencia espacial en S1BC. En cuanto a los potenciales de campo registrados, las aferencias táctiles periféricas son capaces de organizar por sí mismas dicha preferencia a lo largo de un mapa espacial continuo, generado tras estimular múltiples vibrisas por fenómenos de combinación aditiva o integración sináptica. La transformación de un mapa “vibrisotópico” discreto a una representación espacial continua puede ser ventajoso, etológicamente hablando, a la hora de localizar y discriminar objetos durante la exploración activa del entorno.

Influencia de la Corteza Prefrontal sobre el procesamiento cortical de la información sensorial

En roedores, basándonos en la topografía de las aferencias córtico-corticales, podemos distinguir entre varios subcampos a lo largo de la CPFm, como ya se ha

comentado. Por un lado, la porción ventral, donde terminan la mayoría de los axones Perirhinales, está conectada con el MD, la Amígdala y otras estructuras límbicas; sus eferencias alcanzan el NTS y PAG, relacionados con el procesamiento nociceptivo, emocional y las funciones motoras viscerales, de manera similar a la Ínsula Agranular. La porción dorsal, por otro lado, recibe a niveles rostrales la mayoría de los axones originados en M1, S1 y S2. Es en este extremo de la CPFmd donde podemos encontrar cierta organización somatotópica (Eden y cols., 1992). A su vez, las aferencias prefrontales que reciben las capas profundas (V y VI) de S1BC provienen de neuronas ubicadas principalmente en la capa Vb de CPFm. Esta predilección por establecer contactos sinápticos con las neuronas piramidales de capa VI en la Corteza de Barriles desde Cortezas Motoras y Asociativas podría subyacer a una necesidad de modular el procesamiento subcortical de información somestésica, de manera polisináptica (DeNardo y cols., 2015).

La porción dorsal de la CPF se encarga, entre otros aspectos, de la integración de características estimulares y modalidades sensoriales, así como del procesamiento Atencional y la Memoria de Trabajo (Wallace y Bertrand, 2013). Esta relación se da a nivel bidireccional, permitiendo a la CPF acceder a la información sensoriomotora mediante proyecciones parietales (Siegel y cols., 2015). Zhao y Ku (2018) habían estudiado el fenómeno de modulación descendente (*top-down*) desde la CPF hasta regiones parietales asociativas (PPC) y Corteza Somatosensorial Primaria en ambos hemisferios cerebrales del primate.

Además, la PFC inerva profusamente las porciones rostrales del nRt, especialmente útil durante el procesamiento cognitivo, así como el resto de segmentos, de naturaleza sensorial, probablemente con el objeto de suprimir la información irrelevante y dirigir el procesamiento atencional (revisado en Barbas y García-Cabeza, 2016). La eficacia a la hora de inhibir distractores sensoriales es relativa al correcto procesamiento atencional por parte de la CPF (Halassa y Acsády, 2016). Esta función cognitiva es notable a lo largo de un intrincado circuito entre S1, S2, CPF y Tálamo Posterior durante el procesamiento táctil (Burton y cols., 1999). Resulta imprescindible contar con los conceptos de coherencia (dada una frecuencia oscilatoria) y acoplamiento de fase – amplitud entre regiones neuronales para entender la renderización prefrontal sobre el flujo de información sensorial acorde con la saliencia estimular (Lara y Wallis, 2015; Esmaeili y Diamond, 2019).

Por otro lado, la relación que guarda la Corteza Prefrontal medial con la Corteza Auditiva (Te1) y la Amígdala Basolateral (BLA) de la rata es clave para discriminar entre eventos auditivos con diferente valor estimular. Te1 es capaz de discriminar entre tonos neutros y tonos condicionados a una respuesta de miedo. Concretamente, Concina y cols. (2018) inhibieron mediante técnicas de optogenética los axones dirigidos hacia dPL desde Te1, disrumpiendo la capacidad de discriminación (1→15 kHz, 60 dB) hasta que las ratas mostrasen un miedo generalizado. A través del registro de LFP y actividad multiunitaria, identificaron al comienzo de un tono novedoso una rápida y potente sincronización en las oscilaciones gamma (40 – 70 Hz) entre Cortezas

Prelímbica y Auditiva, pero únicamente tras el condicionamiento de miedo, no cuando tenían que discriminar entre un estímulo olfativo y uno auditivo.

Un buen ejemplo de modulación descendente sobre el procesamiento sensorial en A1 que ejerce la Corteza Frontal es el llevado a cabo por el equipo de Fritz y cols. (2011), el cual entrenó hurones para responder de manera diferencial tras discriminar entre varios estímulos auditivos (0.5 – 16 kHz, 80 dB, 1 – 1.5 s) y visuales (flashes). Estos autores estipulaban que dicha modulación prefrontal optimiza el procesamiento de ciertas características estímulares relacionadas con el contexto experimental y el estado de activación o Atención general del animal. A partir del registro de actividad unitaria y de los potenciales de campo en ambas regiones corticales, se deduce que el incremento de las respuestas evocadas durante la presentación de un determinado estímulo auditivo (discreto) permite al animal discriminarlo de un ruido de fondo continuo. Este efecto se apoya en variaciones en la coherencia entre CPF y A1 en la banda de oscilaciones *beta*. Dado que la actividad unitaria en la Corteza Prefrontal suele presentar mínimas alteraciones ante la estimulación sensorial pasiva en animales despiertos, a lo largo de esta Tesis Doctoral pretendemos reclutar mecanismos de selección estimular o “Atención” mediante la activación sostenida de CPFm.

Las conexiones que mantiene la parte medial de M2 (CPF) con las Cortezas A1 y el Campo Auditivo Anterior son recíprocas dentro del mismo hemisferio, implicando tanto capas superficiales como profundas. A pesar de que a estos niveles frontales un estímulo auditivo sea capaz de generar respuestas en las unidades registradas bajo condiciones de anestesia, es en roedores despiertos donde se produce una robusta activación (revisado en Yang y Kwan, 2021). Por otro lado, el efecto principal de las proyecciones entre M2 y A1 es el de supresión de la actividad espontánea o evocada, a través de interneuronas PV+, de aquellos sonidos esperables o que se generan por el propio movimiento del ratón (Schneider y cols., 2018). Parece ser que M2 está relacionada con el aprendizaje de nuevos movimientos, la concatenación de comandos motores y la motivación en la toma de decisiones motoras que requieren una génesis intrínseca. Además de sus proyecciones hacia la capa superficial de M1, las motoneuronas cuyo soma se ubica en M2 inervan núcleos premotores del Tronco Encefálico para iniciar movimientos complejos, como SpVO y SpVir (Kawai y cols., 2015).

En esta Tesis Doctoral, la administración de Muscimol en los bloques dorsal o ventral de la CPFm provocó efectos diferenciales en los potenciales de campo relativos a la estimulación de la vibrisa principal. En este sentido, la inhibición de CPFmv condujo a una leve reducción de las respuestas evocadas, que no fue significativa en ninguna de las capas corticales registradas, mientras que la inhibición de su homólogo dorsal generó un detrimento general en las respuestas granulares e infragranulares. A nivel supragranular, en cambio, se produjo un efecto desinhibitorio en la actividad neuronal. Por tanto, nuestros resultados indican que CPFm es capaz de modular las respuestas sensoriales a nivel de Corteza Sensorial Primaria, así como a nivel subcortical, como se ha mencionado con anterioridad.

La inhibición de la Corteza Prefrontal puede alterar los efectos de interferencia sensorial en la Corteza de Barriles

Durante ciertas tareas de WM (*Working Memory*) multimodal, la estimulación magnética de CPF, a través de sus proyecciones hacia la Corteza Parietal Posterior, suscita una potente mejora descendente sobre el procesamiento táctil en S1, filtrando los estímulos distractores y mejorando la proporción de respuestas correctas (Zhao y Ku, 2018).

La mayoría de las neuronas que permiten una correcta discriminación estimular en roedores se concentran a niveles granular e infragranular, y, en menor medida, en capas superiores. Las neuronas supragranulares de la Corteza de Barriles poseen una actividad espontánea baja y una respuesta relativamente difusa ante los estímulos táctiles (Gentet y cols., 2010). De hecho, solo una pequeña proporción de las mismas ($\approx 10\%$) es capaz de discriminar la posición de objetos con los que las vibrisas entran en contacto (Peron y cols., 2015), independientemente del estado de consciencia del animal o si se produce a través de tacto activo o pasivo (Barth y Poulet, 2012; Spanne y Jörntell, 2015). Estas diferencias interlaminares podrían explicarse por el balance en los circuitos en los que cada capa se encuentra implicada (Petersen y Crochet, 2013).

A pesar de que algunos estudios reportan una capacidad insuficiente por parte de otras modalidades sensoriales de generar en S1 unas respuestas supraumbrales por medio de registros extracelulares, es cierto que las respuestas neuronales sufren procesos de adaptación, integración sensorial y alteración en sus oscilaciones. Maruyama y Komai (2018) investigaron acerca de la estimulación auditiva en neuronas de la Corteza de Barriles mediante registros de *patch clamp* en la rata y el ratón anestesiados con Uretano. Estos autores registraron unas potentes respuestas evocadas en la mayoría de las neuronas supragranulares, tanto excitatorias como inhibitorias, suponiendo hasta el $\sim 60\%$ de la amplitud de las respuestas táctiles controles (200 ms, 1 Hz, 6°). En S1BC, los estímulos auditivos (35 – 80 dB, 1 – 30 kHz, trenes de 100 ms) suscitaban EPSP con una latencia (100 ms) y duración mayor (300 ms), al compararse con su homólogo somatosensorial (latencia 10 ms; duración 100 ms), y resultaron suficientes como para desencadenar un estado de activación neuronal (*Up-state*), asociado a condiciones de mejora en la actividad sináptica y de despolarización de membrana. Además, mientras que la estimulación táctil genera en las neuronas piramidales RS una secuencia sináptica de tipo “excitación \rightarrow inhibición”, los trenes auditivos generaron una secuencia de tipo “inhibición \rightarrow excitación”. Sin embargo, parece que las neuronas de S1BC no son capaces de discriminar entre sonidos de distinta frecuencia (1 – 30 Hz), pero sí tienden a responder con mayor amplitud a medida que incrementa el tono (dB). En definitiva, la estimulación bimodal conlleva a una mayor duración de las respuestas corticales, superando los efectos simples de sumación unimodal. Parece ser que estas respuestas en S1BC están etológicamente asociadas a alterar el procesamiento táctil en presencia de sonidos fuertes.

En neuronas supragranulares, los efectos de interferencia táctil contralateral sobre los PES se vieron exacerbados tras inhibir ambas regiones prefrontales, especialmente la porción dorsal, fenómeno que no se observó en unidades. Estas neuronas, que originalmente no sufrieron cambios importantes ante el protocolo de interferencia táctil ipsilateral, mostraron una facilitación de respuesta en los PES durante la presentación del distractor al inhibir la CPFmd con Muscimol, mientras que a nivel unitario se observaron efectos de interferencia significativos tras inhibir tanto CPFmd como CPFmv. Bajo las mismas condiciones farmacológicas, las neuronas supragranulares tendieron a incrementar las respuestas relativas a la vibrisa principal en los PES, al retirar el distractor auditivo. A nivel unitario, únicamente se encontró una tendencia inhibitoria tras retirar el mismo distractor, sin diferencias importantes con respecto a la condición salina (Tabla 28).

En neuronas granulares, el distractor táctil contralateral generó aún mayor interferencia sensorial en los PES registrados, tras administrar Muscimol en CPFmv, comparándose con la condición salina. Curiosamente, la inhibición farmacológica de su homólogo dorsal provocó una supresión de los efectos de interferencia contralateral en los PES. A nivel unitario, la frecuencia de disparo se vio mermada durante la presentación del distractor contralateral independientemente de la condición farmacológica. La estimulación táctil ipsilateral produjo un decremento en la frecuencia de disparo cuando ambas regiones prefrontales fueron inhibidas, pero no en la amplitud de los PES. A su vez, la aplicación de un ruido blanco durante la estimulación de la vibrisa principal incrementó la respuesta evocada de los potenciales de campo.

En neuronas infragranulares encontramos una reducción en las respuestas evocadas a lo largo de todas las condiciones farmacológicas, tanto en PES como en frecuencia de disparo registrados ante un distractor táctil contralateral. Estos datos resultan similares a su homólogo supragranular. En cuanto a la distracción táctil ipsilateral los resultados fueron dispares, ya que a nivel poblacional la facilitación de respuesta de los PES en condiciones salinas desapareció al inhibir ambas regiones prefrontales, mientras que a nivel unitario la inhibición farmacológica permitió desencadenar el efecto de interferencia. La facilitación de respuesta de los PES ante la estimulación con ruido blanco desapareció igualmente tras inhibir ambas regiones, especialmente la porción dorsal de CPFm. A nivel unitario, el silenciamiento de esta última región desencadenó un efecto de interferencia multimodal significativo. En resumen, nuestros resultados indican que CPFm no afecta únicamente a la magnitud de respuesta sensorial, sino también a la interacción entre estímulos y, posiblemente, a los procesos atencionales que resalta unos elementos ambientales respecto a otros.

En los últimos años, la investigación sobre integración multimodal ha puesto en tela de juicio el impacto excitatorio de las aferencias auditivas sobre la Corteza de Barriles (Maruyama y Komai, 2018). Sin embargo, tanto la presentación unimodal de distractores como la estimulación auditiva también pueden conducir a una supresión de respuesta en otras Cortezas Primarias (Iurilli y cols., 2012) o tipos celulares más

allá de las neuronas piramidales, reflejando la complejidad en los circuitos subyacentes (Higley y Contreras, 2006). Por ejemplo, mientras que A1 envía axones hacia las neuronas piramidales supragranulares de V1 (y por tanto un sonido es capaz de redirigir la orientación selectiva de estas neuronas), V1 ejerce principalmente su influencia sobre las neuronas infragranulares de A1 en el ratón (Morrill y Hasenstaub, 2018).

Nuestros resultados se ajustan parcialmente con los resultados de Godenzini y cols. (2021), quienes combinaron técnicas de electrofisiología *in vivo* e *in vitro*, optogenética e imagen por Ca^{2+} de dos fotones para desentrañar la influencia de la estimulación auditiva sobre el procesamiento táctil en S1 de ratones durante una prueba de comportamiento dirigido a metas. Según estos autores, las aferencias monosinápticas (directas) desde la Corteza Auditiva (2 – 50 kHz, 75 – 500 ms, 50 – 90 dB) mejoran la codificación de las respuestas táctiles (200 Hz, 500 ms) a nivel tanto dendrítico como somático en neuronas supragranulares, pero no así en capas granulares ni infragranulares. Durante los experimentos comportamentales, basados en la exploración háptica por medio de las patas delanteras, la adición de un estímulo auditivo redujo los tiempos de reacción pertinentes y mejoró la actividad dendrítica piramidal en las capas superiores. Por tanto, la integración multisensorial puede darse a nivel individual por medio de electrogénesis dendrítica; dicho fenómeno influirá en última estancia al patrón de disparo neuronal, esencial para la codificación sensorial y percepción.

El hecho de que a veces encontremos resultados a priori opuestos entre potenciales de campo y actividad unitaria no es un tema nuevo de debate. Así, la modulación sobre las respuestas auditivas corticales que ejercen ciertos estímulos visuales puede conllevar a una facilitación de las mismas en registros de fMRI-BOLD y LFPs, mientras que la frecuencia de disparo en neuronas individuales muestra supresión. La señal BOLD refleja la correlación entre metabolismo y actividad sináptica, integrando señales excitatorias e inhibitorias, mientras que la actividad unitaria tiende a reflejar el balance entre aferencias de distinta naturaleza (revisado en Kayser y Logothetis, 2007). A pesar de que en nuestros registros en la Corteza de Barriles tratamos de asegurar que el perfil electrofisiológico se corresponde con el típico de las neuronas piramidales, es posible que tanto las interacciones entre estímulos como el silenciamiento de las proyecciones prefrontales propicien la participación de circuitos inhibitorios locales que dan lugar a efectos no siempre parejos entre LFP y unidades.

Las neuronas piramidales supragranulares están sometidas a una fuerte inhibición local por parte de interneuronas GABAérgicas, que, dependiendo del contexto estimular, muestran una alta tasa de disparo (Petersen y Crochet, 2013). A pesar de su escaso número, las interneuronas VIP+ suponen un potente regulador a nivel local: durante estados quiescentes silencian su comportamiento, mientras que en tareas atencionales y de discriminación estimular se activan, suprimiendo el disparo de las interneuronas SST+ y de algunas PV+. Esto provoca una desinhibición en las neuronas piramidales, facilitando sus respuestas evocadas en última estancia

(revisado en Cardin, 2020). Este es el caso de las neuronas supragranulares de S1BC, cuyas aferencias glutamatérgicas provenientes de M1wk reclutan la activación de interneuronas VIP+, conformando el componente motor de las vibrisas. Por su parte, el componente sensorial se transmite hacia la Corteza de Barriles desde S2 y su homólogo contralateral, encontrándose fuertemente regulado por la inhibición directa que ejercen las células PV+ (Chen y cols., 2013; Naskar y cols., 2021).

Además, las capas superficiales de las Cortezas Sensoriales Primarias reciben aferencias de otras modalidades sensoriales en forma de potenciales subumbrales. Cuando los TCA propios del sistema visual o auditivo son redirigidos hacia el Tálamo Somatosensorial, las respuestas evocadas por estas modalidades también pueden registrarse a nivel cortical. En modelos murinos de privación sensorial se pueden observar fenómenos de integración multimodal, donde los potenciales que provienen de otras Cortezas superan el umbral de despolarización. El empleo continuado de los órganos preservados conduce a fenómenos de plasticidad compensatoria, altamente dependientes del historial de estimulación, donde las aferencias multimodales ven sus EPSP amplificados, mientras que se reducen la amplitud de los potenciales intracorticales (revisado en Lee y Whitt, 2015; Erzurumlu y Gaspar, 2020).

S2 se encuentra somatotópicamente organizada, con su representación trigeminal ubicada lateralmente a la región facial de S1. La Corteza Parietal Ventral (PV) se halla próxima al borde con la Corteza Auditiva, y sus neuronas responden tanto a estímulos táctiles como auditivos, presentando superposiciones relativas de los campos receptivos. Menzel y Barth (2005) mapearon en ratas anestesiadas con Ketamina – Xylazina esta región Parietotemporal, registrando potenciales de campo y actividad multiunitaria, con el objetivo de observar las asociaciones multimodales del tacto y la audición. En PV, la potencia de los AEP alcanza el ~ 66 % de la registrada con los SEP, mientras que en S2 cae hasta el 5 % de potencia (*power spectra*). Por tanto, la ratio entre respuesta auditiva frente a somestésica obtenida a partir del registro de LFP y MUA es siempre menor en S2 que en PV. La segregación cortical del procesamiento sensorial unimodal frente al multimodal se hace más evidente en las representaciones faciales y de las extremidades superiores de la rata, esenciales para la exploración del medio.

Interferencia sensorial en POm

Dado que las neuronas granulares de la Corteza de Barriles de la rata son altamente sensibles a cambios en el patrón de disparo en el Tálamo Somatosensorial, especialmente durante los primeros milisegundos de las respuestas evocadas (Temereanca y cols., 2003), cabría pensar que la interferencia sensorial generada a nivel cortical podría repercutir a nivel talámico. Si bien desde capas infragranulares la Corteza es capaz de modular la actividad general y las respuestas ante estímulos de diferentes modalidades o características intrínsecas, la presentación de distractores simultáneos al evento principal (deflexión de la vibrisa control) no condujo a ningún

tipo de alteración en el VPM. Es más, ninguno de los dos núcleos talámicos se vio afectado por la presentación de un distractor de la misma modalidad en el hemisferio contralateral en condiciones basales.

Sin embargo, las aferencias táctiles convergen incluso en estadios tempranos a lo largo del Sistema Sensorial de Vibrisas, como el Complejo Trigeminal, alterando ligeramente la codificación de los campos receptivos en estructuras posteriores (Timofeeva y cols., 2004). Pluta y cols. (2017) demostraron que la estimulación de las vibrisas adyacentes a la principal (estimulación ipsilateral) genera a nivel cortical cambios significativos a la hora de representar el espacio explorado en ratas despiertas. Esta representación es generada con anterioridad a nivel subcortical (o incluso en los mecanorreceptores que rodean al folículo; Yu y cols., 2015). Sin embargo, los cambios en las vibrisas adyacentes son menos obvios en neuronas únicas del VPM, comparados con capas granulares e infragranulares de S1BC. A nivel poblacional, este núcleo talámico muestra una reducción en la frecuencia de disparo de sus neuronas en vez de un incremento de la misma, por lo que la modulación de las respuestas ante la deflexión de la vibrisa principal ocurre preferentemente a nivel cortical.

Los mismos protocolos de interferencia táctil contralateral y auditiva biaural fueron llevados a cabo en VPM y POm, comparando las condiciones de estimulación eléctrica de CPFm a altas frecuencias. Durante la presentación del distractor auditivo, la frecuencia de disparo de VPM ante la estimulación de la vibrisa principal no se vio alterada, si bien se redujo mínimamente durante el período de Recuperación. Al reclutar la activación de PL o IL, el VPM no mostró ningún tipo de efecto de alteración en el procesamiento sensorial, a diferencia del POm. En el caso de este núcleo, observamos una curiosa facilitación de las respuestas táctiles al competir con el distractor auditivo, efecto que también se halló tras activar la Corteza Prefrontal. Este procesamiento paradójico de la información táctil en POm está relacionado con los hallazgos de Wang y cols. (2019), donde el reclutamiento de neuronas PV+ en la cara ventral de la Zona Incerta, mediado por la activación sostenida de la Corteza Somatosensorial Primaria, modula la conducta de huida en ratones al presentar un estímulo auditivo amenazante. En estos experimentos, la estimulación de las vibrisas resulta mejorar la locomoción inducida por una señal acústica (80 dB), que depende a su vez de la participación activa de S1BC, comprobado mediante infusiones de Muscimol a nivel cortical y estimulación optogenética bilateral (20 Hz, 5 s).

En última estancia, la activación de los terminales incertales sobre el POm genera una reducción de las respuestas del mismo y fomenta la conducta de huida cuando se presenta un estímulo auditivo fuerte, mientras que la desinhibición talámica ante la presencia del mismo estímulo provoca el efecto contrario. Esto probablemente se deba a que ciertos subconjuntos de neuronas estriatales dependen de las aferencias que se originan en el POm (Kreitzer y Malenka, 2008). De acuerdo con Xiong y cols. (2015), estas manifestaciones conductuales, inducidas por un fuerte sonido unilateral (80 dB, 1 – 64 kHz), depende de la comunicación entre A1, el Colículo Inferior y la

Sustancia Gris Periacueductal (PAG). Mientras que en nuestro estudio el distractor auditivo no supera los 60 dB, la diferencia de intensidad entre 50 y 80 dB para estos investigadores es esencial a la hora de generar una respuesta motora rápida en ratones despiertos. Es posible que la relación que guardan el POm y la Zona Incerta tenga que ver, de manera directa o indirecta, con regiones mesencefálicas que incidan en esta vía auditiva Córtico-Colículo-Periacueductal (Roseberry y cols., 2017).

A nivel subcortical, los núcleos intralaminares (*Limitans* y Supragenículado) del Tálamo y ciertas estructuras prosencefálicas proyectan de manera difusa sus axones hacia las Cortezas Sensoriales. Las aferencias somatosensoriales alcanzan la porción medial del área Central (CM) de la Corteza Auditiva a través de núcleos asociativos como en POm (Hackett y cols., 2007). También es posible que, a nivel talámico, la interacción entre modalidades sensoriales recaiga en parte en nRt. Así, Kimura y cols. (2012) llevaron a cabo un estudio sobre la importancia de la modulación reticular sobre el procesamiento multimodal en circuitos tálamo-corticales murinos, donde la porción auditiva del nRt es inervada profusamente por múltiples fuentes. Este segmento pre-talámico se halla tonotópicamente organizado y muestra una alta convergencia de terminales tanto subcorticales (división ventral del MGN o lemniscal auditiva) como corticales (A1) de modalidad auditiva. En ratas anestesiadas con α -Cloralosa y Pentobarbital, el equipo de Kimura registró respuestas multiunitarias del nRt auditivo ante trenes de ruido blanco (100 ms, 70 – 80 dB), encontrando descargas reverberantes de espigas de corta duración y latencia inicial rápida, en una ventana de 50 – 200 ms tras finalizar el estímulo principal.

Mediante trazadores retrógrados, a niveles dorsal-caudal y ventral-rostral del nRt auditivo también se observan aferencias desde Cortezas Asociativas de modalidades visual y somestésica (capa VIa de S2 caudal), donde interaccionan entre sí para establecer contactos de inhibición lateral e incidir sobre la actividad de diversos núcleos sensoriales del Tálamo, como el Complejo VB y el POm (Kimura y cols., 2007b; Yu y cols., 2009). Es posible que la facilitación paradójica de las respuestas táctiles registradas en POm en presencia de nuestro estímulo auditivo biaural se deba a una rápida adaptación ante su presencia continua, atenuando su procesamiento gracias a la participación del nRt, a la vez que se selecciona el estímulo discreto (táctil) como el de mayor saliencia.

Consideraciones finales

Corteza de Barriles e Interferencia:

A menudo, la interacción con el entorno provee de múltiples aferencias sensoriales de diferente índole, que han de ser integradas a nivel cortical para ser percibidas correctamente. A pesar de que existen regiones superiores cuyas neuronas responden ante estímulos multimodales, como la Parietal Ventral, en los últimos años se ha reunido una cantidad importante de evidencias acerca de la integración sensorial que se produce inicialmente en las capas superiores de las Cortezas Sensoriales Primarias. Esto permite añadir nuevas dimensiones a la complejidad informativa a procesar, que alteran a su vez el comportamiento de los circuitos locales.

En esta línea, la asociación de una modalidad diferente a un estímulo determinado facilita generalmente las respuestas a nivel unitario lo suficiente como para incidir en los resultados de pruebas comportamentales mediante un proceso de adición. También es posible que la presentación simultánea de estos estímulos se considere como una distracción, al competir por los recursos atencionales del animal. La integración de aferencias táctiles provenientes de ambos hemicuerpos podría recaer en las proyecciones callosas o comisurales que intercambian las Cortezas Asociativas entre sí, generando, dentro de una ventana temporal restringida, efectos de interferencia sensorial.

Corteza Prefrontal:

La Corteza Prefrontal medial de roedores accede a la información sensoriomotora desde proyecciones ascendentes del Tálamo y las Cortezas, condicionándola a eventos futuros posibles y asociándola a comandos motores complejos y pistas. Esta transformación se devuelve a través de una serie de vías que no necesitan respetar la jerarquía clásica de modulación descendente, pudiendo afectar al cómputo de las subsiguientes aferencias en tiempo real, es decir, evento a evento, o bien suscitar efectos de potenciación – depresión de las respuestas táctiles durante varios minutos. La CPFm es capaz de ejercer su influencia cortical a través de un concierto tripartito con la Corteza Parietal Posterior y S1, desencadenando una serie de alteraciones en la fisiología neuronal de ambos hemisferios.

Es posible que estos efectos modulatorios a nivel cortical puedan reflejarse en el Tálamo por medio de proyecciones descendentes de naturaleza glutamatérgica (NMDA). Además, a través de sus profusas proyecciones hacia el nRt, puede incidir en la selección atencional de un evento sensorial determinado al reducir el ruido de fondo, potenciar temporalmente su procesamiento talámico (VPM) o suprimir las aferencias distractoras. Esta vía prefronto-retículo-talámica afecta a su vez a la transmisión informativa de los TCA a Corteza, por lo que la CPFm puede regular la ganancia cortical de manera alternativa.

Zona Incerta y P_{Om}:

La actividad del P_{Om} depende en parte de las aferencias que recibe de vuelta desde Corteza (oscilador) en respuesta a un estímulo previo (desencadenante), conformando un circuito relativamente cerrado de procesamiento, al sincronizar la fase de sus oscilaciones (PLH). Además, este núcleo talámico actúa como comunicador entre Cortezas (S1, S2, M1), generando efectos diferenciales dependiendo de los receptores implicados. Sus proyecciones hacia el Cuerpo Estriado suscitan respuestas motoras de adaptación ante eventos de distinta saliencia estimular, y es el Colículo Superior quien se encarga de regularlas a través de la Zona Incerta (ZI). Esta estructura subtalámica recibe terminales desde prácticamente todo el Neuroeje, y, en esta Tesis Doctoral, nos interesa debido a su excelente fidelidad a la hora de inhibir las aferencias provenientes de múltiples vibrisas en el P_{Om}.

Un tercer modo de influir en el procesamiento sensoriomotor que presenta la CPFm es por medio de las conexiones que mantiene con los núcleos inhibitorios extratalámicos, como ZI. La CPFm recluta la activación de neuronas GABAérgicas incertales, involucradas en el procesamiento selectivo de dichos eventos de manera diferencial. Así, la Corteza Prelímbica (PL) es capaz de inhibir transitoriamente las respuestas táctiles en el P_{Om}, mayormente a través de la activación de ZI. Tampoco se descarta un reclutamiento simultáneo del nRt, puesto que los efectos de la activación sostenida de CPFm pueden observarse en las neuronas infragranulares de la Corteza de Barriles.

Mejoras propuestas

Registros simultáneos:

El registro mediante peines de electrodos provee de una cantidad muchísimo más rica de datos y permite abordar cuestiones más complejas que con un único electrodo (por ejemplo, cómo diferentes clases neuronales pueden responder de manera independiente a un estímulo dado o bien medir la variabilidad ensayo a ensayo para revelar efectos de integración sensorial; Wiest y cols., 2008). Así mismo, la implantación crónica de un casco de electrodos de baja impedancia permite registrar simultáneamente los potenciales de campo de múltiples estructuras, y extraer información sobre la coherencia entre varias regiones o el acoplamiento de fase-amplitud. Es más, con ello podríamos llevar a cabo estudios longitudinales, ahorrando tiempo y animales de experimentación.

Discriminación táctil en roedores despiertos:

Es perfectamente factible llevar nuestros hallazgos a un plano conductual donde los animales tengan que discriminar diversos parámetros estímulares con las vibrisas. Varios de ellos se recogen en Helmchen y cols. (2018), donde los roedores discriminan entre la frecuencia de estimulación de vibrisas homólogas a ambos lados del morro, entre posiciones espaciales de una barra en pruebas Go/no-go, entre longitudes de apertura en ventanas (Pais-Vieira y cols., 2015), entre texturas de diferente rugosidad

(Allitt y cols., 2017) o entre objetos asociados a pistas de modalidades sensoriales diferentes (C. Lee y cols., 2019).

Técnicas avanzadas y manipulación neuronal:

El registro de la actividad neuronal hoy en día es tan sofisticado que permite manipular determinados tipos y subtipos celulares para desentrañar la complejidad de los circuitos a los que pertenecen. En este sentido, a través de las técnicas de optogenética podríamos excitar e inhibir de manera selectiva subpoblaciones neuronales dentro de la CPFm (Godenzini y cols., 2021). También podríamos mapear la distribución de las respuestas supragranulares de S1BC ante la presentación de distractores mediante Imagen por Cámara de Ca^{2+} combinado con microprismas (Huda y cols., 2020). Por último, podríamos emplear vectores virales para inducir en células piramidales o interneuronas la expresión de receptores sintéticos de tipo NMDA, activados únicamente en presencia de CNO, con un planteamiento totalmente conductual acerca de los mecanismos atencionales que ejerce la CPFm (Koike y cols., 2016).

Evidencia anatómica:

La conectividad anatómica puede estudiarse directamente administrando trazadores clásicos o vectores virales en las regiones de interés. Su empleo podría servirnos para rastrear las vías polisinápticas que proponemos a nivel funcional para explicar la modulación descendente que ejerce la CPFm sobre las distintas estructuras del Sistema Sensorial de Vibras (Aronoff y cols., 2010). Es más, mediante la coubicación (*merge*) de axones marcados retrógrada (CTb) y anterógradamente (BDA) podríamos ahondar en nuestra comprensión sobre los circuitos en los que los distintos segmentos de la Zona Incerta están involucrados.

CONCLUSIONES

1. Las regiones de la Corteza Prefrontal medial que se han manipulado en la rata modulan las respuestas táctiles en la Corteza de Barriles de manera diferencial, dependiendo de la capa registrada. Así, la inhibición del bloque dorsal (CPFmd) conlleva a un incremento de las respuestas a nivel supragranular, junto con una reducción generalizada en las capas inferiores. Por su parte, la inhibición del bloque ventral (CPFmv) provoca un decremento de las respuestas supragranulares.

2. La Corteza de Barriles está expuesta a fenómenos de integración multimodal, sufriendo interferencia sensorial al aplicar un distractor táctil en el hemisferio opuesto. Este efecto es aún mayor cuando se inhibe la CPFm. Además, aparecen fenómenos de adición o sustracción de las respuestas evocadas dependiendo de la capa cortical registrada ante distractores táctiles, dentro del campo receptivo de la vibrisa principal, o bien de naturaleza auditiva binaural. La inhibición farmacológica de la CPFm puede alterar el procesamiento de la información cuando se presenta un escenario de competición entre estímulos.

3. Sobre el Tálamo somatosensorial, la Corteza Prefrontal medial ejerce un efecto típicamente inhibitorio en las respuestas evocadas, a lo largo de una ventana temporal relativamente corta (< 100 ms), al aparear estímulos simples. La activación sostenida de la Corteza Prefrontal suscita de manera diferencial fenómenos de depresión (PL sobre POm) o potenciación a corto plazo (PL sobre VPM e IL sobre VPM y POm).

4. La potenciación a corto plazo en el Tálamo somatosensorial tras la estimulación de alta frecuencia de la Corteza Prefrontal se encuentra mediada por las proyecciones descendentes desde la Corteza de Barriles, que reclutan la activación de receptores glutamatérgicos de tipo NMDA. Así mismo, estos fenómenos de facilitación de las respuestas táctiles, dependientes de la excitación prefrontal, pueden ser observados primeramente a nivel de Corteza de Barriles.

5. La depresión a corto plazo obtenida en el núcleo Posterior del Tálamo tras la activación sostenida de la Corteza Prelímbica se apoya, en parte, en las proyecciones GABAérgicas que recibe desde la Zona Incerta. Esta inhibición desaparece tras el bloqueo farmacológico del núcleo extra-talámico, desenmascarando una facilitación de respuesta. Además, el reclutamiento de la Corteza Prefrontal medial en este escenario de modulación del flujo de información táctil, permite actuar a la Zona Incerta en una ventana temporal relativamente larga (< 200 ms).

En definitiva, la CPFm es capaz de modular las respuestas táctiles tanto a nivel cortical como talámico de manera polisináptica, integrando los resultados dentro del comportamiento general del animal. Los procesos de selección egocéntrica o Atención se ven alterados al inhibir las distintas regiones prefrontales cuando se presentan distractores en un escenario de competición entre estímulos. Así mismo, pensamos que la ZI juega un papel importante en la integración sensorio-motora, filtrando el flujo de información sobre POm. La CPFm ejerce una modulación descendente sobre esta estructura dependiendo de la saliencia estimular y el estado general del Cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

- Abbott L.F., Varela J.A., Sen K., Nelson S.B. (1997). Synaptic depression and cortical gain control. *Science* 275, 220 – 224.
- Abbott A. (2010). The rat pack. *Nature* 465, 282 – 283.
- Adibi M. (2019). Whisker-mediated touch system in rodents: from neuron to behavior. *Frontiers in Systems Neuroscience* 13 (40), 1 – 24.
- Aguilar J., Morales-Botello M.L., Foffani G. (2008). Tactile responses of hindpaw, forepaw and whisker neurons in the thalamic ventrobasal complex of anesthetized rats. *European Journal of Neuroscience* 27, 378 – 387.
- Ahissar E., Sosnik R., Haidarliu S. (2000). Transformation from temporal to rate coding a somatosensory thalamocortical pathway. *Nature* 406 (6793), 302 – 306.
- Ahissar E., Golomb D., Haidarliu S., Sosnik R., Yu C. (2008). Latency coding in POM: importance of parametric regimes. *Journal of Neurophysiology* 100: 1152 – 1154.
- Ahissar E., Staiger J. (2010). S1 laminar specialization. *Scholarpedia* 5 (8): 7457. http://www.scholarpedia.org/article/S1_laminar_specialization
- Ahissar E., Oram T. (2015). Thalamic relay or córtico-thalamic processing? Old question, new answers. *Cerebral Cortex* 25 (4), 845 – 848.
- Albarracín A.L., Farfán F.D., Felice C.J. (2009). Laboratory experience for teaching sensory physiology. *Advances in Physiology Education* 33, 115 – 120.
- Alenda A., Núñez A. (2004). Sensory-interference in rat primary somatosensory cortical neurons. *European Journal of Neuroscience* 19, 766 – 770.
- Alenda A., Núñez A. (2007). Cholinergic modulation of sensory interference in rat primary somatosensory cortical neurons. *Brain Research* 1133, 158 – 167.
- Allitt B.J., Alwis D.S., Rajan R. (2017). Laminar-specific encoding of texture elements in rat barrel cortex. *The Journal of Physiology* 595 (23), 7223 – 7247.
- Alloway K.D. (2008). Information processing streams in rodent Barrel Cortex: the differential functions of barrel and septal circuits. *Cerebral Cortex* 18, 979 – 989.
- Anastasiades P.G., Carter A.G. (2021). Circuit organization of the rodent medial prefrontal cortex. *Trends in Neurosciences* 44 (7), 550 – 563.
- Anastasiades P.G., Marlin J.J., Carter A.G. (2018). Cell-type specificity of callosally evoked excitation and feedforward inhibition in the prefrontal cortex. *Cell Reports* 22, 679 – 692.
- Arabzadeh E., Zorzin E., Diamond M.E. (2005). Neuronal encoding of texture in the whisker sensory pathway. *PLoS One* 3 (1): e17. Doi: 10.1371/journal.pbio.0030017.
- Arabzadeh E., Panzeri S., Diamond M.E. (2006). Deciphering the spike train of a sensory neuron: counts and temporal patterns in the rat whisker pathway. *The Journal of Neuroscience* 26 (36), 9216 – 9226.
- Aracri P., Consonni S., Morini R., Perrella M., Rodighiero S., et al. (2009). Tonic modulation of GABA release by nicotinic acetylcholine receptors in layer V of the murine prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 20 (7), 1539 – 1555.

- Arakawa H., Suzuki A., Zhao S., Tsytsarev V., Lo F., Hayashi Y., Itohara S., Iwasato T., Erzurumlu R.S. (2014). Thalamic NMDA receptor function is necessary for patterning of the thalamocortical somatosensory map and for sensorimotor behaviors. *The Journal of Neuroscience* 34 (36), 12001-12014.
- Arco A.d., Mora F. (2005). Glutamate-dopamine in vivo interaction in the prefrontal cortex modulates the release of dopamine and acetylcholine in the nucleus accumbens of the awake rat. *Journal of Neural Transmission* 112, 97 – 109.
- Armstrong-James M. (1975). The functional status and columnar organization of single cells responding to cutaneous stimulation in neonatal rat somatosensory cortex. *Journal of Physiology* 246, 501 – 538.
- Armstrong-James M., Fox K., Das-Gupta A. (1992). Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. *Journal of Neurophysiology* 68, 1345 – 1358.
- Aronoff R., Matyas F., Mateo C., Ciron C., Schneider B., Petersen C.C.H. (2010). Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *European Journal of Neuroscience* 31, 2221 – 2233.
- Athilingam J.C., Ben-Shalom R., Keeshen C.M., Sohal V.S., Bender K.J. (2017). Serotonin enhances excitability and gamma frequency temporal integration in mouse prefrontal fast-spiking interneurons. *eLife* 6, e31991.
- Aton S.J. (2013). Set and setting: how behavioral state regulates sensory function and plasticity. *Neurobiology, Learning and Memory* 106, 1 – 10.
- Audette N.J., Urban-Ciecko J., Megumi M., Barth A.L. (2018). P0m thalamocortical input drives layer-specific microcircuits in somatosensory cortex. *Cerebral Cortex* 28 (4), 1312 – 1328.
- Avendano C., Machin R., Bermejo P.E., Lagares A. (2005). Neuron numbers in the sensory trigeminal nuclei of the rat: A GABA- and glycine-immunocytochemical and stereological analysis. *The Journal of Comparative Neurology* 493, 538 – 553.
- Baranyi A., Szente M.B., Woody C.D. (1993a). Electrophysiological characterization of different types of neurons recorded *in vivo* in the motor cortex of the cat. I. Patterns of firing activity and synaptic responses. *Journal of Neurophysiology* 69, 1850 – 1864.
- Barbas H., García-Cabezas M.A. (2016). How the prefrontal executive got its stripes. *Current Opinion in Neurobiology* 40, 125 – 134.
- Barre A., Berthoux C., De Bundel D., Valjent E., Bockaert J., Marin P. et al. (2016). Presynaptic serotonin 2A receptors modulate thalamo-cortical plasticity and associative learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 113, E1382 – 1391.
- Barros-Zulaica N., Castejon C., Nuñez A. (2014). Frequency-specific response facilitation of supra and infragranular barrel cortical neurons depends on NMDA receptor activation in rats. *Neuroscience* 281, 178 – 194.
- Barros-Zulaica N. (2017). Synaptic plasticity and sensory information processing through the thalamus and the cortex of the rodent barrel field. *Tesis Doctoral Publicada*. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
- Barth A.L., Poulet J.F. (2012). Experimental evidence for sparse firing in the neocortex. *Trends in Neuroscience* 35 (6), 345 – 355.

- Barthó P., Freund T.F., Acsády L. (2002). Selective GABAergic innervation of thalamic nuclei from zona incerta. *European Journal of Neuroscience* 16, 999 – 1014.
- Barthó, P., Slézia A., Varga V., Bokor H., Pinault D., Buzsáki G., Acsády L. (2007). Cortical control of Zona Incerta. *The Journal of Neuroscience* 27 (7), 1670 – 1681.
- Barthó P., Slézia A., Mátyás F., Faradzs-Zade L., Ulbert I., Harris K.D., Acsády L. (2014). Ongoing network state controls the length of sleep spindles via inhibitory activity. *Neuron* 82 (6), 1367 – 1379.
- Bauer M., Oostenveld R., Peeters M., Fries P. (2006). Tactile spatial attention enhances gamma-band activity in somatosensory cortex and reduces low-frequency activity in parieto-occipital areas. *The Journal of Neuroscience* 26, 490 – 501.
- Bedwell S.A., Billett E.E., Crofts J.J., Tinsley C.J. (2014). The topology of connections between rat prefrontal, motor and sensory cortices. *Frontiers in Systems Neuroscience* 8 (177), 1 – 10.
- Berg R.W., Kleinfeld D. (2003). Rhythmic whisking by rat: Retraction as well as protraction of the vibrissae is under active muscular control. *Journal of Neuroscience* 23, 104 – 117.
- Bertram E.H., Zhang D.X. (1999). Thalamic excitation of hippocampal CA1 neurons: a comparison with the effects of CA3 stimulation. *Neuroscience* 92, 15 – 26.
- Beul S.F., Higetag C.C. (2015). Towards a “canonical” agranular cortical microcircuit. *Frontiers in Neuroanatomy* 8, 165.
- Bezdudnaya T., Castro-Alamancos M.A. (2014). Neuromodulation of whisking related neural activity in superior colliculus. *The Journal of Neuroscience* 34 (22), 7683 – 7695.
- Bhattacharya S., LeChaucois M.B., Iglesias P.A., Chen Z.S. (2019). Thalamocortical network connectivity controls spatiotemporal dynamics of cortical and thalamic traveling waves. *BioRxiv*. DOI: 10.1101/780239
- Blazquez-Llorca L., Woodruff A., Inan M., Anderson S.A., Yuste R., DeFelipe J., Merchán-Pérez A. (2015). Spatial distribution of neurons innervated by chandelier cells. *Brain Structure and Function* 220, 2817 – 2834.
- Bloem B., Poorthuis R.B., Mansvelder H.D. (2014). Cholinergic modulation of the medial Prefrontal Cortex: the role of nicotinic receptors in attention and regulation of neuronal activity. *Frontiers in Neural Circuits* 8 (17), 1 – 15.
- Bodor, A.L., Giber, K., Rovó, Z., Ulbert, I., Acsády, L. (2008). Structural correlates of efficiency GABAergic transmission in the Basal Ganglia – Thalamus pathway. *The Journal of Neuroscience* 28 (12), 3090 – 3102.
- Bosman L.W., Houweling A.R., Owens C.B., Tanke N., Shevchouk O.T., Rahmati N., Teusnissen W.H., Ju C., Gong W., Koekkoek S.K., De Zeeuw C.I. (2011). Anatomical pathways involved in generating and sensing rhythmic whisker movements. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 5 (53).
- Boudewijns Z.S., Groen M.R., Lodder B., McMaster M.T., Kalogreades L., de Haan R. et al. (2013). Layer-specific high-frequency action potential spiking in the prefrontal cortex of awake rats. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 7:99. doi: 10.3389/fncel.2013.00099.
- Bourassa J., Pinault D., Deschênes M. (1995). Corticothalamic projections from the cortical barrel field to the somatosensory thalamus in rats: a single-fibre study using biocytin as an anterograde tracer. *European Journal of Neuroscience* 7, 19 – 30.

- Broussard, J.I. (2012). Posterior parietal cortex dynamically ranks topographic signals via cholinergic influence. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 6 (32), 1 – 10.
- Brown R.E., McKenna J.T. (2015). Turning a negative into a positive: ascending GABAergic control of cortical activation and arousal. *Frontiers in Neurology* 6 (135), 1 – 16.
- Burnett L.R., Stein B.E., Chaponis D., Wallace M.T. (2004). Superior colliculus lesions preferentially disrupt multisensory orientation. *Neuroscience* 124 (3), 535 – 547.
- Burton H., Abend N.S., MacLeod A.M., Sinclair R.J., Snyder A.Z., Raichle M.E. (1999). Tactile attention tasks enhance activation in somatosensory regions of parietal cortex: a positron emission tomography study. *Cerebral Cortex* 9, 662 – 674.
- Buschman T.J., Miller E.K. (2007). Top-Down versus Bottom-Up control of Attention in the Prefrontal and Posterior Parietal Cortices. *Science* 315, 1860 – 1862.
- Buschman T.J., Kastner S. (2015). From Behavior to neural dynamics: an integrated theory of attention. *Neuron* 88, 127 – 144.
- Cai X., Flores-Hernandez J., Feng J., Yan Z. (2002). Activity-dependent bidirectional regulation of GABA(A) receptor channels by the 5-HT (4) receptor-mediated signalling in rat prefrontal cortical pyramidal neurons. *Journal of Physiology* 540, 743 – 759.
- Callier T., Suresh A.K., Bensmaia S.J. (2019). Neural coding of contact events in somatosensory cortex. *Cerebral Cortex* 29 (11), 4613 – 4627.
- Cao X.H., Lu X.Y., Zhou S.C. (2000). The facilitatory influence of anterior cingulate cortex on ON-OFF response of tactile neuron in thalamic ventrobasal nucleus. *Science China* 30, 230 – 238.
- Cao X.H., Wang D.H., Bai J., Zhou S.C., Zhou Y.D. (2008). Prefrontal modulation of tactile responses in the ventrobasal thalamus of rats. *Neuroscience Letters* 435, 152 – 157.
- Cappe C., Barone P. (2005). Heteromodal connections supporting multisensory integration at low levels of cortical processing in the monkey. *European Journal of Neuroscience* 22, 2886 – 2902.
- Cardin J.A., Carlen M., Meletis K., Knoblich U., Zhang F., Deisseroth K., et al. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459, 663 – 667.
- Cardin J.A. (2020). Functional flexibility in cortical circuits. *Current Opinion in Neurobiology* 58, 175 – 180.
- Carvell G.E., Simons D.J. (1990). Biometric analyses of vibrissal tactile discrimination in the rat. *The Journal of Neuroscience* 10 (8), 2638 – 2648.
- Casas-Torremocha D. (2017). Análisis anatómico y funcional del flujo de información en el núcleo posterior del tálamo de roedores. *Tesis Doctoral Publicada*. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.
- Casas-Torremocha D., Porrero C., Rodríguez-Moreno J., García-Amado M., Lübke J.H.R., Nuñez A., Clascá F. (2019). Posterior thalamic nucleus axon terminals have different structure and functional impact in the motor and somatosensory vibrissal cortices. *Brain Structure and Function* 224, 1627 – 1645.

- Cassaday H.J., Nelson A.J.D., Pezze M.A. (2014). From attention to memory along the dorsal-ventral axis of the medial prefrontal cortex: some methodological considerations. *Frontiers in Neuroscience* 8 (160), 1 – 24.
- Castejon C., Barros-Zulaica N., Nuñez A. (2016). Control of somatosensory cortical processing by thalamic posterior medial nucleus: a new role of thalamus in cortical function. *PLoS One* 11 (1), e0148169.
- Castro-Alamancos M.A. (2004). Dynamics of sensory thalamocortical synaptic networks during information processing states. *Progress in Neurobiology* 74, 213 – 247.
- Çavdar S., Onat F., Çakmak Y.O., Saka E., Yananli H.R., Aker R. (2006). Connections of the zona incerta to the reticular nucleus of the thalamus in the rat. *Journal of Anatomy* 209, 251 – 258.
- Celikel T., Szostak V.A., Feldman. D.E. (2004). Modulation of spike timing by sensory deprivation during induction of cortical map plasticity. *Nature Neuroscience* 7, 534 – 541.
- Chakrabarti S., Alloway K.D. (2009). Differential response patterns in the si barrel and septal compartments during mechanical whisker stimulation. *Journal of Neurophysiology* 102 (3), 1632 – 1646.
- Chapman C.E. (1994). Active versus passive touch: factors influencing the transmission of somatosensory signals to primary somatosensory cortex. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 72 (5), 558 – 570. doi: 10.1139/y94-080.
- Chaves-Coira I., Martin-Cortecero J., Nuñez A., Rodrigo-Angulo M.L. (2018). Basal forebrain nuclei display distinct projecting pathways and functional circuits to sensory primary and prefrontal cortices in the rat. *Frontiers in Neuroanatomy* 12 (69), 1 – 15.
- Chaves-Coira I., Rodrigo-Angulo M.L., Nuñez A. (2018). Bilateral pathways from the basal forebrain to sensory cortices may contribute to synchronous sensory processing. *Frontiers in Neuroanatomy* 12 (5), 1 – 9.
- Chaudhary R., Rema V. (2018). Deficits in behavioral functions of intact barrel cortex following lesions of homotopic contralateral cortex. *Frontiers in Systems Neuroscience* 12 (57), 1 – 18.
- Chemla S., Chavane F. (2010). Voltage-sensitive dye imaging: technique review and models. *Journal of Physiology – Paris* 104 (1 – 2), 40 – 50.
- Chen A., Deangelis G.C., Angelaki D.E. (2013). Functional specializations of the ventral intraparietal area for multisensory heading discrimination. *The Journal of Neuroscience* 33 (8), 3567 – 3581.
- Chevée M., Robertson J.J., Cannon G.H., Brown S.P., Goff L.A. (2018). Variation in activity state, axonal projection, and position define the transcriptional identity of individual neocortical projection neurons. *Cell Reports* 22, 441 – 455.
- Chometton S., Charrière K., Bayer L., Houdayer C., Franchi G., Poncet F., Fellmann D., Risold P.Y. (2017). The rostromedial zona incerta is involved in attentional processes while adjacent LHA responds to arousal: c-Fos and anatomical evidence. *Brain, Structure and Function* 222, 2507 – 2525.
- Chou X.L., Wang X., Zhang Z.G., Shen L., Zingg B., Huang J. et al. (2018). Inhibitory gain modulation of defense behaviors by zona incerta. *Nature Communications* 9 (1151), 1 – 12.

- Ciges M., Artieda J., Sainz M., Stingl de Mendez M. (1992). Potenciales evocados: somatosensoriales y visuales. *Gráficas Anel*, Granada.
- Cirelly C., Tononi G. (2000). Differential expression of plasticity-related genes in waking and sleep and their regulation by the noradrenergic system. *The Journal of Neuroscience* 20, 9187 – 9194.
- Cohen J.D., Hirata A., Castro-Alamancos M.A. (2008). Vibrissa sensation in superior colliculus: wide-field sensitivity and state-dependent cortical feedback. *The Journal of Neuroscience* 28, 11205 – 11220.
- Cohen J.Y., Haesler S., Vong L., Lowell B.B., Uchida N. (2012). Neuron-type-specific signals for reward and punishment in the ventral tegmental area. *Nature* 482, 85 – 88.
- Collins D.P., Anastasiades P.G., Marlin J.J., Carter A.G. (2018). Reciprocal circuits linking the prefrontal cortex with dorsal and central thalamic nuclei. *Neuron* 98, 366 – 379.e4.
- Concina G., Cambiaghi M., Renna A., Sacchetti B. (2018). Coherent activity between the prelimbic and auditory cortex in the slow-gamma band underlies fear discrimination. *The Journal of Neuroscience* 38 (39), 8313 – 8328.
- Connors B.W., Gutnick M.J. (1990). Intrinsic firing patterns of diverse neocortical neurons. *Trends in Neuroscience* 13 (3), 99 – 104.
- Coulon P., Landisman C.E. (2017). The potential role of gap junctional plasticity in the regulation of state. *Neuron* 93, 1275 – 1295.
- Courting J., Chaudun F., Rozeske R.R., Karalis N., Gonzalez-Campo C., Wurtz H., et al. (2014). Prefrontal parvalbumin interneurons shape neuronal activity to drive fear expression. *Nature* 505, 92-96.
- Crandall S.R., Cruikshank S.J., Connors B.W. (2015). A cortico-thalamic switch: controlling the thalamus with dynamic synapses. *Neuron* 86, 768 – 782.
- Crandall S.R., Patrick S.L., Cruikshank S.J., Connors B.W. (2017). Infrabarrels are layer 6 circuit modules in the barrel cortex that link long-range inputs and outputs. *Cell Reports* 21, 3065 – 3078.
- Crossman A.R., Neary D. (2019). Neuroanatomy: an illustrated colour text, 6^o ed. *Elsevier*, Edinburgh: Churchill Livingstone.
- Cummings K.A., Clem R.L. (2020). Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory. *Nature Neuroscience* 23 (1), 61 – 74.
- Dalley J.W., Cardinal R.N., Robbins T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28, 771 – 784.
- Datta D., Yang S.T., Galvin V.C., Solder J., Luo F., Morozov Y.M. et al. (2019). Noradrenergic α 1-adrenoceptor actions in the primate dorsolateral prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience* 39, 2722 – 2734.
- Dawson G.D. (1947). Cerebral responses to electrical stimulation of peripheral nerve in man. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 10 (3), 134 – 140.

- DeFelipe J., López-Cruz P.L., Benavides-Piccione R., Bielza C., Larrañaga P., Anderson S., et al. (2013). New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nature Reviews Neuroscience* 14, 202 – 216.
- Dégenétais E., Thierry A.M., Glowinski J., Gioanni Y. (2002). Electrophysiological properties of pyramidal neurons in the rat prefrontal cortex: an in vivo intracellular recording study. *Cerebral Cortex* 12 (1), 1 – 16.
- Dembrow N.C., Chitwood R.A., Johnston D. (2010). Projection-specific neuromodulation of medial prefrontal cortex neurons. *The Journal of Neuroscience* 30, 16922 – 16937.
- DeNardo L.A., Berns D.S., DeLoach K., Luo L. (2015). Connectivity of mouse somatosensory and prefrontal cortex examined with trans-synaptic tracing. *Nature Neuroscience* 18 (11), 1687 – 1697.
- Deschênes M., Veinante P., Zhang Z.W. (1998). The organization of corticothalamic projections: reciprocity versus parity. *Brain Research Reviews* 28, 286 – 308.
- Deschênes M., Kurnikova A., Elbaz M., Kleinfeld D. (2016). Circuits in the ventral medulla that phase-lock motoneurons for coordinated sniffing and whisking. *Neural Plasticity* 2016: 7493048. doi: 10.1155/2016/7493048.
- Deschênes M., Takatoh J., Kurnikova A., Moore J.D., Demers M. et al. (2016). Inhibition, not excitation, drives rhythmic whisking. *Neuron* 90, 374 – 387.
- Desîlets-Roy B., Varga C., Lavallée P., Deschênes M. (2002). Substrate for cross-talk inhibition between thalamic barreloids. *The Journal of Neuroscience* 22, 1 – 4.
- Diamond M.E., Armstrong-James M., Ebner F.F. (1992b). Somatic sensory responses in the rostral sector of the posterior group (POm) and in the ventral posterior medial nucleus (VPM) of the rat thalamus. *Journal of Comparative Neurology* 318, 462 – 476.
- Diamond M.E., von Heimendahl M., Knutsen P.M., Kleinfeld D., Ahissar E. (2008). 'Where' and 'what' in the whisker sensorimotor system. *Nature Reviews Neuroscience* 9 (8), 601 – 612.
- Diamond M.E., Arabzadeh E., (2013). Whisker sensory system – From receptor to decision. *Progress in Neurobiology* 103, 28 – 40.
- Díez-García A., Barros-Zulaica N., Nuñez A., Buño W., Fernández de Sevilla D. (2017). Bidirectional hebbian plasticity induced by low-frequency stimulation in basal dendrites of rat barrel cortex layer 5 pyramidal neurons. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 11 (8), 1 – 15.
- DeFelipe J., López-Cruz P.L., Benavides-Piccione R., Bielza C., Larrañaga P., Anderson S., et al. (2013). New insights into the classification and nomenclature of cortical GABAergic interneurons. *Nature Reviews Neuroscience* 14 (3), 202 – 216.
- Dempsey E.W., Morison R.S. (1943). The electrical activity of a thalamo-cortical relay system. *American Journal of Physiology* 138, 283 – 296.
- Desîlets-Roy B., Varga C., Lavallée P., Deschênes M. (2002). Substrate for cross-talk inhibition between thalamic barreloids. *The Journal of Neuroscience* 22 (9): RC218. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-09-j0002.2002.
- Dolleman-Van der Weel M.J., Lopes da Silva F.H., Witter M.P. (1997). Nucleus reuniens thalami modulates activity in hippocampal field CA1 through excitatory and inhibitory mechanisms. *The Journal of Neuroscience* 17 (14), 5640 – 5650.

- Drew P.J., Feldman D.E. (2007). Representation of moving wavefronts of whisker deflection in rat somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* 98, 1566 – 1580.
- Duffy A.M., Zhou P., Milner T.A., Pickel V.M. (2009). Spatial and intracellular relationships between the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and the vesicular acetylcholine transporter in the prefrontal cortex of rat and mouse. *Neuroscience* 161, 1091 – 1103.
- Eden C.G., Lamme V.A.F., Uylings H.B.M. (1992). Heterotopic cortical afferents to the medial prefrontal cortex in the rat. A combined retrograde and anterograde tracer study. *European Journal of Neuroscience* 4, 77 – 97.
- Eggermann E., Kremer Y., Crochet S., Petersen C.C. (2014). Cholinergic signals in mouse barrel cortex during active whisker sensing. *Cell Reports* 9, 1654 – 1660.
- Ego-Stengel V., Souza T.M.E., Jacob V., Shulz D.E. (2005). Spatiotemporal characteristics of neuronal sensory integration in the barrel cortex of the rat. *Journal of Neurophysiology* 93, 1450 – 1463.
- Ellenbroek B., Youn J. (2016). Rodent models in neuroscience research: is it a rat race? *Disease Models & Mechanisms* 9, 1079 – 1087.
- Erzurumlu R.S., Gaspar P. (2020). How the barrel cortex became a working model for developmental plasticity: a historical perspective. *The Journal of Neuroscience* 40 (34), 6460 – 6473.
- Erzurumlu R.S., Murakami Y., Rijli F.M. (2010). Mapping the face in the somatosensory brainstem. *Nature Reviews Neuroscience* 11 (4), 252 – 263.
- Escudero G., Nuñez A. (2019). Medial prefrontal cortical modulation of whisker thalamic responses in anesthetized rats. *Neuroscience* 406, 626 – 636.
- Esmaili V., Diamond M.E. (2019). Neuronal correlates of tactile working memory in prefrontal and vibrissal somatosensory cortex. *Cell Reports* 27, 3167 – 3181.
- Ester E.F., Sprague T.C., Serence J.T. (2015). Parietal and Frontal Cortex encode stimulus-specific mnemonics representations during visual working memory. *Neuron* 87, 893 – 905.
- Feldheim D.A., Kim Y.I., Bergemann A.D., Frisén J., Barbacid M., Flanagan J.G. (2000). Genetic analysis of ephrin-A2 and ephrin-A5 shows their requirement in multiple aspects of retinocollicular mapping. *Neuron* 25, 563 – 574.
- Feldmeyer D. (2012). Excitatory neuronal connectivity in the barrel cortex. *Frontiers in Neuroanatomy* 6 (24).
- Feldmeyer D., Qi G., Emmenegger V., Staiger J.F. (2018). Inhibitory interneurons and their circuit motifs in the may layers of the barrel cortex. *Neuroscience* 368, 132 – 151.
- Fenton G.E., Spicer C.H., Halliday D.M., Mason R., Stevenson C.W. (2013). Basolateral amygdala activity during the retrieval of associative learning under anesthesia. *Neuroscience* 233, 146 – 156.
- Floresco S.B., Tse M.T. (2007). Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *The Journal of Neuroscience* 27 (8), 2045 – 2057.

- Foffani G., Tutunculer B., Moxon K.A. (2004). Role of spike timing in the forelimb somatosensory cortex of the rat. *The Journal of Neuroscience* 24 (33), 7266 – 7271.
- Foffani G., Morales-Botello M.L., Aguilar J. (2009). Spike timing, spike count, and temporal information for the discrimination of tactile stimuli in the rat ventrobasal complex. *The Journal of Neuroscience* 29 (18), 5964 – 5973.
- Fritz J.B., David S.V., Radtke-Schuller S., Yin P., Shamma S.A. (2011). Adaptive, behaviorally-gated, persistent encoding of task-relevant auditory information in ferret frontal cortex. *Nature Neuroscience* 13 (8), 1011 – 1019.
- Frostig R.D., Xiong Y., Chen-Bee C.H., Kvasnak E., Stehberg J. (2008). Large-scale organization of rat sensorimotor cortex based on a motif of large activation spreads. *The Journal of Neuroscience* 28, 13274 – 13284.
- Furuta T., Kaneko T., Deschênes M. (2009). Septal neurons in barrel cortex derive their receptive field input from the lemniscal pathway. *Journal of Neuroscience* 29, 4089 – 4095.
- Fuster J.M. (2001). The prefrontal cortex – an update: time is of the essence. *Neuron* 30, 319 – 333.
- Gabbott P.L.A., Dickie B.G., Vaid R.R., Headlam A.J., Bacon S.J. (1997). Local-circuit neurons in the medial prefrontal cortex (areas 25, 32 and 24b) in the rat: morphology and quantitative distribution. *Journal of Comparative Neurology* 377 (4), 465 – 499.
- Gabbott P.L.A., Warner T.A., Jays P.R.L., Salway P., Busby S.J. (2005). Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor and limbic centers. *The Journal of Comparative Neurology* 492, 145 – 177.
- Gage G.J., Kipke D.R., Shain W. (2012). Whole animal perfusion fixation for rodents. *Journal of Visualized Experiments* 65:3564. doi: 10.3791/3564.
- Gao W.J., Krimer L.S., Goldman-Rakic P.S. (2001). Presynaptic regulation of recurrent excitation by D1 receptors in prefrontal circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 295 – 300.
- Gentet L.J., Avermann M., Matyas F., Staiger J.F., Petersen C.C.H. (2010). Membrane potential dynamics of GABAergic neurons in the barrel cortex of behaving mice. *Neuron* 65 (3), 422 – 435.
- Gharaei S., Honnuraiah S., Arabzadeh E., Stuart G.J. (2020). Superior colliculus modulates cortical coding of somatosensory information. *Nature Communications* 11 (1693), 1 – 14.
- Gilbert K., Diana M.A., Plattner V., Dugué G.P., Bokor H., Rousseau C.V., Maglóczy Z., Havas L., Hangya B., Wildner H., Zeilhofer H.U., Dieudonné S., Acsády L. (2015). A subcortical inhibitory signal for behavioral arrest in the thalamus. *Nature Neuroscience* 18 (4), 562 – 568.
- Gotlib I.H., Joormann J. (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology* 6, 285 – 312.
- Godenzini L., Alwis D., Guzulaitis R., Honnuraiah S., Stuart G.J., Palmer L.M. (2021). Auditory input enhances somatosensory encoding and tactile goal-directed behavior. *Nature Communications* 12:4509, 1 – 14.
- Granon S., Hardouin J., Courtièr A., Poucet B. (1998). Evidence for the involvement of the rat prefrontal cortex in sustained attention. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 51 (3), 219 – 233.

- Gretenkord S., Rees A., Whittington M.A., Gartside S.E., LeBeau F.E.N. (2017). Dorsal vs. ventral differences in fast up-state-associated oscillations in the medial prefrontal cortex of the urethane-anesthetized rat. *Journal of Neurophysiology* 117, 1126 – 1142.
- Groenewegen H.J., Wright C.I., Uylings H.B. (1997). The anatomical relationships of the prefrontal cortex with limbic structures and the basal ganglia. *Journal of Psychopharmacology* 11 (2), 99 – 106.
- Groenewegen H.J., Uylings H.B.M. (2000). The prefrontal cortex and the integration of sensory, limbic and autonomic information. *Progress in Brain Research* 126, 3 – 28.
- Guillery R.W., Sherman S.M. (2011). Branched thalamic afferents: what are the messages that they relay to the cortex? *Brain Research Reviews* 66, 205 – 219.
- Guo K.H., Yamawaki N., Svoboda K., Shepherd G.M.G. (2018). Anterolateral motor cortex connects with a medial subdivision of ventromedial thalamus through cell type-specific circuits, forming an excitatory thalamo-cortico-thalamic loop via layer 1 apical tuft dendrites of layer 5B pyramidal tract type neurons. *The Journal of Neuroscience* 38, 8787 – 8797.
- Guo K.H., Yamawaki N., Barrett J.M., Tapiés M., Shepherd G.M.G. (2020). Cortico-thalamo-cortical circuits of mouse forelimb S1 are organized primarily as recurrent loops. *The Journal of Neuroscience* 40 (14). 2849 – 2858.
- Haas J.S., Zavala B., Landisman C.E. (2011). Activity-dependent long-term depression of electrical synapses. *Science* 334 (6054), 389 – 393.
- Hackett T.A., DelaMothe L.A., Ulbert I., Karmos G., Smiley J., Schroeder C.E. (2007). Multisensory convergence in auditory cortex, II. Thalamocortical connections of the caudal superior temporal plane. *The Journal of Comparative Neurology* 502, 924 – 952.
- Halassa M.M., Chen Z., Wimmer R.D., Brunetti P.M., Zhao S., Zikopoulos B., Wang F., Brown E.N., Wilson M.A. (2014). State-dependent architecture of thalamic reticular subnetworks. *Cell* 158 (4), 808 – 821.
- Halassa M.M., Acsády L. (2016). Thalamic Inhibition: diverse sources, diverse scales. *Trends in Neuroscience* 39 (10).
- Hara K., Harris R.A. (2002). The anesthetic mechanism of urethane: the effects on neurotransmitter-gated ion channels. *Anesthesia & Analgesia* 94, 313 – 318.
- Harding-Forrester S., Feldman D.E. (2018). Somatosensory maps. The Parietal Lobe. Chapter 4. Elsevier *Handbook of Clinical Neurology* 151 (3rd series), 73 – 102.
- Harris R.M. (1986). Morphology of physiologically identified thalamocortical relay neurons in the rat ventrobasal thalamus. *Journal of Comparative Neurology* 251, 491 – 505.
- Heikenfeld C., Mederos S., Chen C., Korotkova T., Schntizler A., Ponomarenko A. (2020). Prefrontal-subthalamic pathway supports action selection in a spatial working memory task. *Science Reports* 10 (1): 10497. doi: 10.1038/s41598-020-67185-1.
- Helmchen F., Gilad A., Chen J.L. (2018). Neocortical dynamics during whisker-based sensory discrimination in head-restrained mice. *Neuroscience* 368, 57 – 69.

- Henny P., Jones B.E. (2008). Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, GABAergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *European Journal of Neuroscience* 27, 654 – 670.
- Herd M.B., Brown A.R., Lambert J.J., Belelli D. (2013). Extrasynaptic GABA-A receptors couple presynaptic activity to postsynaptic inhibition in the somatosensory thalamus. *Journal of Neuroscience* 33 (37), 14850 – 14868.
- Higley M.J., Contreras D. (2006). Balanced excitation and inhibition determine spike timing during frequency adaptation. *The Journal of Neuroscience* 26, 448 – 457.
- Hirata A., Aguilar J., Castro-Alamancos M.A. (2009). Influence of subcortical inhibition on barrel cortex receptive fields. *Journal of Neurophysiology* 102, 437 – 450.
- Hlushchuk Y., Hari R. (2006). Transient suppression of ipsilateral primary somatosensory cortex during tactile finger stimulation. *The Journal of Neuroscience* 26 (21), 5819 – 5824.
- Hoerder-Suabedissen A., Hayashi S., Upton L., Nolan Z., Casas-Torremocha D., Grant E. et al. (2018). Subset of cortical layer 6b neurons selectively innervates higher order thalamic nuclei in mice. *Cerebral Cortex* 28, 1882 – 1897.
- Hooks B.M., Mao T., Gutnisky D.A., Yamawaki N., Svodoba K., Shepherd G.M. (2013). Organization of cortical and thalamic input to pyramidal neurons in mouse motor cortex. *The Journal of Neuroscience* 33 (2), 748 – 760.
- Hoover W.B., Vertes R.P. (2007). Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Structure and Function* 212 (2), 149 – 179.
- Hoover W.B., Vertes R.P. (2012). Collateral projections from nucleus reuniens of thalamus to hippocampus and medial prefrontal cortex in the rat: a single and double retrograde fluorescent labeling study. *Brain Structure and Function* 217, 191 – 209.
- Hormigo S., Zhou J., Castro-Alamancos M.A. (2020). Zona incerta GABAergic output controls a signaled locomotor action in the midbrain tegmentum. *eNeuro* 7 (1). doi: 10.1523/ENEURO.0390-19.2020.
- Howe W.M., Gritton H.J., Lusk N.A., Roberts E.A., Hetrick V.L., Berke J.D., Sarter M. (2017). Acetylcholine release in prefrontal cortex promotes gamma oscillations and theta-gamma coupling during cue detection. *The Journal of Neuroscience* 37 (12), 3215 – 3230.
- Hu B., Nikolakopoulou A.M., Cohen-Cory S. (2005). BDNF stabilizes synapses and maintains the structural complexity of optic axons in vivo. *Development* 132 (19), 4285 – 4298.
- Huda R., Sipe G.O., Breton-Provencher V., Cruz K.G., Pho G.N., Adam E. et al. (2020). Distinct prefrontal top-down circuits differentially modulate sensorimotor behavior. *Nature Communications* 11:6007, 1 – 17.
- Huet L.A., Hartmann M.J. (2014). The search space of the rat during whisking behavior. *Journal of Experimental Biology* 17, 3365 – 3376.
- Ikemoto S. (2007). Dopamine reward circuitry: Two projection systems from the ventral midbrain to the nucleus accumbens–olfactory tubercle complex. *Brain Research Reviews* 56, 27 – 78.
- Iriarte J., Artieda J. (2012). Manual de Neurofisiología Clínica, 1ª ed. *Médica Panamericana*, España.

- Ishii D., Ishibashi K., Yuine H., Takeda K., Yamamoto S., Kaku Y. et al. (2021). Contralateral and ipsilateral interactions in the somatosensory pathway in healthy humans. *Frontiers in Systems Neuroscience* 15 (698758), 1 – 6.
- Iurilli G., Ghezzi D., Olcese U., Lassi G., Nazzaro C., Tonini R. et al. (2012). Sound-drive synaptic inhibition in primary visual cortex. *Neuron* 73 (4 – 2), 814 – 828.
- Iwasato T., Datwani A., Wolf A.M., Nishiyama H., Taguchi Y., Tonegawa S., Knöpfel T., Erzurumlu R.S., Itohara S. (2000). Cortex-restricted disruption of NMDAR1 impairs neuronal patterns in the barrel cortex. *Nature* 406, 726 – 731.
- Jablonka J.A., Binkowski R., Kazmierczak M., Sadowska M., Sredniawa W., Szlachcic A., Urban P. (2021). The role of interhemispheric interactions in cortical plasticity. *Frontiers in Neuroscience* 15 (6311328), 1 – 11.
- Jiang X., Shen S., Cadwell C.R., Berens P., Sinz F., Ecker A.S. et al. (2015). Principles of connectivity among morphologically defined cell types in adult neocortex. *Science* 350, aac9462.
- Jo S.Y., Lee J., Mizumori J.Y. (2013). Effects of prefrontal cortical inactivation on neural activity in the ventral tegmental area. *The Journal of Neuroscience* 33 (19), 8159 – 8171.
- Jonckers E., Delgado y Palacios R., Shah D., Guglielmetti C., Verhoye M., Van der Linden A. (2014). Different amesthesia regimes modulate the functional connectivity outcome in mice. *Magnetic Resonance in Medicine* 72, 1103 – 1112.
- Kätzel D., Zemelman B.V., Buetfering C., Wölfel M., Misenböck G. (2011). The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells. *Nature Neuroscience* 14, 100 – 107.
- Kawai R., Markman T., Poddar R., Ko R., Fantana A.L., Dhawale A.K. et al. (2015). Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill. *Neuron* 86, 800 – 812.
- Kayser C., Logothetis N.K. (2007). Do early sensory cortices integrate cross-modal information? *Brain Structure and Function* 212, 121 – 132.
- Kheradpezhohu E., Adibi M., Arabzadeh E. (2019). Response dynamics of rat barrel cortex neurons to repeated sensory stimulation. *Science Reports* 7 (1): 11445. doi: 10.1038/s41598-017-11477-6.
- Kim J., Matney C.J., Blankenship A., Hestrin S., Brown S.P. (2014). Layer 6 corticothalamic neurons activate a cortical output layer, layer 5a. *Journal of Neuroscience* 34, 9656 – 9664.
- Kimura A., Imbe H., Donishi T., Tamai Y. (2007b). Axonal projections of single auditory neurons in the thalamic reticular nucleus: implications for tonotopy-related gating function and cross-modal modulation. *European Journal of Neuroscience* 26, 3524 – 3535.
- Kimura F., Yokoi I., Imbe H., Donishi T., Kaneoke Y. (2012). Auditory thalamic reticular nucleus of the rat: anatomical nodes for modulation of auditory and cross-modal sensory processing in the loop connectivity between the cortex and the thalamus. *The Journal of Comparative Neurology* 520 (7), 1457 – 1480.
- Kimura F., Itami C. (2019). A hypothetical model concerning how spike-timing-dependent-plasticity contributes to neural circuit formation and initiation of the critical period in Barrel Cortex. *The Journal of Neuroscience* 39 (20), 3784 – 3791.

- Kita T., Osten P., Kita H. (2014). Rat subthalamic nucleus and zona incerta share extensively overlapped representations of cortical functional territories. *Journal of Comparative Neurology* 522 (18), 4043 – 4056.
- Koelbl C., Helmstaedter M., Lubke J., Feldmeyer D. (2015). A barrel-related interneuron in layer 4 of rat somatosensory cortex with a high intrabarrel connectivity. *Cerebral Cortex* 25, 713 – 725.
- Koike H., Demars M.P., Short J.A., Nabel E.M., Akbarian S., Baxter M.G., Morishita H. (2016). Chemogenetic inactivation of dorsal anterior cingulate cortex neurons disrupts attentional behavior in mouse. *Neuropsychopharmacology* 41, 1014 – 1023.
- Kolmac C.I., Power D.B., Mitrofanis J. (1998). Patterns of connections between zona incerta and brainstem in rat. *Journal of Comparative Neurology* 396, 544 – 555.
- Kolmac C.I., Mitrofanis J. (1999). Distribution of various neurochemicals within the zona incerta: an immunocytochemical and histochemical study. *Anatomy and Embriology* 199 (3), 265 – 280.
- Krahe R., Gabbiani F. (2004). Burst firing in sensory systems. *Nature Reviews of Neuroscience* 5, 13 – 24.
- Kreitzer A.C., Malenka R.C. (2008). Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 60, 543 – 554.
- Kröner S., Rosenkranz J.A., Grace A.A., Barrionuevo G. (2005). Dopamine modulates excitability of basolateral amygdala neurons in vitro. *The Journal of Neurophysiology* 93, 1598 – 1610.
- Krupa D.J., Matell M.S., Brisben A.J., Oliveira L.M., Nicolelis M.A. (2001). Behavioral properties of the trigeminal somatosensory system in rats performing whisker-dependent tactile discriminations. *The Journal of Neuroscience* 21, 5752–5763.
- Kuo M.C., Rasmusson D.D., Dringenberg H.C. (2009). Input-selective potentiation and rebalancing of primary sensory cortex afferents by endogenous acetylcholine. *Neuroscience* 163, 430 – 441.
- Kusnir F., Pesin S., Landau A.N. (2020). Hello from the other side: robust contralateral interference in tactile detection. *BioRxiv*, version del 22 de julio. <https://doi.org/10.1101/2020.07.21.213751>
- Landisman C.E. (2005). Long-term modulation of electrical synapses in the mammalian thalamus. *Science* 310, 1809 – 1813.
- Landisman C.E., Connors B.W. (2007). VPM and PoM nuclei of the rat somatosensory thalamus: intrinsic neuronal properties and corticothalamic feedback. *Cerebral Cortex* 17 (12) 2853 – 2865.
- Lara A.H. y Wallis J.D. (2015). The role of prefrontal cortex in working memory: a mini review. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9 (173), 1 – 7.
- Lauzon N.M., Laviolette S.R. (2010). Dopamine D4-receptor modulation of cortical neuronal network activity and emotional processing: implications for neuropsychiatric disorders. *Behavioural brain research* 208, 12 – 22.
- Lavallée P., Urbain N., Dufresne C., Bokor H., Acsády L., Deschênes M. (2005). Feedforward inhibitory control of sensory information in higher-order thalamic nuclei. *The Journal of Neuroscience* 25 (33), 7489 – 7498.
- Lee A.T., Gee S.M., Vogt D., Rubenstein J.L., Sohal V.S. (2014). Pyramidal neurons in prefrontal cortex receive subtype-specific forms of excitation and inhibition. *Neuron* 81 (1), 61 – 68.

- Lee C.C.Y., Clifford C.W.G., Arabzadeh E. (2019). Temporal cueing neuronal and behavioral discrimination performance in rat whisker system. *Journal of Neurophysiology* 121 (3), 1048 – 1058.
- Lee H.K., Whitt J.L. (2015). Cross-modal synaptic plasticity in adult primary sensory cortices. *Current Opinion in Neurobiology* 35, 119 – 126.
- Lee S., Carvel G.E., Simons D.J. (2008). Motor modulation of afferent somatosensory circuits. *Nature Neuroscience* 11, 1430 – 1438.
- Leiser S.C., Moxon K.A. (2006). Relationship between physiological response type (RA and SA) and vibrissal receptive field of neurons within the rat trigeminal ganglion. *Journal of Neurophysiology* 95 (5), 3129 – 3145.
- Leiser S.C., Moxon K.A. (2007). Responses of trigeminal ganglion neurons during natural whisking behaviors in the awake rat. *Neuron* 53, 117 – 133.
- Levichkina E., Kermani M., Saalman Y.B., Vidyasagar T.R. (2021). Dynamics of coherent activity between cortical areas defines a two-stage process of top-down attention. *Experimental Brain Research*. <https://doi.org/10.1007/s00221-021-06166-w>
- Li L., Rema V., Ebner F.F. (2005). Chronic suppression of activity in barrel field cortex downregulates sensory responses in contralateral barrel field cortex. *Journal of Neurophysiology* 94 (5), 3342 – 3356.
- Lin C.S., Nicolelis M.A.L., Schneider J.S., Chapin J.K. (1990). A major direct GABAergic pathway from zona incerta to neocortex. *Science Reports* 248, 1553 – 1556.
- Liu J., Lee H.J., Weitz A.J., Fang Z., Lin P., Choy M., et al. (2015). Frequency-selective control of cortical and subcortical networks by central thalamus. *eLife* 4:e09215, 1 – 27.
- Liu X., Dimidschstein J., Fishell G., Carter A.G. (2020). Hippocampal inputs engage CCK+ interneurons to mediate endocannabinoid-modulated feed-forward inhibition in the prefrontal cortex. *eLife* 9, e55267.
- Liu Y., Ohshiro T., Sakuragi S., Koizumi K., Mushiake H., Ishizuka T., Yawo H. (2019). Optogenetic study of the response interaction among multi-afferent inputs in the barrel cortex of rats. *Nature, Scientific Reports* 9 (3917), 1 – 12.
- Liu, W., Yuen E.Y., Allen P.B., Feng J., Greengard P., Yan Z. (2006). Adrenergic modulation of NMDA receptors in prefrontal cortex is differentially regulated by RGS proteins and spinophilin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103, 18338 – 18343.
- Llinás R.R. (1988). The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 242, 1654 – 1664.
- Mahan A.L., Ressler K.J. (2012). Fear conditioning, synaptic plasticity and the amygdala: implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences* 35, 24 – 35.
- Major G., Larkum M.E., Schiller J. (2013). Active properties of neocortical pyramidal neuron dendrites. *Annual Review of Neuroscience* 36, 1 – 24.

- Malmierca E., Chaves-Coira I., Rodrigo-Angulo M., Nuñez A. (2014). Corticofugal projections induce long-lasting effects on somatosensory responses in the trigeminal complex of the rat. *Frontiers in Systems Neuroscience* 8, 100.
- Martin-Cortecero J., Nuñez A. (2014). Tactile response adaptation to whisker stimulation in the lemniscal somatosensory pathway of rats. *Brain Research* 1591, 27 – 37.
- Martin-Cortecero J., Nuñez A. (2016). Sensory responses in the medial prefrontal cortex of anesthetized rats. Implications for sensory processing. *Neuroscience* 339, 109 – 123.
- Martínez-Trujillo J.C., Treue S. (2004). Feature-based attention increases the selectivity of population responses in primate visual cortex. *Current Biology* 14, 744 – 751.
- Maruyama A.T., Komai S. (2018). Auditory-induced response in the primary sensory cortex of rodents. *PLoS One* 13 (12): e0209266. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209266>
- Masri R., Trageser J.C., Bezdudnaya T., Li Y., Keller A. (2006). Cholinergic regulation of the posterior medial thalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology* 96 (5), 2265 – 2273.
- Masri R., Bezdudnaya T., Trageser J.C., Keller A. (2008). Encoding of stimulus frequency and sensor motion in the posterior medial thalamic nucleus. *Journal of Neurophysiology* 100, 681 – 689.
- McCormick D.A., Connors B.W., Lighthall J.W., Prince D.A. (1985). Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *Journal of Neurophysiology* 54 (4), 782 – 806.
- McCormick D.A. (1992). Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progress in Neurobiology* 39, 337 – 388.
- Mease R.A., Sumser A., Sakmann B., Gorh A. (2016). Cortical dependence of whisker responses in posterior medial thalamus in vivo. *Cerebral Cortex* 26, 3534 – 3543.
- Mehta S.B., Whitmer D., Figueroa R., Williams B.A., Kleinfeld D. 2007. Active spatial perception in the vibrissa scanning sensorimotor system. *PLoS Biology* 5, e15.
- Menzel R.R., Barth D.S. (2005). Multisensory and secondary somatosensory cortex in the rat. *Cerebral Cortex* 15, 1690 – 1696.
- Miller E.K., Cohen J.D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience* 24, 167 – 202.
- Mitchell A.S., Sherman S.M., Sommer M.A., Mair R.G., Vertes R.P., Chudasama, Y. (2014). Advances in understanding mechanisms of thalamic relays in cognitive and behavior. *The Journal of Neuroscience* 34 (46), 15340 – 15346.
- Mitrofanis J., y Mikuletic L. (1999). Organisation of the cortical projection to the zona incerta of the thalamus. *The Journal of Comparative Neurology* 412, 173 – 185.
- Mitrofanis J. (2005). Some certainty for the “zone of uncertainty”? Exploring the function of the zona incerta. *Neuroscience* 130, 1 – 15.
- Miyamae T., Chen K., Lewis D.A., Gonzalez-Burgos G. (2017). Distinct physiological maturation of Parvalbumin-Positive neuron subtypes in mouse Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 37 (19), 4883 – 4902.

- Montuenga L., Esteban F.J., Calvo A. (2014). Técnicas en histología y biología celular, 2ª ed. *Elsevier Masson*, Barcelona.
- Morrill R.J., Hasenstaub A.R. (2018). Visual information present in infragranular layers of mouse auditory cortex. *The Journal of Neuroscience* 38, 2854 – 2862.
- Moruzzi G., Magoun H.W. (1949). Brain Stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1, 455 – 473.
- Mosconi T., Woolsey T.A., Jacquin M.F. (2010). Passive vs. active touch-induced activity in the developing whisker pathway. *European Journal of Neuroscience* 32 (8), 1354 – 1363.
- Mountcastle V.B., Talbot W.H., Sakata H., Hvarinen J. (1969). Cortical neuronal mechanisms in flutter-vibration studied in unanesthetized monkeys. Neuronal periodicity and frequency discrimination. *Journal of Neurophysiology* 32, 452 – 484.
- Mountcastle V.B. (1997). The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120 (4), 701 – 722.
- Muñoz W., Tremblay R., Levenstein D., Rudy B. (2017). Layer-specific modulation of neocortical dendritic inhibition during active wakefulness. *Science* 355, 954 – 959.
- Nakayama H., Ibañez-Tallon I., Heintz N. (2018). Cell-type-specific contributions of Medial Prefrontal neurons to flexible behaviors. *The Journal of Neuroscience* 38 (19), 4490 – 4504.
- Narayanan R.T., Egger R., Johnson A.S., Mansvelter H.D., Sakmann B., de Kock C.P.J., Oberlaender M. (2015). Beyond columnar organization: cell type- and target layer-specific principles of horizontal axon projection patterns in rat vibrissal cortex. *Cerebral Cortex* 25 (11), 4450 – 4468.
- Naskar S., Qi J., Pereira F., Gerfen C.R., Lee S. (2021). Cell-type-specific recruitment of GABAergic interneurons in the primary somatosensory cortex by long-range inputs. *Cell Reports* 34 (8): 108774. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108774.
- Nelson A., Mooney R. (2016). The Basal Forebrain and Motor Cortex provide convergent yet distinct movement-related inputs to the Auditory Cortex. *Neuron* 90, 635 – 648.
- Nicolelis M.A.L., Chapin J.K., Lin R.C.S. (1992). Somatotopic maps within the zona incerta relay parallel GABAergic somatosensory pathways to the neocortex, superior colliculus and brainstem. *Brain Research* 577, 134 – 141.
- Nissl F. (1913). Die grosshirnanteile des kaninchens. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 52, 867 – 953.
- Núñez A., Amzica F., Steriade M. (1993). Electrophysiology of cat association cortical cells *in vivo*: intrinsic properties and synaptic responses. *Journal of Neurophysiology* 70, 418 – 430.
- Núñez A., Malmierca E. (2007). Corticofugal modulation of sensory information. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 187, 1-74.
- Nyquist H. (1928). Certain topics in telegraph transmission theory. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers* 47, 617 – 644.
- Olthof B.M.J., Rees A., Gartside S.E. (2019). Multiple nonauditory cortical regions innervate the auditory midbrain. *The Journal of Neuroscience* 39 (45), 8916 – 8928.

- Oram M.W., Xiao D., Drietschel B., Payne K.R. (2002). The temporal resolution of neural codes: does response latency have a unique role? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 357 (1424), 987 – 1001.
- Ossowska K. (2019). Zona incerta as a therapeutic target in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 267 (3), 591 – 606.
- Otani, S. (2004). Prefrontal Cortex. From synaptic plasticity to cognition. *Springer*, Boston, MA. ISBN: 978-1-4020-7766-1.
- Pais-Vieira M., Lebedev M.A., Wiest M.C., Nicolelis M.A.L. (2013). Simultaneous top-down modulation of the Primary Somatosensory Cortex and Thalamic nuclei during active tactile discrimination. *The Journal of Neuroscience* 33 (9), 4076 – 4093.
- Pais-Vieira M., Kunicki C., Tseng P.H., Martin J., Lebedev M., Nicolelis M.A.L. (2015). Cortical and thalamic contributions to response dynamics across layers of the primary somatosensory cortex during tactile discrimination. *Journal of Neurophysiology* 114, 1652 – 1676.
- Pan W.X., Hyland B.I. (2005) Pedunculo-pontine tegmental nucleus controls conditioned responses of midbrain dopamine neurons in behaving rats. *The Journal of Neuroscience* 25, 4725 – 4732.
- Parikh V., Ji J., Decker M.W., Sarter M. (2010). Prefrontal beta2 subunit-containing and alpha7 nicotinic acetylcholine receptors differentially control glutamatergic and cholinergic signaling. *The Journal of Neuroscience* 30 (9), 3518 – 3530.
- Park A., Hoffman K., Keller A. (2014). Roles of GABA_A and GABA_B receptors in regulating thalamic activity by the zona incerta: a computational study. *Journal of Neurophysiology* 112, 2580 – 2596.
- Park A., Li Y., Masri R., Keller A. (2017). Presynaptic and extrasynaptic regulation of posterior nucleus of thalamus. *Journal of Neurophysiology* 118 (1), 507 – 519.
- Paxinos G., Watson C. (2007). The rat brain in stereotaxic coordinates, 6^a ed. *Elsevier*, Academic Press, Amsterdam.
- Perkel D.H., Gerstein G.L., Moore G.P. (1967). Neuronal spike trains and stochastic point process. *Biophysical Journal* 7, 391 – 418.
- Peron S.P., Freeman J., Iyer V., Guo C., Svoboda K. (2015). A cellular resolution map of barrel cortex activity during tactile behavior. *Neuron* 86 (3), 783 – 799.
- Petersen C.C.H. (2007). The functional organization of the barrel cortex. *Neuron* 56 (2), 339 – 355.
- Petersen C.C.H. (2014). Cortical control of whisker movement. *Annual Review of Neuroscience* 37, 183 – 203.
- Petersen C.C.H., Crochet S. (2013). Synaptic computation and sensory processing in neocortical layer 2/3. *Neuron* 78 (1), 28 – 48.
- Phillips J.M., Kambi N.A., Saalman Y.B. (2016). A subcortical pathway for rapid, goal-driven, attentional filtering. *Trends in Neuroscience* 39 (2), 49 – 51.
- Pierret T., Lavallée P., Deschênes M. (2000). Parallel stream from the relay of vibrissal information through thalamic barreloids. *The Journal of Neuroscience* 20 (19), 7455 – 7462.
- Pinault D. (2003). Cellular interactions in the rat somatosensory thalamocortical system during normal and epileptic 5 – 9 oscillations. *Journal of Physiology* 552 (3), 881 – 905.

- Pinault D. (2004). The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Research Reviews* 46, 1 – 31.
- Pluta S.R., Lyall E.H., Telian G.I., Ryapolova-Webb E., Adesnik H. (2017). Surround integration organizes a spatial map during active sensation. *Neuron* 94 (6), 1220 – 1233.
- Pluta S.R., Telian G.I., Naka A., Adesnik H. (2019). Superficial layers suppress the deep layers to fine tune cortical coding. *The Journal of Neuroscience* 39 (11), 2052 – 2064.
- Popa D., Duvarci S., Popescu A.T., Léna C., Paré D. (2010). Coherent amygdalocortical theta promotes fear memory consolidation during paradoxical sleep. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* 107, 6516 – 6519.
- Pouchelon G., Frangeul L., Rijli F.M., Jabaudon D. (2012). Patterning of pre-thalamic somatosensory pathways. *European Journal of Neuroscience* 35, 1533 – 1639.
- Power B.D., Kolmac C.I., Mitrofanis J. (1999). Evidence for a large projection from the zona incerta to the dorsal thalamus. *The Journal of Comparative Neurology* 404 (4), 554 – 565.
- Power B.D., Mitrofanis J. (2001). Zona Incerta: Substrate for contralateral interconnectivity in the thalamus of rats. *Journal of Comparative Neurology* 436, 52 – 63.
- Proulx E., Piva M., Tian M.K., Bailey C.D., Lambe E.K. (2014). Nicotinic acetylcholine receptors in attention circuitry: the role of layer VI neurons of Prefrontal Cortex. *Cellular and Molecular Life Sciences* 71 (7), 1225 – 1244.
- Ramaswamy S., Markram H. (2015). Anatomy and physiology of the thick-tufted layer 5 pyramidal neuron. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9 (233).
- Ramirez A., Pnevmatikakis E.A., Merel J., Paninski L., Miller K.D., Bruno R.M. (2014). Spatiotemporal receptive fields of barrel cortex revealed by reverse correlation of synaptic inputs. *Nature Neuroscience* 17 (6), 866 – 875.
- Reed J.L., Qi H.X., Kaas J.H. (2011). Spatiotemporal properties of neuron response suppression in owl monkey primary somatosensory cortex when stimuli are presented to both hands. *The Journal of Neuroscience* 31 (10), 3589 – 3601.
- Reed J.L., Pouget P., Qi H.X., Zhou Z., Bernard M.R., Burish M.J., Kaas J.H. (2012). Effects of spatiotemporal stimulus properties on spike timing correlations in owl monkey primary somatosensory cortex. *Journal of Neurophysiology* 108, 3353 – 3369.
- Resstel L.B.M., Corrêa F.M.A. (2006). Involvement of the medial prefrontal cortex in the cardiovascular modulation in the rat. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 126 – 127, 130 – 138.
- Richard S.L., Tremblay E., Hirsch E., Feger J., Parent A. (2003). Glutamatergic neurotransmission in the rat zona incerta: electrophysiological, pharmacological and immunohistochemical study.
- Rickard R.E., Young A.M.J., Gerdjikov T.V. (2018). Cortical local field potential power is associated with behavioral detection of near-threshold stimuli in the rat whisker system: dissociation between orbitofrontal and somatosensory cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience* X:Y, 1 – 8. doi:10.1162/jocn_a_01187.
- Riga D., Matos M.R., Glas A., Smit A.B., Spijker S., Van der Oever M.C. (2014) Optogenetic dissection of medial prefrontal cortex circuitry. *Frontiers in Neuroscience* 8, 230.

- Roseberry T.K., Lee A.M., Lalive A.L., Wilbrecht L., Bonci A., Kreitzer A.C. (2017). Cell-type-specific control of brainstem locomotor circuits by basal ganglia. *Cell* 164 (3), 526 – 537.
- Rosenkranz J.A., Grace A.A. (2002). Cellular mechanisms of infralimbic and prelimbic prefrontal cortical inhibition and dopaminergic modulation of basolateral amygdala neurons in vivo. *The Journal of Neuroscience* 22 (1), 324 – 337.
- Rossi A.F., Pessoa L., Desimone R., Ungerleider L.G. (2009). The prefrontal cortex and the executive control of attention. *Experimental Brain Research* 192 (3), 489 – 497.
- Rovó Z., Mátyás F., Barthó P., Slézia A., Lecci S., Pellegrini C., Astori S., Dávid C., Hangya B., Lüthi A., Acsády L. (2014). Phasic, nonsynaptic GABA-A receptor-mediated inhibition entrains thalamocortical oscillations. *The Journal of Neuroscience* 34 (21), 7137 – 7147.
- Sachdev R.N., Sellien H., Ebner F. (2001). Temporal organization of multi-whisker contact in rats. *Somatosensory & Motor Research* 18 (2), 91 – 100.
- Saal H.P., Wang X., Bensmaia S.J. (2016). Importance of spike timing in touch: an analogy with hearing? *Current Opinion in Neurobiology* 40, 142 – 149.
- Sarter M., Lustig C., Berry A.S., Gritton H., Howe W.M., Parikh V. (2016). What do phasic cholinergic signals do? *Neurobiology of Learning and Memory* 130, 135 – 141.
- Schneider D.M., Sundararajan J., Mooney R. (2018). A cortical filter that learns to suppress the acoustic consequences of movement. *Nature* 561, 391 – 395.
- Schnitzler A., Salmelin R., Salenius S., Jousmäki V., Hari R. (1995). Tactile information from the human hand reaches the ipsilateral primary somatosensory cortex. *Neuroscience Letters* 200, 25 – 28.
- Schuman B., Machold R.P., Hashikawa Y., Fuzik J., Fishell G.J., Rudy B. (2019). Four unique interneuron populations reside in neocortical layer 1. *The Journal of Neuroscience* 39 (1), 125 – 139.
- Schuman B., Dellal S., Prönneke A., Machold R., Rudy B. (2021). Neocortical layer 1: an elegant solution to top-down and bottom-up integration. *Annual Review of Neuroscience* 44, 221 – 222.
- Senn V., Wolff S.B.E., Herry C., Grenier F., Ehrlich I., Gründemann J., Fadok J.P., Müller C., Letzkus J.J., Lüthi A. (2014). Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Cell* 157, 428 – 437.
- Sherman S.M., Koch C. (1986). The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research* 63 (1), 1 – 20.
- Sherman S.M., Guillery R.W. (1996). Functional organization of thalamocortical relays. *Journal of Neurophysiology* 76 (3), 1367 – 1395.
- Sherman S.M. (2006). The neural substrates of cognition. *Trends in Neuroscience* 29 (6), 295 – 297.
- Sherman S.M., Guillery R.W. (2011). Distinct functions for direct and transthalamic corticocortical connections. *Journal of Neurophysiology* 106 (3), 1068 – 1077.
- Sherman S.M., Guillery R.W., Rainer W. (2013). Functional connections of cortical areas: a new view from the thalamus. *MIT Press*.

- Shoykhet M., Doherty D., Simons D.J. (2003). Coding of deflection velocity and amplitude by whisker primary afferent neurons: implications for higher level processing. *Somatosensory & Motor Research* 17, 171 – 180.
- Si W., Jin J., Deng S.N., An S.M., Yin L., Cao X.H. (2009). Inhibitory effect of anterior cingulate cortex on spontaneous activity of thalamic ventrobasal nucleus neurons. *Acta Physiologica Sinica* 61 (3), 279 – 284.
- Siegel M., Buschman T.J., Miller E.K. (2015). Cortical information flow during flexible sensorimotor decision. *Science* 348, 1352 – 1355.
- Simons D.J. (1978). Response properties of vibrissa units in rat SI somatosensory neocortex. *Journal of Neurophysiology* 41, 798 – 820.
- Smith J.B., Mowey T.M., Alloway K.D. (2021). Thalamic POM projections to the dorsolateral striatum of rats: potential pathway for mediating stimulus-response associations for sensorimotor habits. *Journal of Neurophysiology* 108 (1).
- Sobolewski A., Swiejkowski D.A., Worobel A., Kublik E. (2011). The 5 – 12 Hz oscillations in the Barrel Cortex of awake rats – Sustained attention during behavioral idling? *Clinical Neurophysiology* 122, 483 – 489.
- Sosnik R., Haidarliu S., Ahissar E. (2001). Temporal frequency of whisker movement. I. Representations in brain stem and thalamus. *Journal of Neurophysiology* 86 (1), 339 – 353.
- Špaček J., Lieberman A.R. (1974). Ultrastructure and three-dimensional organization of synaptic glomeruli in rat somatosensory thalamus. *Journal of Anatomy* 117 (3), 487 – 516.
- Spanne A., Jörntell H. (2015). Questioning the role of sparse coding in the brain. *Trends in Neuroscience* 38 (7), 417 – 427.
- Sparks D.W., Tian M.K., Sargin D., Venkatesan S., Intson K., Lambe E.K. (2018). Opposing cholinergic and serotonergic modulation of layer 6 in prefrontal cortex. *Frontiers in Neural Circuits* 11:
- Squire R.F., Noudoost B., Schafer R.J., Moore T. (2013). Prefrontal contributions to visual selective attention. *Annual Review of Neuroscience* 36 (1), 451 – 466.
- Sreenivasan V., Karmakar K., Rijili F.M., Petersen C.C.H. (2015). Parallel pathways from motor and somatosensory cortex for controlling whisker movements in mice. *European Journal of Neuroscience* 41, 354 – 367.
- Stanford T.R., Stein B.E. (2007). Superadditivity in multisensory integration: putting the computation in context. *NeuroReport* 18 (8), 787 – 792.
- Stehberg J., Dang P.T., Frostig R.D. (2014). Unimodal primary sensory cortices are directly connected by long-range horizontal projections in the rat sensory cortex. *Frontiers in Neuroanatomy* 8 (93), 1 – 19.
- Stein B.E. (1998). Neural mechanisms for synthesizing sensory information and producing adaptive behaviors. *Experimental Brain Research* 123, 124 – 135.
- Steinmetz P.N., Roy A., Fitzgerald P.J., Hsiao S.S., Johnson K.O., Niebur E. (2000). Attention modulates synchronized neuronal firing in primate somatosensory cortex. *Nature* 404, 187 – 190.

- Steriade M., Dossi R.C., Paré D., Oakson G. (1991). Fast oscillations (20 – 40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88 (10), 4396 – 4400.
- Steriade M., McCormick D.A., Sejnowski T.J. (1993c). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679 – 685.
- Sugiyama S., Kinuwaka T., Takeuchi N., Nishihara M., Shiori T., Inui K. (2019). Tactile cross-modal acceleration effects on auditory steady-state response. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 13 (72), 1 – 7.
- Sul J.H., Kim H., Huh N., Lee D., Jung M.W. (2010). Distinct roles of rodent orbitofrontal and medial prefrontal cortex in decision making. *Neuron* 66, 449 – 460.
- Szczepanski S.M., Knight R.T. (2014). Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron* 83 (5), 1002 – 1018.
- Szwed M., Bagdasarian K., Ahissar E. (2003). Encoding of vibrissal active touch. *Neuron* 40, 621 – 630.
- Szwed M., Bagdasarian K., Bumenfeld B., Barak O., Derdikman D., Ahissar E. (2006). Responses of trigeminal ganglion neurons to the radial distance of contact during active vibrissal touch. *Journal of Neurophysiology* 95 (2), 791 – 802.
- Tajadura-Jiménez A., Kitagawa N., Väljamäe A., Zampini M., Murray M.M., Spence C. (2009). Auditory-somatosensory multisensory interactions are spatially modulated by stimulated body surface and acoustic spectra. *Neuropsychologia* 47, 195 – 203.
- Tamè L., Azañón E., Longo M.R. (2019). A conceptual model of tactile processing across body features of size, shape, side and spatial location. *Frontiers in Psychology* 10 (291), 1 – 19.
- Takahashi Y.K., Roesch M.R., Wilson R.C., Toreson K., O'Donnell P., Niv Y., Schoenbaum G. (2011). Expectancy-related changes in firing of dopamine neurons depend on orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience* 14, 1590 – 1597.
- Tasic B., Menon V., Nguyen T.N., Kim T.K., Jarsky T., Yao Z. et al. (2016). Adult mouse cortical cell taxonomy revealed by single cells transcriptomics. *Nature Neuroscience* 19, 335 – 346.
- Teles-Grilo Ruivo, L.M., Baker K.L., Conway M.W., Kinsley P.J., Gilmour G., Phillips K.G., et al. (2017). Coordinated acetylcholine release in prefrontal cortex and hippocampus is associated with arousal and reward on distinct timescales. *Cell Reports* 18, 905 – 917.
- Temereanca S., Simons D.J. (2003). Local field potentials and the encoding of whisker deflections by population firing synchrony in thalamic barreloids. *Journal of Neurophysiology* 89, 2137 – 2145.
- Temereanca S., Simons D.J. (2004). Functional topography of corticothalamic feedback enhances thalamic spatial response tuning in the somatosensory whisker/barrel system. *Neuron* 41 (4), 639 – 651.
- Thomson E., Lou J., Sylvester K., McDonough A., Tica S., Nicolelis M.A. (2014). Basal forebrain dynamics during a tactile discrimination task. *Journal of Neurophysiology* 112, 1179 – 1191.
- Tian M., Schmidt E., Lambe E. (2016). Serotonergic suppression of mouse prefrontal circuits implicated in task attention. *eNeuro* 3 (5), e0269-16.2016.

- Timofeeva E., Mérette C., Emond C., Lavallée P., Deschênes M. (2003). A map of angular tuning preference in thalamic barreloids. *Journal of Neuroscience* 23, 10717 – 10723.
- Timofeeva E., Lavallée P., ARsenault D., Deschênes M. (2004). Synthesis of multiwhisker-receptive fields in subcortical stations of the vibrissa system. *Journal of Neurophysiology* 91, 1510 – 1515.
- Trageser J.C., Keller A. (2004). Reducing the uncertainty: gating of peripheral inputs by zona incerta. *The Journal of Neuroscience* 24 (40), 8911 – 8915.
- Trageser J.C., Burke K.A., Masri R., Li Y., Seller L., Keller A. (2006). State-dependent gating of sensory inputs by zona incerta. *Journal of Neurophysiology* 96, 1456 – 1463.
- Tremblay R., Lee S., Rudy B. (2016). GABAergic interneurons in the neocortex: from cellular properties to circuits. *Neuron* 91, 260 – 292.
- Tsytsarev V., Arakawa H., Zhao S., Chédotal A., Erzurumlu R.S. (2017). Behavioral consequences of a bifacial map in the mouse somatosensory cortex. *The Journal of Neuroscience* 37 (30), 7209 – 7218.
- Tzschentke T.M., Schmidt W.J. (2000). Functional relationship among medial prefrontal cortex, nucleus accumbens, and ventral tegmental area in locomotion and reward. *Critical Reviews in Neurobiology* 14 (2), 131 – 142.
- Ueta Y., Sohn J., Agahari F.A., Im S., Hirai Y., Miyata M., Kawaguchi Y. (2019). Ipsi- and contralateral corticocortical projection-dependent subcircuits in layer 2 of the rat frontal cortex. *Journal of Neurophysiology* 122, 1461 – 1472.
- Urbain N., Deschênes M. (2007a). A new thalamic pathway of vibrissal information modulated by the motor cortex. *Journal of Neuroscience* 27, 12407 – 12412.
- Urbain N., Deschênes M. (2007b). Motor cortex gates vibrissal responses in a thalamocortical projection pathway. *Neuron* 56, 714 – 725.
- Van Horn S.C., Erisir A., Sherman S.M. (2000). Relative distribution of synapses in the A-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *The Journal of Comparative Neurology* 416 (4), 509 – 520.
- Veinante P., Jacquin M.F., Deschênes M. (2000). Thalamic projections from the whisker-sensitive regions of the spinal trigeminal complex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 420, 233 – 243.
- Veinante P., Lavallee P., Deschenes M. (2000). Corticothalamic projections from layer 5 of the vibrissal barrel cortex in the rat. *Journal of Comparative Neurology* 424, 197 – 204.
- Vertes R.P. (2002). Analysis of projections from the medial prefrontal cortex to the thalamus in the rat, with emphasis on nucleus reuniens. *The Journal of Comparative Neurology* 442 (2), 163 – 187.
- Viaene A.N., Petrof I., Sherman S.M. (2011a). Synaptic properties of thalamic input to layers 2/3 and 4 of primary somatosensory and auditory cortices. *Journal of Neurophysiology* 105 (1), 279 – 292.
- Viana Di Prisco G., Vertes R.P. (2006). Excitatory actions of the ventral midline thalamus (rhomboid/Reuniens) on the medial Prefrontal cortex in the rat. *Synapse* 60, 45 – 55.

- Vincent S.B. (1912). The function of the vibrissae in the behavior of the white rat. *Animal Behaviour Monographs*, 1 – 82.
- Vincent, S.B. (1913). The tactile hair of the white rat. *Journal of Comparative Neurology* 23, 1 – 36.
- Wallace T.L., Bertrand D. (2013). Importance of the nicotinic acetylcholine receptor system in the prefrontal cortex. *Biochemical Pharmacology* 85 (12), 1713 – 1720.
- Wan X., Puil E. (2002). Pentobarbital depressant effects are independent of GABA receptors in auditory thalamic neurons. *Journal of Neurophysiology* 88, 3067 – 3077.
- Wang M., Ramos P.B., Paspalas C.D., Shu Y., Simen A., Duque A. et al. (2007). Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell* 129, 397 – 410.
- Wang X., Chou X.L., Zhang L.I., Tao H.W. (2019). Zona incerta: an integrative node for global behavioral modulation. *Trends in Neuroscience* 43 (2), 82 – 87.
- Watson G.D., Smith J.B., Alloway K.D. (2015). The zona incerta regulates communication between the superior colliculus and the posteromedial thalamus: implications for thalamic interactions with dorsolateral striatum. *The Journal of Neuroscience* 35 (25), 9463 – 9476.
- Welker E., Van der Loos H. (1986). Quantitative correlation between barrel-field size and the sensory innervation of the whiskerpad: a comparative study in six strains of mice bred for different patterns of mystacial vibrissae. *The Journal of Neuroscience* 6 (11), 3355 – 3373.
- Whiteley S.J., Knutsen P.M., Matthews D.W., Kleinfeld D. (2015). Deflection of a vibrissa leads to a gradient of strain across mechanoreceptors in a mystacial follicle. *Journal of Neurophysiology* 114, 138 – 145.
- Wiest M., Thomson E., Meloy J. (2008). Multielectrode recordings in the somatosensory system. Chapter 6. Methods for Neural Ensemble Recordings, 2^a ed. *NCBI Bookshelf*, Boca Raton, Estados Unidos.
- Williams J.A, Comisarow J., Day J., Fibiger H.C., Reiner P.B. (1994). State-dependent release of acetylcholine in rat thalamus measured by in vivo microdialysis. *The Journal of Neuroscience* 14, 5236 – 5242.
- Wimmer R.D., Schmitt L.I., Davidson T.J., Nakajima M., Deisseroth K., Halassa M.M. (2015). Thalamic control of sensory selection in divided attention. *Nature* 526, 705 – 709.
- Winer J.A., Larue D.T., Huang C.L. (1999). Two systems of giant axon terminals in the cat medial geniculate body: convergence of cortical and GABAergic inputs. *Journal of Comparative Neurology* 413, 181 – 197.
- Wise S.P. (2008). Forward frontal fields: phylogeny and fundamental function. *Trends in Neurosciences* 31 (12), 599 – 608.
- Wolfe J., Hill D.N., Pahlava, S., Drew P.J., Kleinfeld D., Feldman D.E. (2008). Texture coding in the rat whisker system: slip-stick versus differential resonance. *PLoS Biology* 6, e216.
- Woolsey T.A., Van der Loos H. (1970). The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Research* 17, 205 – 242.

- Xiong X.R., Liang F., Zingg B., Ji X.Y., Ibrahim L.A., Tao H.W., Zhang L.I. (2015). Auditory cortex controls sound-driven innate defense behaviour through corticofugal projections to inferior colliculus. *Nature Communications* 6:7224. doi: 10.1038/ncomms8224.
- Xu W., Südhof T.C. (2013). A neural circuit for memory specificity and generalization. *Science* 339, 1290-1295. doi: 10.1126/science.1229534.
- Yamashita T., Vavladeli A., Pala A., Galan K., Crochet S., Petersen S., et al. (2018). Diverse long-range axonal projections of excitatory layer 2/3 neurons in mouse barrel cortex. *Frontiers in Neuroanatomy* 12 (33).
- Yan Z., Rein B. (2021). Mechanisms of synaptic transmission dysregulation in the prefrontal cortex: pathophysiological implications. *Molecular Psychiatry*, 10.1038/s41380-021-01092-3. Advance online publication.
- Yang J.H., Kwan A.C. (2021). Secondary motor cortex: broadcasting and biasing animal's decisions through long-range circuits. *International Review of Neurobiology* 158, 443 – 469.
- Yingling C.D., Skinner J.E. (1977). Gating of thalamic input to cerebral cortex by nucleus reticularis thalami. In: attention, voluntary contraction and event-related cerebral potentials. *Progress in Clinical Neurophysiology* 1, 70 – 96.
- You Z., Tzschentke T.M., Brodin R., Wise R.A. (1998). Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases cholecystinin, glutamate, and dopamine release in the nucleus accumbens: An *In vivo* microdialysis study in freely moving rats. *The Journal of Neuroscience* 18 (16), 6492 – 6500.
- Yu C., Derdikman D., Haidarliu S., Ahissar E. (2006). Parallel thalamic pathways for whisking and touch signals in the rat. *PLoS Biology* 4, e124.
- Yu C., Horev G., Rubin N., Derdikman D., Haidarliu S., Ahissar E. (2015). Coding of object location in the vibrissal thalamocortical system. *Cerebral Cortex* 25, 563 – 577.
- Yuen E.Y., Jiang Q., Chen P., Feng J., Yan Z. (2008). Activation of 5-HT_{2A/C} receptors counteracts 5-HT_{1A} regulation of n-methyl-D-aspartate receptor channels in pyramidal neurons of prefrontal cortex. *Journal of Biological Chemistry* 283, 17194 – 17204.
- Yuen E.Y., Zhong P., Yan Z. (2010). Homeostatic regulation of glutamatergic transmission by dopamine D₄ receptors. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, 22308 – 22313.
- Zeisel A., Munoz-Manchado A.B., Codeluppi S., Lonnerberg P., LaManno G., Jureus A. et al. (2015). Brain structure. Cell types in the mouse cortex and hippocampus revealed by single-cell RNA-seq. *Science* 347, 1138 – 1142.
- Zhang M., Alloway K.D. (2006). Intercolumnar synchronization of neuronal activity in rat barrel cortex during patterned airjet stimulation: a laminar analysis. *Experimental Brain Research* 169 (3), 311 – 325.
- Zhao D., Ku Y. (2018). Dorsolateral prefrontal cortex bridges bilateral primary somatosensory cortices during cross-modal working memory. *Behavioral Brain Research* 350, 116 – 121.
- Zhao D., Zhou Y.D., Bodner M., Ku Y. (2017). The causal role of the prefrontal cortex and somatosensory cortex in tactile working memory. *Cerebral Cortex* 28 (10), 3468 – 3477.

- Zhong P., Qin L., Yan Z. (2020). Dopamine differentially regulates response dynamics of prefrontal cortical principal neurons and interneurons to optogenetic stimulation of inputs from Ventral Tegmental Area. *Cerebral Cortex* 30, 4402 – 4409.
- Zikopoulos B., Barbas H. (2006). Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *The Journal of Neuroscience* 26, 7348 – 7361.
- Zucker E.K., Welker W.I. (1969). Coding of somatic sensory input by vibrissae neurons in the rat's trigeminal ganglion. *Brain Research* 12, 138 – 156.

ANEXO I: TABLAS DE RESULTADOS

Profundidad S1BC	Parámetros	Minuto 1	Minuto 2	Minuto 3	N
300 µm Supragranular	Amplitud (µV) PES	41 ± 2.1	40.9 ± 2.7	44.2 ± 2.8	147
	Latencia al pico (ms) PES	40.5 ± 2.6	38.9 ± 2.8	39.4 ± 2.6	18
	Espigas/Segundo	1.08 ± 0.1	1.09 ± 0.14	1.23 ± 0.42	25
	Espigas/Estímulo	0.6 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.57 ± 0.05	92
	Latencia inicial (ms)	13.8 ± 0.5	13.7 ± 0.5	13.9 ± 0.6	25
	Latencia final (ms)	23.6 ± 0.9	23.9 ± 0.9	23.2 ± 0.9	
800 µm Granular	Amplitud (µV) PES	33.6 ± 2.1	34.6 ± 2.5	37.1 ± 3.1	110
	Latencia al pico (ms) PES	37.7 ± 2.1	38.7 ± 1.9	39.4 ± 2.8	18
	Espigas/Segundo	1.23 ± 0.11	1.23 ± 0.26	1.15 ± 0.17	25
	Espigas/Estímulo	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.06	0.67 ± 0.06	75
	Latencia inicial (ms)	13.2 ± 0.6	13 ± 0.6	13.7 ± 0.7	25
	Latencia final (ms)	24.5 ± 1.1	24.8 ± 1.1	24.7 ± 1.1	
1200 µm Infragranular	Amplitud (µV) PES	36.7 ± 2.6	38.1 ± 3.4	37 ± 3.2	98
	Latencia al pico (ms) PES	42.6 ± 2.7	42.6 ± 2.9	42.6 ± 2.9	15
	Espigas/Segundo	1.12 ± 0.1	1.19 ± 0.17	1.31 ± 0.18	25
	Espigas/Estímulo	0.67 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.06	70
	Latencia inicial (ms)	13.9 ± 0.3	13.9 ± 0.4	13.8 ± 0.4	25
	Latencia final (ms)	23 ± 0.8	23.3 ± 0.8	23.7 ± 0.8	

Tabla 1. Parámetros descriptivos de la respuesta neuronal en potenciales evocados somatosensoriales (PES) y unidades ante la estimulación repetitiva de las vibrisas (1 Hz) y actividad espontánea.

Supragranular	Parámetros	Control	Interferencia	Recuperación	N
Control	Amplitud (µV) PES	40.96 ± 2.2	40.92 ± 2.8	44.21 ± 2.8	147
	Espigas/Estímulo	0.6 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.57 ± 0.05	92
Interferencia Contralateral	Amplitud (µV) PES	37.16 ± 3	28.66 ± 2.8	37.81 ± 4	65
	Espigas/Estímulo	0.64 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.61 ± 0.05	84
Interferencia Ipsilateral	Amplitud (µV) PES	41.45 ± 3.5	40.4 ± 4	42.37 ± 3.8	54
	Espigas/Estímulo	0.66 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.6 ± 0.06	99
Interferencia Auditiva	Amplitud (µV) PES	44.85 ± 4	46.27 ± 4.6	45.16 ± 3.8	52
	Espigas/Estímulo	0.61 ± 0.05	0.58 ± 0.05	0.54 ± 0.04	96

Tabla 2. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades ante distintos tipos de interferencia sensorial en la capa Supragranular de la Corteza de Barriles.

Granular	Parámetros	Control	Interferencia	Recuperación	N
Control	Amplitud (µV) PES	33.56 ± 2.1	34.63 ± 2.5	37.14 ± 3.2	110
	Espigas/Estímulo	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.06	0.67 ± 0.06	75
Interferencia Contralateral	Amplitud (µV) PES	34.78 ± 3	29.45 ± 2.8	32.43 ± 3.5	62
	Espigas/Estímulo	0.54 ± 0.05	0.47 ± 0.05	0.51 ± 0.05	72
Interferencia Ipsilateral	Amplitud (µV) PES	32.84 ± 2.8	35.53 ± 2.6	34.43 ± 3	48
	Espigas/Estímulo	0.64 ± 0.05	0.62 ± 0.05	0.66 ± 0.06	89
Interferencia Auditiva	Amplitud (µV) PES	31.21 ± 2.5	33.92 ± 3.2	31.18 ± 2.5	58
	Espigas/Estímulo	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.54 ± 0.04	89

Tabla 3. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades ante distintos tipos de interferencia sensorial en la capa granular de la Corteza de Barriles.

Infragranular	Parámetros	Control	Interferencia	Recuperación	N
Control	Amplitud (μV) PES	36.66 ± 2.6	38.14 ± 3.4	37 ± 3.2	98
	Espigas/Estímulo	0.67 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.06	70
Interferencia Contralateral	Amplitud (μV) PES	39.47 ± 3.7	30.9 ± 3.3	37.2 ± 3.9	56
	Espigas/Estímulo	0.63 ± 0.06	0.56 ± 0.06	0.62 ± 0.06	70
Interferencia Ipsilateral	Amplitud (μV) PES	33.87 ± 2.9	38.76 ± 4	39.83 ± 4.6	66
	Espigas/Estímulo	0.69 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.69 ± 0.07	78
Interferencia Auditiva	Amplitud (μV) PES	39.89 ± 3.6	48.23 ± 5.6	37.09 ± 4.3	54
	Espigas/Estímulo	0.68 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.66 ± 0.06	78

Tabla 4. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades ante distintos tipos de interferencia sensorial en la capa infragranular de la Corteza de Barriles.

Supragranular	Parámetros	Control	Interferencia (-)	Recuperación	N
Salino	Amplitud (μV) PES	40.96 ± 2.2	40.92 ± 2.8	44.21 ± 2.8	147
	Espigas/Estímulo	0.6 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.57 ± 0.05	92
Muscimol CPFmd	Amplitud (μV) PES	53 ± 5.4	54.1 ± 7.6	56 ± 7.4	40
	Espigas/Estímulo	0.7 ± 0.08	0.68 ± 0.08	0.67 ± 0.08	50
Muscimol CPFmv	Amplitud (μV) PES	31.98 ± 5.1	34.23 ± 4.9	32.9 ± 4.8	38
	Espigas/Estímulo	0.67 ± 0.06	0.61 ± 0.06	0.62 ± 0.06	70

Tabla 5. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades de la capa supragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Granular	Parámetros	Control	Interferencia (-)	Recuperación	N
Salino	Amplitud (μV) PES	33.56 ± 2.1	34.63 ± 2.5	37.14 ± 3.2	110
	Espigas/Estímulo	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.06	0.67 ± 0.06	75
Muscimol CPFmd	Amplitud (μV) PES	22.2 ± 1.5	21.86 ± 1.2	23.78 ± 1.3	40
	Espigas/Estímulo	0.62 ± 0.09	0.57 ± 0.06	0.61 ± 1	64
Muscimol CPFmv	Amplitud (μV) PES	30.25 ± 2.1	32.67 ± 4	30.84 ± 3.8	48
	Espigas/Estímulo	0.73 ± 0.08	0.69 ± 0.08	0.7 ± 0.07	70

Tabla 6. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades de la capa granular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Infragranular	Parámetros	Control	Interferencia (-)	Recuperación	N
Salino	Amplitud (μV) PES	36.66 ± 2.6	38.14 ± 3.4	37 ± 3.2	98
	Espigas/Estímulo	0.67 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.06	70
Muscimol CPFmd	Amplitud (μV) PES	28.23 ± 3.3	26.77 ± 2.6	27.83 ± 3.5	48
	Espigas/Estímulo	0.59 ± 0.05	0.55 ± 0.05	0.57 ± 0.05	46
Muscimol CPFmv	Amplitud (μV) PES	30.6 ± 1.8	30.57 ± 1.9	30.63 ± 1.7	44
	Espigas/Estímulo	0.66 ± 0.9	0.6 ± 0.08	0.58 ± 0.08	66

Tabla 7. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada registrada en potenciales de campo y unidades de la capa infragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Supragranular	Condición farmacológica	Amplitud (µV) PES			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	40.96 ± 2.2	40.92 ± 2.8	44.21 ± 2.8	147
	Muscimol CPFmd	53 ± 6	54.1 ± 8.5	56 ± 8.3	40
	Muscimol CPFmv	31.98 ± 5.1	34.23 ± 4.9	32.9 ± 4.8	38
Interferencia Contralateral	Salino	37.16 ± 3	28.66 ± 2.8	37.81 ± 4	65
	Muscimol CPFmd	31.38 ± 4.1	10.4 ± 1.6	45.78 ± 7.5	40
	Muscimol CPFmv	36.91 ± 4.2	17.93 ± 2	35.96 ± 4.5	44
Interferencia Ipsilateral	Salino	41.45 ± 3.5	40.4 ± 4	42.37 ± 3.8	54
	Muscimol CPFmd	32.88 ± 4.9	40.53 ± 6.9	23.1 ± 3.6	40
	Muscimol CPFmv	22.92 ± 2.5	24.58 ± 4.1	29.25 ± 4.5	36
Interferencia Auditiva	Salino	44.85 ± 4	46.27 ± 4.6	45.16 ± 3.8	52
	Muscimol CPFmd	40.13 ± 4.9	45.67 ± 6.7	53.93 ± 10.8	40
	Muscimol CPFmv	30.1 ± 4.8	28.86 ± 4.7	30.67 ± 4.9	36

Tabla 8. Parámetros descriptivos de los PES para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa supragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Supragranular	Condición farmacológica	Espigas/estímulo			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	0.6 ± 0.04	0.56 ± 0.04	0.57 ± 0.05	92
	Muscimol CPFmd	0.7 ± 0.08	0.68 ± 0.08	0.67 ± 0.08	50
	Muscimol CPFmv	0.67 ± 0.04	0.61 ± 0.04	0.62 ± 0.04	70
Interferencia Contralateral	Salino	0.64 ± 0.05	0.48 ± 0.05	0.61 ± 0.05	84
	Muscimol CPFmd	0.63 ± 0.06	0.55 ± 0.05	0.58 ± 0.06	48
	Muscimol CPFmv	0.77 ± 0.07	0.6 ± 0.06	0.72 ± 0.08	54
Interferencia Ipsilateral	Salino	0.66 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.6 ± 0.06	99
	Muscimol CPFmd	0.77 ± 0.09	0.54 ± 0.08	0.65 ± 0.08	50
	Muscimol CPFmv	0.65 ± 0.04	0.5 ± 0.04	0.61 ± 0.05	72
Interferencia Auditiva	Salino	0.61 ± 0.05	0.58 ± 0.05	0.54 ± 0.04	96
	Muscimol CPFmd	0.65 ± 0.07	0.6 ± 0.07	0.58 ± 0.07	52
	Muscimol CPFmv	0.66 ± 0.06	0.68 ± 0.05	0.6 ± 0.05	70

Tabla 9. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada a nivel unitario para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa supragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Granular	Condición farmacológica	Amplitud (µV) PES			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	33.56 ± 2.1	34.63 ± 2.5	37.14 ± 3.2	110
	Muscimol CPFmd	22.2 ± 1.5	21.86 ± 1.2	23.78 ± 1.3	40
	Muscimol CPFmv	30.25 ± 2.1	32.67 ± 4	30.84 ± 3.8	48
Interferencia Contralateral	Salino	34.78 ± 3	29.45 ± 2.8	40.19 ± 4.7	62
	Muscimol CPFmd	32 ± 3.9	32.1 ± 3.3	30.9 ± 4	42
	Muscimol CPFmv	23.25 ± 1.5	16.25 ± 1.5	25.85 ± 2.6	48
Interferencia Ipsilateral	Salino	32.84 ± 2.8	35.53 ± 2.6	34.43 ± 3	48
	Muscimol CPFmd	20.57 ± 1.5	20.28 ± 1.1	17.27 ± 1.1	42
	Muscimol CPFmv	28.92 ± 2.1	32.15 ± 3.6	30.34 ± 2.8	48
Interferencia Auditiva	Salino	31.21 ± 2.5	33.92 ± 3.2	31.18 ± 2.5	58
	Muscimol CPFmd	27.9 ± 1.9	27.36 ± 1.8	28.52 ± 3.7	40

	Muscimol CPFmv	29.42 ± 2.5	34.8 ± 5.4	27.28 ± 2.9	48
--	----------------	-------------	------------	-------------	----

Tabla 10. Parámetros descriptivos de los PES para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa granular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Granular	Condición farmacológica	Espigas/estímulo			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	0.65 ± 0.06	0.66 ± 0.06	0.67 ± 0.06	75
	Muscimol CPFmd	0.62 ± 0.06	0.57 ± 0.06	0.61 ± 0.07	64
	Muscimol CPFmv	0.74 ± 0.05	0.69 ± 0.06	0.7 ± 0.05	70
Interferencia Contralateral	Salino	0.54 ± 0.05	0.47 ± 0.05	0.51 ± 0.05	72
	Muscimol CPFmd	0.7 ± 0.07	0.62 ± 0.06	0.68 ± 0.06	60
	Muscimol CPFmv	0.79 ± 0.05	0.72 ± 0.05	0.75 ± 0.05	72
Interferencia Ipsilateral	Salino	0.64 ± 0.05	0.62 ± 0.05	0.66 ± 0.6	89
	Muscimol CPFmd	0.62 ± 0.05	0.54 ± 0.06	0.61 ± 0.05	52
	Muscimol CPFmv	0.83 ± 0.06	0.71 ± 0.06	0.81 ± 0.05	74
Interferencia Auditiva	Salino	0.57 ± 0.05	0.57 ± 0.05	0.54 ± 0.04	89
	Muscimol CPFmd	0.57 ± 0.05	0.52 ± 0.05	0.52 ± 0.05	64
	Muscimol CPFmv	0.74 ± 0.05	0.75 ± 0.06	0.67 ± 0.05	76

Tabla 11. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada a nivel unitario para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa granular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Infragranular	Condición farmacológica	Amplitud (µV) PES			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	36.66 ± 2.6	38.14 ± 3.4	37 ± 3.2	98
	Muscimol CPFmd	28.23 ± 3.3	26.77 ± 2.6	27.83 ± 3.5	48
	Muscimol CPFmv	30.6 ± 1.8	30.57 ± 1.9	30.63 ± 1.7	44
Interferencia Contralateral	Salino	39.47 ± 3.7	30.9 ± 3.3	37.2 ± 3.9	56
	Muscimol CPFmd	23.4 ± 1.5	15.9 ± 1.2	21.53 ± 1.2	40
	Muscimol CPFmv	32.9 ± 2.4	27.11 ± 1.9	33.63 ± 2.4	40
Interferencia Ipsilateral	Salino	33.87 ± 3	38.76 ± 4	39.83 ± 4.6	66
	Muscimol CPFmd	21.5 ± 1.1	18.38 ± 1	21.57 ± 1.4	40
	Muscimol CPFmv	31.75 ± 2.4	28.93 ± 2.2	33.5 ± 2	36
Interferencia Auditiva	Salino	39.89 ± 3.6	48.23 ± 5.6	37.09 ± 4.3	54
	Muscimol CPFmd	31.75 ± 4.1	30.44 ± 4.3	36.66 ± 6.3	40
	Muscimol CPFmv	39.5 ± 2.9	42.78 ± 6.4	46.19 ± 8	36

Tabla 12. Parámetros descriptivos de los PES para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa infragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Infragranular	Condición farmacológica	Espigas/estímulo			N
		Control	Interferencia (-)	Recuperación	
Control	Salino	0.67 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.71 ± 0.06	70
	Muscimol CPFmd	0.59 ± 0.05	0.55 ± 0.05	0.57 ± 0.05	46
	Muscimol CPFmv	0.65 ± 0.06	0.6 ± 0.05	0.58 ± 0.05	66

Interferencia Contralateral	Salino	0.63 ± 0.06	0.55 ± 0.06	0.62 ± 0.06	70
	Muscimol CPFmd	0.61 ± 0.05	0.51 ± 0.05	0.54 ± 0.06	48
	Muscimol CPFmv	0.88 ± 0.09	0.78 ± 0.07	0.82 ± 0.08	72
Interferencia Ipsilateral	Salino	0.69 ± 0.06	0.65 ± 0.06	0.69 ± 0.07	83
	Muscimol CPFmd	0.62 ± 0.06	0.44 ± 0.06	0.51 ± 0.06	46
	Muscimol CPFmv	0.88 ± 0.07	0.69 ± 0.07	0.78 ± 0.07	74
Interferencia Auditiva	Salino	0.68 ± 0.06	0.71 ± 0.07	0.66 ± 0.06	78
	Muscimol CPFmd	0.5 ± 0.05	0.44 ± 0.04	0.43 ± 0.05	50
	Muscimol CPFmv	0.79 ± 0.07	0.8 ± 0.07	0.82 ± 0.08	74

Tabla 13. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada a nivel unitario para cada uno de los protocolos de interferencia sensorial en la capa infragranular de la Corteza de Barriles en condiciones salinas y de inactivación farmacológica de la Corteza Prefrontal medial.

Núcleo	Parámetros	Somestésicos	Prelímbica	Infralímbica	N
VPM	Espigas/Estímulo	1.19 ± 0.06	1.18 ± 0.11	1.24 ± 0.09	25
	Latencia inicial (ms)	11.2 ± 0.4	5.7 ± 0.21	5.5 ± 0.2	
	Latencia final (ms)	37.8 ± 1	15.1 ± 1.1	13.7 ± 0.77	
POm	Espigas/Estímulo	1.45 ± 0.08	1.62 ± 0.12	1.55 ± 0.13	22
	Latencia inicial (ms)	11.9 ± 0.6	6.8 ± 0.47	7.4 ± 0.6	
	Latencia final (ms)	43 ± 1.4	19.7 ± 1.39	17.5 ± 1	

Tabla 14. Parámetros descriptivos de la respuesta evocada a nivel unitario para los núcleos talámicos VPM y POm ante una estimulación somatosensorial y ante una estimulación eléctrica prefrontal.

Estímulos pareados (espigas/estímulo)				
Intervalo entre estímulos (ms)	VPM		POm	
	Prelímbica	Infralímbica	Prelímbica	Infralímbica
Control	1.13 ± 0.13	1.13 ± 0.16	1.71 ± 0.21	2.41 ± 0.38
50	0.65 ± 0.1	0.86 ± 0.15	1.13 ± 0.18	1.89 ± 0.33
100	0.97 ± 0.15	0.84 ± 0.14	1.26 ± 0.2	2.1 ± 0.37
300	1.2 ± 0.19	0.97 ± 0.16	1.73 ± 0.26	2.73 ± 0.49
500	1.11 ± 0.12	0.95 ± 0.16	1.8 ± 0.28	2.5 ± 0.42
N	24	17	22	16

Tabla 15. Protocolo de estímulos pareados somatosensoriales y prefrontales. La frecuencia de disparo ante la estimulación de la vibrisa se registra en cada núcleo talámico tras aplicar en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica pulsos eléctricos a diferentes intervalos.

Espigas/Estímulo - VPM					
Minutos	Control	Prelímbica		Infralímbica	
		Facilitadas	Inhibidas	Facilitadas	Inhibidas
Control	1.46 ± 0.14	0.9 ± 0.14	1.13 ± 0.11	0.99 ± 0.19	1.52 ± 0.28
1	1.41 ± 0.13	1.12 ± 0.16	0.85 ± 0.1	1.24 ± 0.21	1.18 ± 0.21
2	1.36 ± 0.14	0.93 ± 0.13	0.9 ± 0.1	1.09 ± 0.24	1.26 ± 0.24
3	1.44 ± 0.15	1.01 ± 0.16	0.93 ± 0.1	1.09 ± 0.2	1.34 ± 0.24
4	1.36 ± 0.15	1.06 ± 0.18	0.99 ± 0.15	1.01 ± 0.18	1.36 ± 0.24
5	1.39 ± 0.13	1.07 ± 0.17	0.95 ± 0.11	1.1 ± 0.21	1.34 ± 0.25
6	1.28 ± 0.13	1.08 ± 0.16	0.98 ± 0.12	1.03 ± 0.2	1.4 ± 0.26

N	49	18 (27,3%)	21 (31,8%)	21 (31,8%)	19 (28,8%)
Espigas/Estímulo - POM					
Minutos	Control	Prelímbica		Infralímbica	
		Facilitadas	Inhibidas	Facilitadas	Inhibidas
Control	1.43 ± 0.22	0.79 ± 0.06	1.11 ± 0.14	1.17 ± 0.19	1.03 ± 0.16
1	1.35 ± 0.22	1.01 ± 0.08	0.83 ± 0.11	1.48 ± 0.21	0.8 ± 0.15
2	1.27 ± 0.19	0.92 ± 0.08	0.88 ± 0.12	1.29 ± 0.19	0.89 ± 0.17
3	1.28 ± 0.19	0.98 ± 0.08	0.95 ± 0.14	1.35 ± 0.2	0.97 ± 0.17
4	1.2 ± 0.18	0.93 ± 0.08	0.87 ± 0.12	1.34 ± 0.2	0.88 ± 0.18
5	1.26 ± 0.18	0.93 ± 0.09	0.97 ± 0.14	1.38 ± 0.2	0.93 ± 0.19
N	36	20 (27%)	23 (31,1%)	21 (39,6%)	12 (22,7%)

Tabla 16. Frecuencia de disparo talámica a lo largo del tiempo ante pulsos de aire. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico de altas frecuencias en la Corteza Prelímbica o Infralímbica. Para una mejor comprensión, se ha segmentado la respuesta evocada total dependiendo del efecto suscitado en el minuto 1 por la estimulación prefrontal, pudiendo esta facilitar, inhibir o mantener la actividad neuronal entorno a valores control (sin efecto). La columna Control refleja la actividad registrada bajo la misma estimulación eléctrica con una intensidad de 0 µA en CPFM.

Núcleo	Parámetros	Táctiles	Prelímbica	Infralímbica
VPM	Amplitud (µV)	50.37 ± 1.13	27.19 ± 3.18	25.9 ± 4.14
	Latencia al pico (ms)	54.11 ± 0.19	54.33 ± 2.55	51.27 ± 2.95
POm	Amplitud (µV)	58.95 ± 0.68	26.56 ± 3.3	28.12 ± 2.97
	Latencia al pico (ms)	57.8 ± 0.27	47.95 ± 3.82	45.29 ± 3.41
	N	31	38	42

Tabla 17. Parámetros descriptivos de los potenciales evocados somatosensoriales para los núcleos talámicos VPM y POm ante una estimulación táctil (1 Hz) y ante una estimulación eléctrica prefrontal.

Minutos	Amplitud PES (µV)					
	VPM			POm		
	Control	Prelímbica	Infralímbica	Control	Prelímbica	Infralímbica
Control	54.21 ± 6.2	70.45 ± 5.3	76.3 ± 5.5	58.05 ± 7.8	58.31 ± 4.2	54.7 ± 4.3
1	47.65 ± 6.1	106.73 ± 8.5	101.49 ± 7.7	57.04 ± 7.32	38.95 ± 3	74.22 ± 6.3
2	52.63 ± 6.1	88.34 ± 9.1	78.41 ± 7.8	59.61 ± 8.2	47.8 ± 4.6	63.65 ± 5.9
3	49.47 ± 6.5	93.51 ± 9.7	81.85 ± 8.1	56.68 ± 8.2	53.5 ± 5.3	59.92 ± 5.8
4	51.55 ± 6.1	96.61 ± 9.1	81.61 ± 10	60.69 ± 8.6	51.1 ± 5	53.13 ± 5.2
5	51.49 ± 6.6	106.91 ± 10.6	83.1 ± 8.2	58.62 ± 7.8	49.4 ± 4.3	59.09 ± 5.9
6	53.88 ± 6.1	84.21 ± 7.3	85.55 ± 8.1	57.32 ± 8.2	48.83 ± 4	63.38 ± 6.7
7	48.04 ± 6.2	105.1 ± 8.9	82.96 ± 7.4	62.21 ± 8.9	50.5 ± 4.1	57.48 ± 5.5
8	53.5 ± 6.2	104.87 ± 10.7	83.7 ± 7.8	57.49 ± 7.9	49.9 ± 4.2	73.14 ± 9
9	46.95 ± 6.1	52.13 ± 3.5	98 ± 7	55.44 ± 8	58.16 ± 4.7	64.25 ± 5.4
10	52.27 ± 6.2	52.5 ± 3.5	85.6 ± 6.7	61.86 ± 8.9	76.27 ± 6.4	61.66 ± 5.1
11	50.68 ± 6.5	44.45 ± 3.1	80.65 ± 7.5	58.51 ± 7.9	68.49 ± 5.4	57.52 ± 4.7
12	41.33 ± 5.5	61.6 ± 4.3	41.82 ± 3	55.64 ± 7.7	65.16 ± 4.9	48.45 ± 4.4
N	31	72	66	31	113	97

Tabla 18. Amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales en el Tálamo ante la estimulación de la Corteza Prefrontal medial a altas frecuencias. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico en la Corteza Prelímbica o Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 µV).

Amplitud PES VPM/POm + APV (μV)				
Minutos	VPM		POm	
	Prelímbica	Infralímbica	Prelímbica	Infralímbica
Control	28.43 \pm 3.8	22.7 \pm 3.6	34.82 \pm 5	23.62 \pm 3.1
1	20.19 \pm 3	11.67 \pm 2.2	23.87 \pm 4.8	16.27 \pm 3.2
2	25.36 \pm 3.6	14.69 \pm 2.6	25.19 \pm 6	14.41 \pm 2.9
3	23.48 \pm 2.7	20.06 \pm 2.3	30.05 \pm 5.4	16.4 \pm 3.5
4	23.94 \pm 3.9	18.88 \pm 3.9	21.01 \pm 4.6	15.39 \pm 2.3
5	24.58 \pm 3.6	13.55 \pm 3.1	20.62 \pm 1.2	16.46 \pm 2.8
6	22.64 \pm 3.9	17.51 \pm 3.1	28.57 \pm 3.2	13.21 \pm 3.1
7	25.18 \pm 4.8	18.51 \pm 3.8	21.59 \pm 1.8	18.5 \pm 2.8
8	23.6 \pm 3.9	18.55 \pm 3.6	28.82 \pm 2.6	21.2 \pm 3.6
N	14	14	12	12

Tabla 19. Amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales bajo estimulación de la Corteza Prefrontal medial a altas frecuencias tras bloquear los receptores glutamatérgicos tipo NMDA de manera local. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico en la Corteza Prelímbica o Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μV). Se administraron 100 – 150 nl del antagonista APV (50 μM).

Minutos	Amplitud PES – S1BC capas V - VI (μV)		
	Control (0 μA)	Prelímbica	Infralímbica
Control	45.05 \pm 7.3	55,14 \pm 6.6	48.13 \pm 7
1	42.43 \pm 7.5	67,52 \pm 8.1	63.33 \pm 10.2
2	38.03 \pm 7.2	69,15 \pm 9.1	71.73 \pm 11.5
3	34.33 \pm 6	75,93 \pm 11.1	71.09 \pm 10.5
4	34.81 \pm 6.1	54,54 \pm 7.5	73.66 \pm 10
5	35.22 \pm 5.6	58,55 \pm 7.8	76.83 \pm 12.5
6	36.58 \pm 5.7	56,72 \pm 7.5	67.84 \pm 10.6
7	34.75 \pm 6	58,31 \pm 8	73.98 \pm 11.9
8	35.25 \pm 6.4	65,34 \pm 8.3	66.83 \pm 10.8
9	41.87 \pm 8.5	63,55 \pm 7.6	63.01 \pm 10.5
10	33.75 \pm 5.6	52,57 \pm 6.9	65.83 \pm 10.7
N	18	31	19

Tabla 20. Amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales en la capa Infragranular de la Corteza de Barriles ante la estimulación de la Corteza Prefrontal medial a altas frecuencias. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico en la Corteza Prelímbica o Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μV).

Amplitud PES VPM/POm + Lidocaína en S1BC (μV)				
Minutos	VPM		POm	
	Prelímbica	Infralímbica	Prelímbica	Infralímbica
Control	47.88 \pm 4.5	48.62 \pm 5.8	42.7 \pm 5.4	40.9 \pm 4.1
1	47.12 \pm 5.3	45.51 \pm 7.28	39.9 \pm 6.5	43.91 \pm 5.2
2	53.42 \pm 6.2	42.16 \pm 7	37.3 \pm 5.6	41.9 \pm 5.1
3	56.88 \pm 10.1	37.7 \pm 5.9	45.9 \pm 7.9	42.2 \pm 5
4	58.17 \pm 9.9	37 \pm 6	43 \pm 8.4	45.9 \pm 6.4
5	56.17 \pm 6.8	36.3 \pm 5.5	43.26 \pm 7.5	40.7 \pm 4.8
6	57.59 \pm 6.4	39.35 \pm 6.1	36.45 \pm 6.9	40.3 \pm 5.4
7	48.38 \pm 5.3	37.16 \pm 5.8	42.44 \pm 7.9	44.5 \pm 6.8
8	52 \pm 5.5	38.48 \pm 7.3	47.04 \pm 8.6	40.5 \pm 4.5
N	42	37	38	36

Tabla 21. Amplitud de los potenciales evocados somatosensoriales del Tálamo bajo estimulación de la Corteza Prefrontal medial a altas frecuencias tras inhibir las fibras de S1BC mediante lidocaína. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico en la Corteza Prelímbica o Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ V).

Espigas/estímulo						
Núcleo	Interferencia	Activación CPFM	Período			N
			Control	Interferencia	Recuperación	
VPM	Control	Control (0 μ A)	1.46 \pm 0.14	1.41 \pm 0.13	1.36 \pm 0.14	49
			1.43 \pm 0.18	1.55 \pm 0.17	1.54 \pm 0.21	16
	Táctil Contralateral	Prelímbica	2.2 \pm 0.28	2.22 \pm 0.23	2.19 \pm 0.34	16
		Infralímbica	1.72 \pm 0.15	1.69 \pm 0.13	1.75 \pm 0.16	18
	Auditiva	Control (0 μ A)	1.87 \pm 0.23	2.03 \pm 0.26	1.7 \pm 0.21	16
		Prelímbica	1.2 \pm 0.12	1.27 \pm 0.12	0.95 \pm 0.15	16
	Infralímbica	2.04 \pm 0.28	2.11 \pm 0.29	1.83 \pm 0.26	18	
POm	Control	Control (0 μ A)	1.43 \pm 0.22	1.35 \pm 0.22	1.27 \pm 0.19	36
			1.64 \pm 0.16	1.71 \pm 0.16	1.58 \pm 0.15	59
	Táctil Contralateral	Prelímbica	1.91 \pm 0.25	1.64 \pm 0.23	1.98 \pm 0.27	18
		Infralímbica	2.13 \pm 0.37	1.65 \pm 0.35	1.65 \pm 0.33	16
	Auditiva	Control (0 μ A)	2.01 \pm 0.38	2.33 \pm 0.4	1.79 \pm 0.35	14
		Prelímbica	1.57 \pm 0.21	2.03 \pm 0.24	1.49 \pm 0.21	18
	Infralímbica	1.78 \pm 0.22	2.97 \pm 0.45	1.87 \pm 0.27	16	

Tabla 22. Respuesta evocada somatosensorial en el Tálamo para cada uno de los protocolos de interferencia en condiciones control y de activación prefrontal. Nótese que los primeros controles se han extraído del experimento anterior.

Parámetros	Prelímbica	Infralímbica	Colículo superior
Latencia al pico (ms) LFPs	47.39 \pm 2.7	52.54 \pm 2.9	53.87 \pm 3.1
Espigas/Estímulo	1.34 \pm 0.15	1.11 \pm 0.13	1.17 \pm 0.1
Latencia inicial (ms)	4.32 \pm 0.17	4.62 \pm 0.36	5.28 \pm 0.22
Latencia final (ms)	10.84 \pm 0.83	10.34 \pm 0.93	11.37 \pm 0.75
N	24	21	22

Tabla 23. Parámetros descriptivos de la respuesta neuronal en potenciales de campo y unidades de la Zona Incerta ante la estimulación con pulsos eléctricos simples de la Corteza Prefrontal medial y el Colículo Superior lateral. Promedio de los potenciales evocados prefrontales (0.5 ms) y coliculares (0.3 ms) en ventanas de 30 pulsos eléctricos a 1 Hz.

Estímulos Pareados – Zona Incerta (espigas/estímulo)					
Intervalo entre estímulos (ms)	Control	Prelímbica		Infralímbica	
		Facilitadas	Inhibidas	Facilitadas	Inhibidas
Control	1.02 \pm 0.06	0.76 \pm 0.1	1.05 \pm 0.13	0.73 \pm 0.07	1.16 \pm 0.18
50	0.99 \pm 0.06	0.96 \pm 0.11	0.73 \pm 0.13	0.99 \pm 0.08	0.88 \pm 0.16
100	0.97 \pm 0.06	0.91 \pm 0.12	0.87 \pm 0.15	0.9 \pm 0.05	0.85 \pm 0.16
200	1 \pm 0.06	0.97 \pm 0.12	0.97 \pm 0.15	0.86 \pm 0.06	0.87 \pm 0.15
300	0.99 \pm 0.06	0.93 \pm 0.14	1.05 \pm 0.15	0.79 \pm 0.1	0.96 \pm 0.18
N	59 (100%)	14 (41.2 %)	10 (29.4%)	7 (28%)	8 (32 %)

Tabla 24. Protocolo de estímulos pareados coliculares y prefrontales en la Zona Incerta. La frecuencia de disparo ante pulsos coliculares simples se compara con respecto a los estímulos

prefrontales. Además, se segmentó la respuesta evocada en función del efecto suscitado por la estimulación simple de las Cortezas Prelímbica e Infralímbica para una mejor comprensión.

Minutos	Actividad espontánea – Zona Incerta		
	Prelímbica	Infralímbica	Colículo Superior
Control	1.75 ± 0.2	1.93 ± 0.25	1.67 ± 0.21
1	1.76 ± 0.2	1.92 ± 0.25	1.67 ± 0.21
2	1.7 ± 0.2	1.91 ± 0.24	1.69 ± 0.22
3	1.65 ± 0.2	1.89 ± 0.24	1.74 ± 0.22
4	1.66 ± 0.2	1.87 ± 0.22	1.73 ± 0.22
5	1.72 ± 0.2	1.82 ± 0.21	1.71 ± 0.24
6	1.72 ± 0.2	1.82 ± 0.21	1.72 ± 0.24
N	25	15	20

Tabla 25. Actividad espontánea registrada en la Zona Incerta antes y después de la estimulación prefrontal o colicular a altas frecuencias. La actividad incertal control se registró durante los tres primeros minutos para contrastarla con los cuatro minutos posteriores a la aplicación de un tren eléctrico en CPM o Colículo Superior (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A).

Minutos	Amplitud de respuesta en POM + Muscimol en Zona Incerta		
	Control (0 μ A)	Prelímbica	Infralímbica
Control	58.21 ± 6.7	57.31 ± 3.4	57.31 ± 5.5
1	59.34 ± 6.7	68.36 ± 5	76.14 ± 8.9
2	57.92 ± 6.9	77.53 ± 6.6	82.3 ± 10.7
3	58 ± 7.8	78.14 ± 6.6	79.02 ± 19.4
4	55.08 ± 5.7	64.32 ± 4.7	78.07 ± 9.6
5	66.38 ± 7.8	62.75 ± 5.4	71.82 ± 8.6
6	58.47 ± 7.6	67.67 ± 5	75.48 ± 9.4
7	65.29 ± 5.9	68.39 ± 4.8	78.5 ± 9.3
8	65.62 ± 7.4	74.33 ± 6.3	79.23 ± 9.2
9	65.87 ± 7.9	72.68 ± 5.5	98.51 ± 10.1
10	61.5 ± 8.5	79.81 ± 8	91.36 ± 9.9
11	60.82 ± 8.6	71.15 ± 6.3	99.4 ± 9.9
12	66.5 ± 8.9	63.91 ± 5	118.08 ± 11.1
N	8	56	42

Tabla 26. Amplitud de respuesta registrada en el núcleo Posterior bajo los protocolos de estimulación prefrontal a altas frecuencias tras inhibir farmacológicamente la Zona Incerta. Se aplicó un tren eléctrico en las Cortezas Prelímbica e Infralímbica (50 Hz, 500 ms, 20 – 80 μ A) entre el minuto Control el minuto 1. La Zona Incerta fue inhibida localmente a partir de la administración de Muscimol (0.1 μ L, 10 mM).

Minutos	Frecuencia de disparo en POM + Salino en Zona Incerta				
	Control (0 μ A)	Prelímbica		Infralímbica	
		Facilitadas	Inhibidas	Facilitadas	Inhibidas
Control	1.39 ± 0.17	1.07 ± 0.14	1.11 ± 0.13	1.86 ± 0.22	1.14 ± 0.18
1	1.33 ± 0.17	1.49 ± 0.18	0.71 ± 0.09	2.79 ± 0.32	0.56 ± 0.1
2	1.27 ± 0.14	1.27 ± 0.16	0.84 ± 0.11	2.64 ± 0.33	0.62 ± 0.12
3	1.33 ± 0.15	1.35 ± 0.18	0.88 ± 0.12	2.79 ± 0.34	0.68 ± 0.12
4	1.28 ± 0.15	1.32 ± 0.18	0.82 ± 0.1	2.72 ± 0.34	0.62 ± 0.13
5	1.32 ± 0.15	1.3 ± 0.18	0.94 ± 0.14	2.73 ± 0.33	0.93 ± 0.19
6	1.3 ± 0.14	1.3 ± 0.19	0.92 ± 0.13	2.58 ± 0.31	0.6 ± 0.11
7	1.47 ± 0.18	1.24 ± 0.12	1.15 ± 0.15	2.78 ± 0.3	1.18 ± 0.19

8	1.42 ± 0.17	1.13 ± 0.11	1.14 ± 0.15	2.68 ± 0.28	1.21 ± 0.19
9	1.48 ± 0.18	1.17 ± 0.11	1.05 ± 0.14	2.7 ± 0.28	1.03 ± 0.17
10	1.34 ± 0.16	1.15 ± 0.11	0.97 ± 0.12	2.63 ± 0.28	0.94 ± 0.15
11	1.43 ± 0.17	1.15 ± 0.12	0.92 ± 0.11	2.43 ± 0.25	0.98 ± 0.16
12	1.48 ± 0.18	1.17 ± 0.12	0.84 ± 0.09	2.18 ± 0.24	0.6 ± 0.1
N	51	37 (33.3 %)	38 (34.2 %)	39 (52.7 %)	12 (16.2 %)
Frecuencia de disparo en POM + Muscimol en Zona Incerta					
Minutos	Control (0 μA)	Prelímbica		Infralímbica	
		Facilitadas	Inhibidas	Facilitadas	Inhibidas
Control	0.98 ± 0.23	1.05 ± 0.19	1.4 ± 0.33	1.56 ± 0.38	0.71 ± 0.08
1	0.93 ± 0.26	1.38 ± 0.23	1.15 ± 0.28	2.5 ± 0.56	0.47 ± 0.02
2	0.99 ± 0.28	1.31 ± 0.22	1.19 ± 0.29	2.16 ± 0.5	0.52 ± 0.02
3	1.05 ± 0.27	1.28 ± 0.21	1.2 ± 0.3	2.23 ± 0.51	0.59 ± 0.11
4	1.08 ± 0.27	1.21 ± 0.2	1.15 ± 0.33	2.18 ± 0.53	0.35 ± 0.06
5	1.03 ± 0.26	1.27 ± 0.22	1.08 ± 0.27	2.18 ± 0.55	0.39 ± 0.01
6	1.01 ± 0.26	1.23 ± 0.19	1.1 ± 0.27	2.11 ± 0.53	0.65 ± 0.15
7	0.96 ± 0.24	1.22 ± 0.21	1.06 ± 0.23	1.82 ± 0.47	0.82 ± 0.14
8	0.91 ± 0.22	1.3 ± 0.23	1.1 ± 0.25	1.82 ± 0.49	0.92 ± 0.09
9	0.96 ± 0.26	1.31 ± 0.25	1.08 ± 0.22	1.76 ± 0.47	0.59 ± 0.06
10	0.95 ± 0.25	1.4 ± 0.27	1.11 ± 0.25	1.79 ± 0.46	0.61 ± 0.07
11	0.97 ± 0.26	1.32 ± 0.23	1.1 ± 0.23	2.17 ± 0.51	0.83 ± 0.17
12	1 ± 0.28	1.39 ± 0.26	1.11 ± 0.23	2 ± 0.53	0.72 ± 0.18
N	12	25 (40.3 %)	15 (24.2 %)	19 (70.4 %)	4 (14.8 %)

Tabla 27. Frecuencia de disparo ante pulsos de aire en el núcleo Posterior en condiciones salinas y de inhibición incertal a lo largo del tiempo. Entre el minuto Control y el minuto 1 se aplica un tren eléctrico de altas frecuencias en la Corteza Prelímbica o Infralímbica. Para una mejor comprensión, se ha segmentado la respuesta evocada total dependiendo del efecto suscitado en el minuto 1 por la estimulación prefrontal, de la misma forma que en experimentos previos.

Protocolo	Capa cortical	PES			Unidades		
		Salino	Musc. CPFmd	Musc. CPFmv	Salino	Musc. CPFmd	Musc. CPFmv
Control	Supragranular		>	=		=	=
	Granular		<	=		=	=
	Infragranular		<	=		=	=
Contralateral 1 Hz	Supragranular		<	=		=	=
	Granular		=	<		=	>
	Infragranular		<	=		=	>
Ipsilateral 4 Hz	Supragranular		>	<		=	=
	Granular		<	=		=	=
	Infragranular		<	=		=	=
Auditivo biaural	Supragranular		=	=		=	=
	Granular		=	=		<	>
	Infragranular		<	=		<	=

Tabla 28. Fenómenos de interacción multimodal durante la presentación de distractores con respecto al período Control. Los niveles basales (~ 100 %) se representan en color ocre: una reducción o facilitación robusta en el patrón electrofisiológico vienen graficadas por los colores añil y morado, respectivamente. Una tendencia hacia la significación vendría dada por tonos más pálidos. Los símbolos de igualdad y desigualdad muestran diferencias estadísticamente significativas entre las condiciones de inactivación farmacológica con respecto a la condición salina, donde “<” se interpreta como “respuesta evocada de menor amplitud o frecuencia de disparo”, y viceversa.