



## La conciencia y el tronco encefálico

Josef Parvizi<sup>1</sup>, Antonio Damasio\*

*Departamento de Neurología, División de Neurología del Comportamiento y Neurociencia Cognitiva,  
Facultad de de la Universidad de Iowa, 200 Hawkins Drive, Iowa city, Iowa 32242, EE.UU.*

Recibido el 19 de enero de 2000; aceptado el 27 de septiembre de 2000

### Resumen

En la primera parte de este artículo resumimos un marco teórico y un conjunto de hipótesis que pretenden explicar la conciencia en términos neurobiológicos. La forma básica de conciencia, la conciencia central, se sitúa en el contexto de la regulación de la vida; se ve como otro nivel de procesamiento biológico dirigido a asegurar el equilibrio homeostático de un organismo vivo; y la representación del estado actual del organismo dentro de las estructuras somato-sensoriales se considera crítica para su desarrollo. La conciencia central se concibe como la relación imaginada de la interacción entre un objeto y el cambio de estado del organismo que provoca. En la segunda parte del artículo discutimos la neuroanatomía funcional de los núcleos de la formación reticular del tronco encefálico, porque constituyen el conjunto básico de estructuras somato-sensoriales necesarias para que emerja la conciencia central y su yo central. La estrecha relación entre los mecanismos subyacentes a la activación cortical y los mecanismos biorreguladores aquí esbozados es totalmente compatible con la idea clásica de que la formación reticular modula la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral. Sin embargo, en la perspectiva que aquí se presenta, esa modulación se sitúa en marco de la regulación homeostática del organismo. © 2001 Elsevier Science B.V. Todos los derechos reservados.

*Palabras clave:* Conciencia; Tallo cerebral; Formación reticular; Corteza cerebral

### I. Introducción

Los términos conciencia y tronco encefálico se han asociado durante mucho tiempo basándose en dos líneas de evidencia. La primera es el hecho de que los daños en la parte superior del tronco encefálico son una causa conocida de coma y estado vegetativo persistente, los estados de enfermedad en los que

\* Autor correspondiente. Fax: + 1-319-353-6277.

*Dirección de correo electrónico:* josef-parvizi@uiowa.edu (J. Parvizi).

<sup>1</sup> Autor corresponsal.

la conciencia es la más afectada. La segunda línea de evidencia se origina en experimentos clásicos que sugieren, ya sea a través de lesiones o estimulación eléctrica, que una parte del tronco cerebral, conocida como formación reticular, está asociada con el patrón electrofisiológico comúnmente encontrado en estados de vigilia y atención. Dichas pruebas apoyaban una explicación general de la relación entre el tronco encefálico y la conciencia que puede resumirse de la siguiente manera: (a) el tronco encefálico contiene la formación reticular, que es el origen del sistema activador reticular ascendente; (b) la activación del sistema activador reticular ascendente activa la corteza cerebral; (c) el proceso de activación de la corteza subyace a la vigilia y la atención; y (d) la vigilia y la atención son componentes indispensables de la conciencia o, como algunos dirían, constituyen la conciencia.

Aunque no cabe duda de que la activación cortical debida a la participación del tronco encefálico es una parte indispensable del estado consciente, creemos que la explicación anterior es incompleta por varias razones. Por ejemplo, el relato data de una época en la que los fenómenos de la conciencia se conceptualizaban en términos exclusivamente conductuales y de tercera persona. Se prestaba poca atención a la descripción cognitiva, en primera persona, de la experiencia del sujeto consciente. Además, la visión neuroanatómica del tronco encefálico en la que se basa este relato tradicional no incluye los recientes avances en la descripción de los diferentes núcleos de la formación reticular y de sus distintas conexiones con otras regiones cerebrales, ni la consiguiente revisión del concepto de formación reticular. Y lo que no es menos importante, el relato no aborda el contexto funcional en el que el tronco encefálico desempeña su supuesto papel de activación. Por ejemplo, ¿qué lleva al tronco encefálico a activar la corteza cerebral del modo en que lo hace? ¿Por qué el sistema de activación se basa en estructuras del tronco encefálico y no en otras?

Recientemente, hemos propuesto que el papel del tronco encefálico en la conciencia puede verse desde una nueva perspectiva, la de la regulación de la vida, y que la nueva perspectiva puede ayudar a explicar por qué y cómo los núcleos del tronco encefálico ejercen sus variadas influencias sobre estructuras situadas rostralmente, es decir, sobre la corteza cerebral (Damasio, 1998, 1999).

### *1.1. Breve resumen de la nueva propuesta*

Algunos núcleos del tronco encefálico se han relacionado desde hace tiempo con la regulación de la vida, junto con núcleos del cercano hipotálamo, pero hasta ahora no se había propuesto un vínculo entre los núcleos que regulan la vida y el proceso de la conciencia. Del mismo modo, los núcleos del tronco encefálico que desde hace tiempo se han relacionado con la conciencia, a saber, los de la formación reticular, no se han relacionado con la regulación de la vida. En términos de trasfondo teórico, la característica crítica de la propuesta es la conexión a tres bandas que propone para la conciencia, para los núcleos implicados en la homeostasis y para los núcleos de la formación reticular.

La propuesta especifica dos problemas estrechamente relacionados pero separables en la investigación de la conciencia. El primero es entender cómo el cerebro genera los patrones mentales que experimentamos como imágenes de un objeto. Por "objeto" entendemos entidades tan diversas como una persona, un lugar, una melodía o un estado emocional; por "imagen" entendemos un patrón mental en cualquiera de las modalidades sensoriales, por ejemplo, un sonido

imagen, una imagen táctil, la imagen de un aspecto de un estado emocional transmitido por los sentidos viscerales. Esas imágenes transmiten las características físicas del objeto, así como la reacción de agrado o desagrado que uno puede tener ante un objeto y los planes que uno puede formular para él, o transmiten la red de relaciones del objeto entre otros objetos. Este primer problema de la conciencia es el problema de cómo formamos una "película en el cerebro" unificada temporal y espacialmente, una película metafórica, por supuesto, con tantas pistas sensoriales como sistemas sensoriales tiene el cerebro. Resolver este primer problema en términos neurocientíficos consiste en descubrir cómo el cerebro fabrica patrones neuronales en sus circuitos neuronales y convierte esos patrones neuronales en los patrones mentales explícitos de toda la gama de imágenes sensoriales posibles, que representan cualquier objeto, cualquier relación, concreta o abstracta, cualquier palabra o cualquier signo.

El segundo problema de la conciencia se refiere a cómo, paralelamente a la creación de patrones mentales para un objeto, el cerebro también crea un sentido del yo en el acto de conocer. La solución de este segundo problema requiere comprender cómo cada uno de nosotros tiene un sentido del "yo"; cómo percibimos que las imágenes de nuestra mente están conformadas según nuestra perspectiva particular y pertenecen a nuestro organismo individual. Resolver el segundo problema de la conciencia consiste en descubrir los fundamentos biológicos de la construcción de los patrones mentales que transmiten automáticamente la sensación de un . Es importante señalar que la solución tradicionalmente propuesta para el problema, la de una criatura homúnculo que se encarga de conocer, no es aceptable. No existe ningún homúnculo. El problema de cómo se genera la película en el cerebro y el problema de cómo el cerebro genera también la sensación de que hay un propietario y un observador para esa película están tan interrelacionados que el segundo problema está anidado dentro del primero. El segundo problema es el de generar la *apariencia* de un propietario y un observador para la

película, que se materializa *dentro de la película*.

La nueva propuesta especifica que nos hacemos conscientes por primera vez cuando, además de estar despiertos y ser capaces de crear imágenes sensoriales de un objeto, nuestros organismos construyen internamente y exhiben internamente un tipo específico de conocimiento sin palabras -el conocimiento de que el organismo ha sido modificado por un objeto- y cuando dicho conocimiento se produce junto con el aumento destacado de la imagen del objeto causado por la atención que se le presta.

La pregunta central que surge de esta formulación es cómo empieza a reunirse este nuevo conocimiento. La siguiente hipótesis recoge las soluciones que proponemos para responderla: *la conciencia del núcleo (la forma más simple de conciencia) se produce cuando los dispositivos de representación del cerebro generan un relato imaginado, no verbal, de cómo el propio estado del organismo se ve afectado por la interacción del organismo con un objeto, y cuando este proceso conduce a la mejora de la imagen del objeto causante, situando así al objeto de forma destacada en un contexto espacial y temporal. El protagonista de la conciencia central es el yo central, la forma más simple del yo.*

La hipótesis esboza dos mecanismos componentes: la generación de un relato no verbal en imágenes de una relación objeto-organismo, y el realce de las imágenes de un objeto. La hipótesis se basa en las siguientes premisas:

1. Que el organismo, como unidad, está cartografiado en el cerebro del organismo, dentro de estructuras que regulan la vida del organismo y señalan sus estados internos continuamente; que

el objeto también está cartografiado dentro del cerebro, en las estructuras sensoriales y motoras activadas por la interacción del organismo con el objeto; que tanto el organismo como el objeto están cartografiados como patrones neuronales, en mapas de primer orden; y que todos estos patrones neuronales pueden convertirse en imágenes mentales.

2. Que la actividad neuronal inherente a los mapas sensoriomotores relativos al objeto provoque cambios en la actividad neuronal de los mapas relativos al organismo.
3. Que las actividades descritas en (2) pueden a su vez transmitirse a mapas de segundo orden que representan así la relación global del objeto y el organismo.
4. Que los patrones neurales que se forman transitoriamente en los mapas de segundo orden pueden convertirse en imágenes mentales, al igual que ocurre con los patrones neurales de los mapas de primer orden, produciendo así una imagen de la relación entre el organismo y el objeto.

### 1.2. *El proto-self*

El organismo al que se refiere la hipótesis está representado en el cerebro por una colección coherente de patrones neuronales que mapean, momento a momento, el estado del organismo en sus múltiples dimensiones. Esta colección de patrones neuronales de primer orden que se mantiene incesantemente se describe en la propuesta como el "proto-yo". El proto-yo no se produce en una región del cerebro, sino en muchas, en una multiplicidad de niveles, desde el tronco encefálico y el hipotálamo hasta la corteza cerebral, en estructuras interconectadas por vías neuronales. Estas estructuras están íntimamente implicadas en los procesos de regulación y representación del estado del organismo, dos operaciones estrechamente ligadas. En resumen, *el proto-yo es una colección coherente de patrones neuronales que mapean, momento a momento, el estado de la estructura física del organismo en sus múltiples dimensiones.*

Hay que señalar desde el principio que el protoyo no es el sentido del yo en el sentido tradicional, el tipo de yo en el que se centra nuestro conocimiento actual, es decir, el yo central (el protagonista de la conciencia central) y el yo autobiográfico (la forma ampliada del yo que incluye la propia identidad y está anclada tanto en nuestro pasado como en nuestro futuro anticipado). El protoyo es el precedente biológico preconscious del núcleo y del yo autobiográfico.

El protoyo tampoco debe confundirse con el homúnculo de la neurología clásica. El protoyo no se da en un único lugar, sino que emerge de forma dinámica y continua a partir de señales que interactúan y que se originan en múltiples niveles del sistema nervioso. El protoyo no es un intérprete, sino una referencia.

Las estructuras necesarias para implementar el proto-self son las siguientes:

1. Varios núcleos del tronco encefálico que regulan los estados corporales y cartografían las señales corporales.
2. El hipotálamo y el cerebro anterior basal.
3. El córtex insular, los córtex conocidos como S2 y los córtex parietales mediales situados detrás del esplenio del cuerpo caloso, todos los cuales forman parte de los córtex soma-tosensoriales.

Las estructuras que no son necesarias para implementar el proto-self son las siguientes:

1. Varias cortezas sensoriales tempranas, concretamente las de las áreas 17, 18, 19, que son

dedicada a la visión; 41/42, 22, dedicada a la audición; el área 37, dedicada en parte a la visión pero que también es un córtex de orden superior, y la parte de S1 relacionada con el tacto fino. Estas cortezas están implicadas en la creación de patrones sensoriales específicos de cada modalidad que sustentan las imágenes mentales de las diversas modalidades sensoriales disponibles en nuestra mente. Desempeñan un papel en la conciencia en la medida en que las imágenes del objeto a conocer se ensamblan a partir de estas regiones, pero no desempeñan ningún papel en el proto-self.

2. Todas las cortezas inferotemporales, a saber, las áreas 20, 21, parte de la 36, 37, 38. Estas cortezas soportan muchos de los registros autobiográficos sobre la base de los cuales el yo autobiográfico y la conciencia extendida pueden realizarse, pero no juegan ningún papel en el proto-yo.
3. El hipocampo.
4. Las cortezas relacionadas con el hipocampo, concretamente las áreas 28 y 35.
5. Las cortezas prefrontales. Algunas de estas cortezas participan en la memoria de trabajo de alto nivel para funciones espaciales, temporales y lingüísticas. Debido a su papel en la memoria de trabajo, las cortezas prefrontales son fundamentales para altos niveles de conciencia extendida, pero no desempeñan ningún papel en el proto-self.
6. El cerebelo.

### 1.3. Los mecanismos básicos de la conciencia central

A medida que el cerebro forma imágenes de un objeto y del organismo, y a medida que las imágenes del objeto *afectan* al estado del organismo, otro nivel más de la estructura cerebral crea un relato no verbal de los acontecimientos que tienen lugar en las diversas regiones cerebrales activadas como consecuencia de la interacción objeto-organismo. El mapeo del organismo y el objeto se produce en mapas neuronales de primer orden que representan el proto-self y el objeto, respectivamente. Por otro lado, el relato de la *relación causal* entre objeto y organismo se produce en mapas neuronales de segundo orden. Ejemplos de estructuras de segundo orden son las cortezas cinguladas, el tálamo y los colículos superiores. La posterior mejora de la imagen se consigue a través de la modulación de los núcleos basales del cerebro anterior y del tronco encefálico, así como de la modulación talamocortical.

Así pues, la hipótesis pivota sobre la relación entre el estado cambiante del organismo y los mapas sensoriomotores de un objeto dado que provoca esos cambios. A medida que las imágenes del objeto *afectan* al estado del organismo, otro nivel de estructuras cerebrales crea un relato no verbal de los acontecimientos que tienen lugar como consecuencia de la interacción objeto-organismo.

En conclusión, la propuesta específica que la esencia de la conciencia es una imagen continuamente generada del acto de conocer en relación con las imágenes mentales del objeto a conocer. La imagen del conocimiento va acompañada de una ampliación de las imágenes del objeto. Y dado que la imagen del conocimiento se origina en estructuras neuronales fundamentalmente asociadas con la representación de estados corporales, la imagen del conocimiento es una sensación.

En su funcionamiento normal y óptimo, la conciencia central es el proceso de lograr un patrón imaginario que lo abarque todo y que reúna el patrón para el

objeto, el patrón para el organismo y el patrón para la relación entre ambos. El surgimiento de cada uno de esos patrones y su conjunción en el tiempo depende de las contribuciones de sitios cerebrales individuales que trabajan en estrecha cooperación, y la comprensión de los mecanismos de la conciencia depende de la identificación de esas contribuciones individuales. Pero el estudio de esas contribuciones debe considerarse desde la perspectiva de una importante matización relativa a la relación entre regiones y funciones cerebrales: las funciones que aquí se hipotetizan *no* se localizan en una región o conjunto de regiones cerebrales, sino que son, más bien, producto de la interacción de señales neuronales y químicas entre un conjunto de regiones.

Más allá de los mecanismos responsables la conciencia básica, existen mecanismos responsables de la conciencia ampliada, cuyo protagonista es el yo autobiográfico. La conciencia ampliada se basa en la conciencia central, requiere memoria y se ve reforzada por el lenguaje. La discusión de estos mecanismos queda fuera del alcance de este artículo (pero véase Damasio, 1999).

El papel de las estructuras del tronco encefálico en la generación de la conciencia es, por tanto, crítico. Este artículo está dedicado a una revisión de algunas de las pruebas relevantes relativas a la neuroanatomía funcional del tronco encefálico, cuya comprensión es indispensable para la explicación anterior de la conciencia.

## 2. El tronco encefálico y formación reticular

La materia gris del tronco encefálico está organizada en *núcleos*. Un núcleo del tronco encefálico es un conjunto tridimensional de neuronas que suele estar alineado en paralelo al eje longitudinal del tronco encefálico. Cada núcleo tiene una citoarquitectura idiosincrásica y tiende a tener una identidad neuroquímica predominante que ayuda a distinguirlo de otros núcleos; cada núcleo tiene una ubicación única dentro del tronco encefálico: cada núcleo tiene conexiones con un conjunto distinto de otras estructuras neurales; y cada núcleo tiende tener una función predominante. Los núcleos de los nervios craneales pueden identificarse en función de estos criterios y son ejemplos destacados de núcleos del tronco encefálico. Por ejemplo, cada núcleo del nervio craneal puede distinguirse de otros núcleos del tronco encefálico por el hecho de que recibe aferentes primarias de un nervio craneal específico o envía eferentes primarias a dicho nervio.

El hecho de que el tronco encefálico tiene una organización nuclear se estableció hace más de un siglo (por ejemplo, Kölliker, 1854; Ramón y Cajal, 1894; Jacobsohn, 1909). Sin embargo, debido a la falta de técnicas como marcadores inmunohistoquímicos, agentes de rastreo y sondas neurofisiológicas novedosas, muchos núcleos del tronco encefálico se definieron sobre la base de características citoarquitectónicas, conexiones anatómicas reveladas sólo por el método de degeneración terminal o mera apariencia. Por ejemplo, la sustancia negra se denominó así por el aspecto pigmentado de sus células, y la sustancia gris periacueductal se llamó así porque ocupa la región que rodea el acueducto cerebral. Del mismo modo, la región central del tronco encefálico se etiquetó como formación reticular porque las neuronas de esa región estaban rodeadas de fibras entrelazadas, lo que daba a la región el aspecto de un "retículo", es decir, una telaraña. Esta región ocupa la mayor parte de la parte central y dorsal del tronco encefálico y se extiende desde

la parte inferior de la médula hasta el nivel de la parte superior del mesencéfalo (Fig. 1A) (Olszewski & Baxter, 1982; Paxinos & Huang, 1995). Es anatómicamente continua con las regiones centrales de la médula espinal y se extiende rostralmente hasta el tálamo (por ejemplo, Martin, 1996). En resumen, el término formación reticular se asignó a una región del tronco encefálico cuando aún no se apreciaba la heterogeneidad nuclear de esta región debido a los limitados métodos de la época.

El término formación reticular se afianzó en el vocabulario neurocientífico en gran medida por los estudios clásicos que sugerían su implicación en la conciencia. Ya en el siglo XIX había pruebas de que las lesiones en el núcleo del tronco encefálico alteraban la conciencia (por ejemplo von Economo, 1917), y en una serie de experimentos clásicos realizados a finales de la década de 1940, la estimulación eléctrica de la formación reticular en mamíferos no humanos ligeramente anestesiados se asoció a una desincronización del electroencefalograma (EEG) que caracteriza a los estados de vigilia y atención (Moruzzi & Magoun, 1949; Lindsley, Schreiner, Knowles, Magoun y Magoun, 1950; French y Magoun, 1952; Magoun, 1952a; Magoun, French y Von Amerongen, 1952b; French, Verzeano y Magoun, 1953). Para entonces se sabía que la formación reticular se proyecta a los núcleos intralaminares del tálamo, que son el origen de las llamadas proyecciones talamocorticales difusas, ya que no están conectadas topográficamente con regiones sensoriales o motoras específicas (Morison y Dempsey, 1942). En consecuencia, se propuso que la formación reticular del tronco encefálico es el origen del sistema activador reticular ascendente que

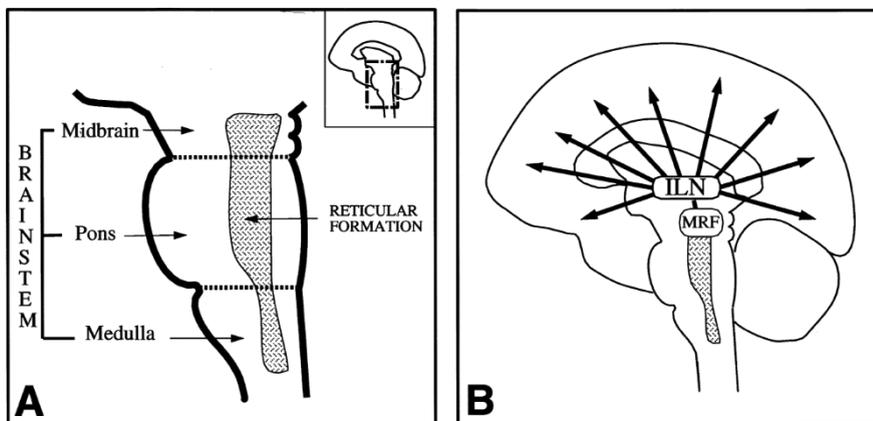


Fig. 1. La formación reticular del tronco encefálico y la vista convencional del sistema activador reticular ascendente. (A) El tronco encefálico está situado entre la médula espinal y el diencefalo. Abarca la médula oblonga, el puente de Varolio y el mesencéfalo. Estudios histológicos anteriores indicaron que la parte central y dorsal del tronco encefálico que se extiende desde la parte inferior de la médula hasta el nivel de la parte superior del mesencéfalo tenía aspecto de "retículo". Por lo tanto, esta región se denominó formación reticular. (B) Según la visión convencional, la formación reticular mesencefálica (MRF) es el origen del sistema activador reticular ascendente que opera a través de los núcleos intralaminares del tálamo (ILN) y activa amplias regiones de la corteza. Como se describe en el texto, esta visión es incompleta por varias razones.

operaría a través de los núcleos intralaminares del tálamo y activaría amplias regiones del córtex. La Fig. 1B ilustra la vista convencional de la formación reticular del tronco encefálico y el sistema activador reticular ascendente. Estudios neuropatológicos posteriores sugirieron que las áreas del tronco encefálico cuyas lesiones causan coma o estado vegetativo persistente en humanos se encuentran en las regiones central y dorsal del tronco encefálico que se extienden desde aproximadamente el nivel del mesencéfalo hasta el nivel del mesencéfalo superior, una parte considerable de la región general en la que se encuentra la formación reticular (Loeb y Stirling Meyer, 1965; Plum y Posner, 1980).

Desde entonces, la visión convencional de la formación reticular se ha modificado basándose en varias líneas de evidencia. En primer lugar, se sabe que la formación reticular no es una malla homogénea de neuronas, sino un conjunto de núcleos anatómica y funcionalmente diferentes (Fig. 2). Por lo tanto, cada componente de la formación reticular puede desempeñar un papel distinto en la modulación de la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral. Cabe señalar que ya en la década de 1950, Olszewski (1954) y Brodal (1959) sugirieron que el término formación reticular no se refiere a una única unidad anatómica y puede inducir a error. Blessing (1997a,b) ha sugerido incluso que debería evitarse el término. En segundo lugar, se sabe que el conjunto heterogéneo de núcleos puede modular la actividad de la corteza cerebral a través de vías distintas de los núcleos intralaminares del tálamo. Algunos núcleos pueden influir en todo el córtex estableciendo conexiones con los núcleos basales del cerebro anterior, de los que proceden proyecciones corticales bilaterales y generalizadas. Otras proyecciones eluden tanto el tálamo como el cerebro anterior basal y alcanzan grandes extensiones de ambas hemisferas cerebrales directamente, induciendo así un efecto modulador. Además, algunos núcleos pueden modular la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral modificando la actividad del núcleo reticular del tálamo. Jones (1998) ha sugerido que las neuronas talámicas de proyección difusa no se limitan a los núcleos intralaminares y están presentes en todo el tálamo. Groenewegen y Berendse (1994) han sugerido que cada región específica de los núcleos intralaminares y de la línea media del tálamo proyecta a partes específicas de la corteza cerebral y del cuerpo estriado, y por lo tanto, el término proyecciones talámicas difusas puede ser engañoso. En tercer lugar, con el advenimiento de las técnicas histoquímicas, se ha sabido que diferentes canales ascendentes de la formación reticular utilizan diferentes neurotransmisores, modulando así la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral a través de diferentes mecanismos. Finalmente, nuevas evidencias sugieren que la modulación de la corteza por la formación reticular del tronco cerebral es más compleja que la simple desincronización de su ritmo electrofisiológico y conduce, en efecto, a patrones locales de sincronización incrustados en la desincronización global (Munk, Roelfsema, König, Engel, & Singer, 1996; Herculano-Houzel, Munk, Neuenschwander, & Singer, 1999). Llinas (Llinas & Pare´, 1991; Llinas, Ribary, Contreras, & Pedroarena, 1998) y colegas han encontrado que las proyecciones no específicas del tálamo son importantes para generar una resonancia talamocortical que sugieren es un sustrato necesario para la conciencia.

En resumen, aunque la contribución precisa de cada núcleo reticular y ascendente aún no está clara, se ha puesto de manifiesto que varios núcleos y varias vías pueden estar implicados en la modulación de la actividad electrofisiológica del

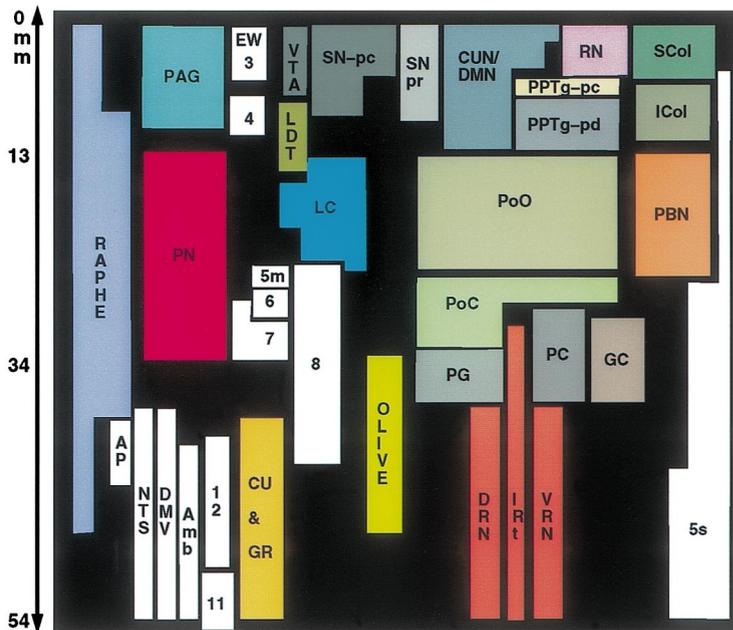


Fig. 2. La heterogénea colección de núcleos del tronco encefálico. La materia gris del tronco encefálico, incluida la región tradicionalmente conocida como formación reticular, está organizada en núcleos. Hay dos conjuntos de núcleos, uno a cada lado del tronco encefálico. Aquí sólo se muestra el conjunto de núcleos de un lado del tronco encefálico. Un núcleo es un conjunto tridimensional de neuronas que suele estar alineado en paralelo al eje longitudinal del tronco encefálico. Como ilustra esta figura, cada núcleo tiene su propia posición idiosincrásica dentro del tronco encefálico. Algunos se extienden por todo el tronco encefálico (como el núcleo del trigémino, 5s), mientras que otros (como el área postrema, AP) ocupan una pequeña región y se extienden sólo unos milímetros o menos. El tamaño y la forma de las columnas, como se muestra aquí, reflejan el área relativa del tronco encefálico ocupada por el núcleo. Abreviaturas: 3: oculomotor; 4: troclear; 5m: trigémino motor; 5s: trigémino sensitivo; 6: abducens; 7: facial; 8: vestibulooclear; 12: hypoglossus; Amb: ambiguus; AP: area postrema; CU y GR: cuneiforme y grácil; CUN/ DMN: cuneiforme y mesencefálico profundo; DMV: núcleo motor dorsal del vago; DRN: complejo reticular medular dorsal, incluida la región del subnúcleo reticular dorsal; EW: Edinger-Westphal; GC: gigantocellularis; ICol: colículo inferior; IRT: Zona reticular intermedia; LC: locus coeruleus; LDT: laterodorsal tegmental nucleus; NTS: nucleus tractus solitarius; OLIVE: olivary complex; PAG: materia gris periacueductal; PBN: parabrachial nucleus; PC: parvocellular; PG: paragigantocellular; PoC: pontis caudalis; PoO: pontis oralis; PPTg-pc: pedunculo- pontine tegmental nucleus pars compacta; PPTg-pd: pedunculopontine tegmental nucleus pars dissipatus; RN: red nucleus; SCol: superior colliculus; SNpc: substantia nigra pars compacta, SN-pr: substantia nigra pars reticulata; y VRN: ventral reticular complex.

corteza cerebral. En los párrafos que siguen, ofrecemos un esbozo de la heterogeneidad anatómica de la formación reticular y de la multiplicidad de canales a través de los cuales la formación reticular influye en la actividad de la corteza cerebral. Sólo trataremos aquellos componentes que, hasta donde sabemos, son anatómicamente capaces de modular la actividad global de la corteza cerebral o de los que se sabe que lo hacen desde el punto de vista funcional. Como se observará, la mayoría de estos componentes se encuentran en el tronco encefálico superior, y sólo se mencionan algunos componentes del tronco encefálico inferior, sobre

en base a pruebas que sugieren que también pueden influir en la actividad de la corteza cerebral, ya sea directamente o a través de los núcleos superiores del tronco encefálico. Basándonos en sus características histoquímicas, propiedades funcionales y conexiones anatómicas, agrupamos estos componentes en cuatro familias de núcleos:

1. Los *núcleos reticulares clásicos* que incluyen el núcleo cuneiforme, el núcleo mesencefálico profundo, la porción no colinérgica del núcleo tegmental pedúnculo-pontino y el núcleo pontis oralis. Estos núcleos están situados en el núcleo del tronco encefálico en una región relativamente pobre en células pero entrelazada, lo que sugirió por primera vez el término formación reticular. Envían proyecciones ascendentes presumiblemente glutamatérgicas a los ganglios basales y a los núcleos talámicos intralaminares que, a su vez, se proyectan a diversas regiones corticales (Brodal, 1959; Jones y Leavitt, 1974; Edwards y de Olmos, 1976; Jackson y Crossman, 1983; Kaufman y Rosenquist, 1985; Steriade, Pare, Parent y Smith, 1988; Lavoie y Parent, 1994; Groenewegen y Berendse, 1994; Newman y Ginsberg, 1994). El núcleo mesencefálico profundo y, en menor , el núcleo pontis oralis se proyectan al cerebro anterior basal, del que surgen amplias proyecciones colinérgicas dirigidas a la corteza cerebral (Jones y Yang, 1985).

Los núcleos reticulares clásicos antes mencionados están situados en la parte superior del tronco encefálico. Sin embargo, algunas estructuras de la parte inferior del tronco encefálico, muy por debajo del mesencéfalo y la parte superior de la protuberancia, también pueden tener los medios anatómicos para modular la corteza cerebral directa o indirectamente. Varios estudios de rastreo anatómico sugieren que también hay neuronas que se proyectan a los núcleos intralaminares del tálamo desde los núcleos reticulares clásicos situados en la parte inferior de la protuberancia y la médula, como el pontis caudalis, el paragigantocellularis, el parvocellularis y el subnucleus reticular dorsalis (Bernard, Villanueva, Carroué , & Le Bars, 1990b; Royce, Bromley y Gracco, 1991; Newman y Ginsberg, 1994; Villanueva, Desbois, Le Bars y Bernard (1998). Sin embargo, hay que señalar que, como han descubierto Royce (1991) y sus colegas, los aferentes del tronco encefálico a los núcleos intralaminares son más numerosos en la parte superior del tronco encefálico y disminuyen gradualmente a niveles sucesivamente caudales a través del puente de Varolio y la médula. Por último, existen pruebas que sugieren que los núcleos reticulares clásicos de la parte inferior del tronco encefálico también pueden modular la actividad de los núcleos de la parte superior del tronco encefálico y, por lo tanto, afectar a la corteza cerebral de forma indirecta. Uno de estos núcleos es el paragigantocelular, que proporciona aferentes excitatorios al locus coeruleus noradrenérgico (Aston-Jones, Ennis, Pieribone, Nickell y Shipley, 1986; Van Bockstaele y Aston-Jones, 1992, 1995).

2. Los *núcleos monoaminérgicos* del tronco encefálico que abarcan núcleos noradrenérgicos, serotoninérgicos y dopaminérgicos (Moore, 1980). Existen proyecciones noradrenérgicas y serotoninérgicas directas desde el locus coeruleus y complejo rostral del rafe, respectivamente, a la mayor parte del manto cortical (Moore y Bloom, 1979). Las proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia negra y el

El área tegmental ventral se proyecta ampliamente hacia el putamen, el núcleo caudado, el núcleo accumbens y el tálamo (van Domburg y Ten Donkelaar, 1991). También hay proyecciones dopaminérgicas directas desde el tronco encefálico a muchas áreas corticales, con predominio hacia la corteza prefrontal, cingulada e insular (Porrino y Goldman-Rakic, 1982). Además, existen proyecciones desde los núcleos dopaminérgicos, noradrenérgicos y probablemente serotoninérgicos del tronco encefálico al cerebro anterior basal, donde, como se ha señalado, se originan amplias proyecciones corticales (Smiley, Subramanian y Mesulam, 1999). Está bien documentada la participación fisiológica de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en la modulación de la actividad global de la corteza y en el aumento de la atención y la respuesta conductual a los estímulos ambientales (Clark, Geffen y Geffen, 1987; Jacobs, 1998). Geffen, 1987; Jacobs, Wilkinson y Fornal, 1990; Azmitia y Whitaker-Azmitia, 1991; Aston-Jones, Chiang y Alexinsky, 1991; Berridge, Arnsten y Foote, 1993; Geyer, 1996; Bloom, 1997; Cahill y McGaugh, 1998; Rico y Cavada, 1998). El papel de los núcleos dopaminérgicos en los mismos procesos es menos conocido, aunque su papel central en el control motor y los mecanismos de recompensa subyacentes a la motivación está ampliamente aceptado (Dunnett y Robbins, 1992; Brown y Gershon, 1993; Schultz, Dayan y Montague, 1997; Schultz, 1998). Los núcleos monoaminérgicos mencionados se encuentran en la formación reticular superior. Se sabe que los núcleos monoaminérgicos de la formación reticular inferior del tronco encefálico, como los núcleos del complejo del rafe caudal, tienen proyecciones descendentes en lugar de ascendentes (Moore, 1980).

3. *Los núcleos colinérgicos* que incluyen el núcleo tegmental laterodorsal y la porción colinérgica del núcleo tegmental pedunculo pontino (Mesulam, Geula, Bothwell y Hersh, 1989). Estos núcleos colinérgicos también están situados en la parte superior del tronco encefálico. Se proyectan a varios núcleos talámicos, incluido el núcleo reticular del tálamo (Pare, Smith, Parent y Steriade, 1988; Steriade, McCormick y Sejnowski, 1993), y a regiones basales del cerebro anterior como la sustancia innominada (Muller, Lewandowski y Singer, 1993). El núcleo reticular del tálamo se proyecta a otros núcleos talámicos (Scheibel y Scheibel, 1966) e inhibe su actividad (Steriade y Deschenes, 1984; Barth y MacDonald, 1996), funcionando así como marcapasos de las oscilaciones talámicas del huso que caracterizan el sueño profundo (Steriade y Deschenes, 1984; Steriade, McCormick y Sejnowski, 1993). La actividad del sistema colinérgico del tronco cerebral bloquea la generación de estos husos e inicia así el estado de vigilia (Steriade, 1993).

4. *Los núcleos autónomos*, que incluyen en el tronco encefálico superior el núcleo parabraquial (PBN) y la sustancia gris periacueductal (PAG). El PBN y la PAG son conocidos por su implicación en el control de las funciones viscerales, y hay pruebas que sugieren que también participan en la modulación de la actividad global de la corteza cerebral. Por ejemplo, tanto el PAG (Jones & Yang, 1985; Kaufman & Rosenquist, 1985; Pare et al., 1988) como la corteza lateral interna

de la PBN (Bester, Bourgeois, Villanueva, Besson y Bernard, 1999) se proyectan a los núcleos talámicos intralaminares. Además, existen proyecciones desde el PBN (Fulwiler y Saper, 1984; Alden, Besson y Bernard, 1994) y el PAG (Mantyh, 1983; Beitz, 1990; Parent y Steriade, 1981) al cerebro anterior basal y a otros núcleos del tronco encefálico, como los núcleos reticulares clásicos implicados en la activación de la corteza cerebral. Así pues, el PBN y el PAG disponen de los medios anatómicos para modular la actividad de la corteza cerebral, bien a través del tálamo o del cerebro anterior basal, bien a través de los núcleos reticulares clásicos o de los núcleos monoaminérgicos y colinérgicos. Curiosamente, en un estudio reciente de Munk (1996) y sus colegas, se observó que la estimulación del PBN inducía cambios máximos en la actividad electrofisiológica del córtex.

En una serie de estudios realizados por Moruzzi (Moruzzi, Magni, Rossi y Zanchetti, 1959; Moruzzi, 1963) y otros (Batini, Moruzzi, Palestini, Rossi y Zanchetti, 1959) se descubrió que otro componente del sistema autónomo del tronco encefálico, el *nucleus tractus solitarius* (NTS) de la médula, puede modular fuertemente la actividad global de la corteza cerebral. En estos experimentos, se obtuvieron estados sincronizados y desincronizados del EEG en función de la frecuencia y la potencia de la estimulación eléctrica en el NTS. Recientemente, la estimulación del nervio vago, que es la principal fuente de aferentes al NTS, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la epilepsia al modificar la actividad electrofisiológica patológicamente sincronizada de la corteza (Schachter y Saper, 1998).

En conjunto, la discusión anterior indica que, en primer lugar, los principales núcleos implicados en la modulación de la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral se encuentran en la protuberancia superior y en el mesencéfalo, pero esto no excluye la posible implicación de algunas estructuras inferiores del tronco encefálico. En segundo lugar, indica que no es probable que la activación cortical dependa de un único núcleo del tronco encefálico o de una única familia de núcleos, sino más bien de una red formada por varias familias de núcleos (Fig. 3). En consecuencia, varios estudios han confirmado que las lesiones bilaterales únicas en algunos de los núcleos del tronco encefálico mencionados anteriormente no son suficientes para provocar el coma (Jones et al., 1973; Kitsikis & Steriade, 1981; Webster & Jones, 1988; Lai, Shalita, Hajnik, Wu, Kuo, Chia, & Siegel, 1999). En tercer lugar, también indica que la noción de formación reticular "mesencefálica" como única plataforma para modular la actividad global de la corteza cerebral es incorrecta porque muchos de los núcleos relevantes están situados en la protuberancia y no en el mesencéfalo (Fig. 2). El descubrimiento de Bremer (1935) de que la transección del tronco encefálico de los gatos en la unión pontomesencefálica, a la que denominó preparación de *cerveau isole'* conducía a una sincronización irreversible del EEG concuerda con este punto de vista. En un estudio reciente, se demostró que una lesión específica de células en el núcleo del mesencéfalo -que no afectó a las vías ascendentes originadas por debajo del mesencéfalo ni a las conexiones locales dentro del mesencéfalo- no provocó alteraciones en el patrón del EEG (Denoyer, Sallanon, Kitahama y Jouvett, 1991).

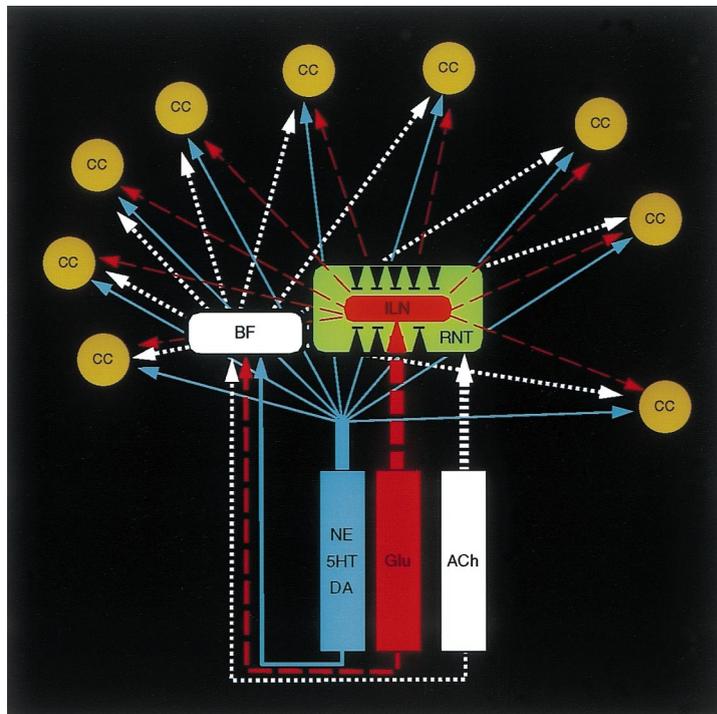


Fig. 3. Vista moderna del sistema activador reticular ascendente. Existen pruebas de que la activación de la corteza cerebral (CC) por el tronco encefálico está mediada por varios canales, cada uno de los cuales se origina en un conjunto diferente de núcleos. Cada conjunto se distingue en función del neurotransmisor de los núcleos que lo componen o de las estructuras neurales a las que se dirigen. Algunos núcleos envían proyecciones glutamatérgicas (Glu, líneas rojas discontinuas) a los núcleos intralaminares del tálamo (ILN) o al cerebro anterior basal (BF), desde donde se originan amplias proyecciones a la corteza cerebral. Otros núcleos sirven como fuente de proyecciones colinérgicas (ACh, líneas blancas punteadas) al BF o al núcleo reticular del tálamo (RNT). El RNT inhibe (flechas negras) la actividad de los demás núcleos talámicos. También hay proyecciones monoaminérgicas directas (líneas azules continuas) desde núcleos noradrenérgicos (NE), serotoninérgicos (5HT) y dopaminérgicos (DA) al BF o a la corteza cerebral.

### 3. Contexto funcional del sistema activador reticular ascendente

En la introducción de este artículo, señalamos que es importante comprender el contexto en el que opera el sistema activador reticular ascendente, una cuestión que incluye, entre otras, la consideración de por qué el sistema se localiza en el tronco encefálico y de qué influencias funcionales impulsan su funcionamiento. Una posible respuesta a estas preguntas puede deducirse en parte del patrón de conexiones aferentes de los núcleos del tronco encefálico mencionados anteriormente. Estas aferentes se agrupan en función del origen de las señales que transportan (Fig. 4).

1. Una de las principales fuentes de aferentes se origina en (a) la lámina I del asta dorsal superficial de la médula espinal situada de forma continua a lo largo de

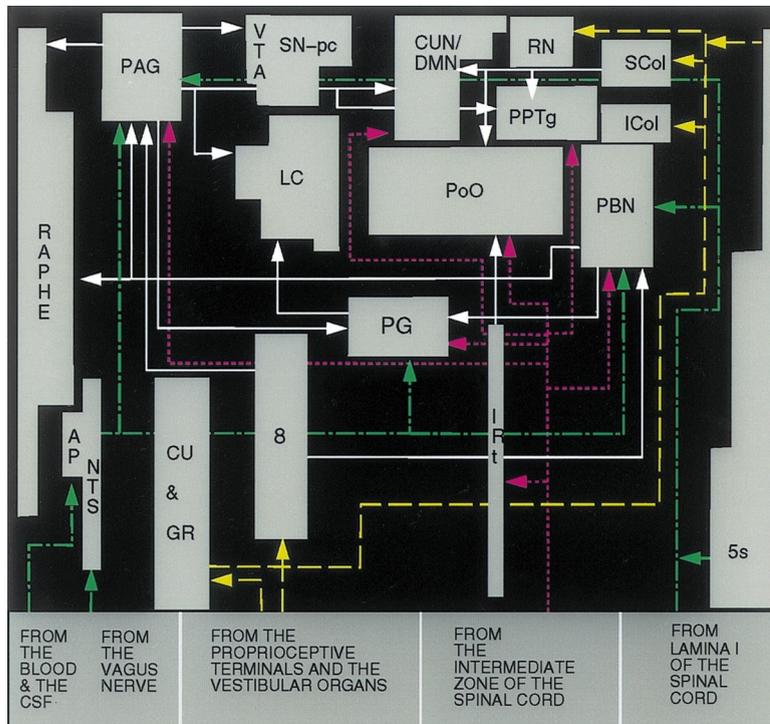


Fig. 4. Aferentes a los núcleos reticulares del tronco encefálico. Los núcleos reticulares del tronco encefálico reciben aferentes de diversas fuentes. El estado del organismo se representa en sus múltiples dimensiones a través de aferentes entrantes, cada uno de los cuales señala el estado actual del medio interno y de las vísceras, incluidos los aferentes del complejo vagal y los aferentes introceptivos de la lámina I de la médula espinal (líneas verdes discontinuas y punteadas). Las zonas más profundas de la médula espinal transmiten señales sobre los cambios en curso en el estado del organismo cuando interactúa con un objeto (líneas de puntos moradas). Las líneas blancas continuas representan las locales dentro de los núcleos del tronco encefálico. Para las abreviaturas, véase la Fig. 2.

la extensión vertical de la médula, a nivel de todos sus segmentos, y (b) el subnúcleo trigémino espinal caudal de la médula, que es la prolongación rostral del asta dorsal superficial. Tanto el asta dorsal superficial como el subnúcleo trigémino espinal caudal reciben aferentes primarios a través de fibras C no mielinizadas y fibras  $A\delta$  ligeramente mielinizadas que transmiten señales relacionadas con el dolor y la temperatura. Las fibras C y  $A\delta$ , filogenéticamente antiguas, tienen terminaciones libres, a diferencia de otras fibras sensoriales que tienen receptores sensoriales especializados (Cervero & Iggo, 1980; Brown, 1982; Willis & Coggeshall, 1991: pp. 13-45).

Entre los núcleos del tronco encefálico que reciben la mayoría de estas entradas relacionadas con las fibras C y  $A\delta$  se encuentran el PBN y el PAG (Wiberg y Blomqvist, 1984; Bernard y Besson, 1990a; Blomqvist y Berkley, 1992; Barnett et al., 1995; Craig,

1995; Willis y Westlund, 1997). De hecho, se estima que la lámina I se proyecta tres veces más densamente hacia el GAP que hacia el tálamo (Mouton y Holstege, 1998). Los núcleos noradrenérgicos, como el locus coeruleus, y los núcleos reticulares clásicos, como el núcleo cuneiforme, son ejemplos de otros núcleos que reciben este tipo de aferentes espinales (Wiberg y Blomqvist, 1984; Blomqvist y Berkley, 1992; Barnett et al., 1995; Craig, 1995; Willis y Westlund, 1997). Las proyecciones del asta dorsal superficial de la médula espinal y del subnúcleo trigémino espinal caudal proporcionan los medios anatómicos para transmitir al tronco encefálico superior información sobre estímulos potencialmente dañinos. Además de su papel en la detección de estímulos nocivos, pruebas recientes sugieren que las fibras C también están implicadas en la detección de cambios en el pH, pCO<sub>2</sub>, pO<sub>2</sub>, concentración de glucosa, osmolaridad y en la señalización de la presencia de agentes inflamatorios (Moskowitz, 1991; MacIver y Tanelian, 1992; Burnstock y Wood, 1996; véase Craig, 1997, para más referencias). Así pues, estas fibras transportan señales relacionadas con el estado interno del organismo. Contrariamente a la opinión tradicional, no todas las fibras C son silenciosas en ausencia de estímulos nocivos (por ejemplo, Schaible y Schmidt, 1983). Además, sólo una parte de las células del asta dorsal superficial de la médula espinal son específicas de los estímulos nocivos (Zhang, Han y Craig, 1993; Han, Zhang y Craig, 1998). Otros estudios han confirmado que existen fibras C nociceptivas y no nociceptivas (por ejemplo, Vallbo et al., 1993; o véase Lawson, 1996, para más referencias). Como ha sugerido Craig, las vías ascendentes desde la lámina I y el subnúcleo trigémino espinal caudal deberían considerarse *introceptivas* y no sólo nociceptivas (Craig, 1996, 1997).

Curiosamente, el PAG y el PBN son también puntos finales importantes para las proyecciones del NTS y el área postrema (Beckstead, Morse y Norgren, 1980; Mantyh, 1982; Fulwiler y Saper, 1984; Herbert, Moga y Saper, 1990; Ito y Seki, 1998). Como se ha mencionado, el NTS recibe aferentes a través de nervios craneales como el vago, que transportan señales relativas al estado visceral. Mientras que el NTS construye un mapa neural de las vísceras, el área postrema, que es uno de los órganos periventriculares que carece de barrera hematoencefálica y está situado en las proximidades del NTS, recibe señales relativas al perfil químico del organismo (Ito y Seki, 1998).

2. El tronco encefálico también recibe importantes proyecciones de la zona intermedia de la médula espinal. Muchas neuronas de esta parte de la médula espinal, como las llamadas neuronas de "amplio rango dinámico", reciben información convergente de varias láminas sensoriales y, por lo tanto, funcionan como una reserva integradora de varias submodalidades somato-sensoriales (Willis y Coggeshall, 1991). Algunas neuronas de la zona intermedia también pueden actuar como interneuronas, acoplando neuronas sensoriales y motoras. La zona intermedia es uno de los principales receptores de las proyecciones descendentes de las regiones motoras del tronco encefálico, el cerebelo y la corteza cerebral. Por lo tanto, las proyecciones de la zona intermedia al tronco encefálico son idóneas para señalar la presencia de interacciones entre un objeto y el cerebro.

organismo sin señalar el tipo de información específica sobre el objeto. Curiosamente, los núcleos que reciben la mayoría de las proyecciones de la zona intermedia son muchos núcleos reticulares clásicos, como el subnúcleo reticularis dorsalis (Villanueva, Cliffer, Sorkin, Le y Willis, 1990), el núcleo paragigantocellularis, los núcleos pontis caudalis y oralis (Willis y Westlund, 1997), que en conjunto constituyen, en términos anatómicos, la extensión rostral de la zona intermedia.

3. El tronco encefálico también recibe señales del sistema vestibular. Los núcleos vestibulares están situados a nivel de la médula superior y la protuberancia inferior, y reciben sus aferentes de los órganos vestibulares del oído interno que participan en la detección de cambios en la posición y el movimiento de la cabeza en el espacio. Existen importantes proyecciones desde los núcleos vestibulares a otros núcleos del tronco encefálico, como el PBN en el tronco encefálico superior (Balaban, 1996; Balaban y Porter, 1998). Estas proyecciones intervienen en la mediación de los ajustes de las funciones cardiovasculares, respiratorias y gastroentéricas necesarios cuando se modifica la posición del cuerpo en el espacio.

4. El estado de la estructura musculoesquelética también está representado en el tronco encefálico. Los aferentes propioceptivos de músculos y tendones ascienden en la columna dorsal de la médula espinal junto con los aferentes que transmiten señales de receptores cutáneos primarios o algunos nociceptores viscerales (Willis & Coggeshall, 1991: pp. 265-295; Willis & Westlund, 1997). Terminan en los núcleos grácil y cuneado de la médula (conocidos como núcleos de la columna dorsal). Hay pruebas de que diferentes modalidades de aferentes terminan en grupos distintos de neuronas dentro de estos núcleos. Los estudios anatómicos y fisiológicos indican que algunos grupos de neuronas reciben entradas ascendentes casi exclusivamente a través de fibras aferentes primarias de origen cutáneo, mientras que otras regiones dentro de estos núcleos reciben aferentes musculares primarias y aferentes no primarias de estructuras profundas o receptores cutáneos con grandes campos receptivos (véase Willis y Coggeshall, 1991: pp. 265-306). A su vez, existen distintas proyecciones desde los núcleos de la columna dorsal a regiones rostrales como el mesencéfalo, el tálamo, la zona incerta y el cerebelo (Berkley, Budell, Blomqvist y Bull, 1986). Curiosamente, las regiones que reciben aferentes cutáneas primarias se proyectan, en orden somatotópico, a los núcleos talámicos de relevo, mientras que el tronco encefálico superior recibe proyecciones de neuronas que reciben aferentes no primarias o musculares (Berkley et al., 1986; Wiberg, Westman y Blomqvist, 1987). En el mesencéfalo, el tectum se encuentra entre los receptores de estas proyecciones (Berkley & Hand, 1978; Berkley et al., 1986; Wiberg & Blomqvist, 1984; Wiberg et al., 1987). A su vez, el tectum se proyecta a los núcleos del puente de Varolio y del mesencéfalo (Shammah-Lagnado, Negrao, Silva y Ricardo, 1987; Cornwall, Cooper y Phillipson, 1990). Otro canal relacionado con la motricidad hacia el tronco encefálico superior es a través del cerebelo (Brodal, 1959; Boivie, 1988; Rathelot & Padel, 1997). Algunos otros núcleos del tronco encefálico, como el

núcleo reticular lateral, también reciben proyecciones relacionadas con el motor directamente desde la médula espinal (Brodal, 1959).

La imagen estamos dibujando de un contexto para funcionamiento de los núcleos del tronco encefálico se completa con la evidencia de que los núcleos del tronco encefálico reciben importantes aferentes de estructuras cerebrales rostrales. Por ejemplo, los núcleos reticulares clásicos reciben importantes aferentes de la zona incerta, el hipotálamo y los núcleos talámicos mediales (Parent y Steriade, 1981; Steriade, Parent, Ropert y Kitsikis, 1982; Shammah-Lagnado y otros, 1987; Cornwall y otros, 1990). También se sabe que estas estructuras rostrales y la amígdala extendida, el giro cingulado, la ínsula y el córtex prefrontal se proyectan al GAP y al PBN (Hardy y Leichnetz, 1981a,b; Holstege, Meiners y Tan, 1985; Moga, Herbert, Hurley, Yasui, Gray y Saper, 1990; Beitz, 1990; Buchanan, Thompson, Maxwell y Well, 1994; An, Bandler, Ongur y Price, 1998; Moga et al., 1990). En un estudio reciente, R.J. Morecraft ha trazado proyecciones directas desde el córtex cingulado hasta el locus coeruleus (comunicación personal).

En conclusión, el estado del organismo es retratado continuamente en sus múltiples dimensiones por aferentes que llegan a varios núcleos del tronco encefálico. Estos diversos aferentes transmiten señales relacionadas con el estado actual del medio interno, las vísceras, el sistema vestibular y la estructura musculoesquelética. También hay aferentes que transmiten señales que describen los cambios en curso en el estado del organismo cuando interactúa con un objeto. No cabe duda de que la función fundamental de estos núcleos del tronco encefálico es la regulación del estado del organismo basada en la representación de su estado actual a lo largo de varias dimensiones. Sin embargo, es razonable sugerir que existen otras funciones estrechamente relacionadas, a saber: (a) la modulación del estado electrofisiológico de la corteza cerebral, influida por el estado actual del organismo, con el objetivo de apoyar los procesos mentales y los comportamientos conducentes a una mayor regulación homeostática; y (b) la generación de una representación compuesta de los estados del organismo a disposición de las estructuras cerebrales rostrales.

En efecto, ya existen pruebas de que los núcleos de la formación reticular del tronco encefálico están implicados en funciones distintas de la modulación de la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral. Por ejemplo, el sistema serotoninérgico está implicado en la modulación de las actividades autonómicas, la regulación del hambre y el peso corporal, las funciones neuroendocrinas, el comportamiento reproductivo, la agresividad y el suicidio (para una revisión exhaustiva, véase Feldman, Meyer y Quenzer, 1997: Capítulo 9, pp. 380-9); el sistema noradrenérgico está implicado en los mecanismos que subyacen a la atención y el aprendizaje (Aston-Jones y Bloom, 1981a, Aston-Jones y Bloom, 1981b; Aston-Jones, Rajkowski, Kubiak, Valentino y Shipley, 1996; Cahill, Meyer y Quenzer, 1997: Capítulo 9, págs. 380-9). Shipley, 1996; Cahill y McGaugh, 1998); el sistema dopaminérgico está implicado en el control motor y en los mecanismos de recompensa que subyacen a la motivación (Dunnett y Robbins, 1992; Brown y Gershon, 1993; Schultz et al., 1997; Schultz, 1998). Además, los núcleos reticulares clásicos, como el núcleo cuneiforme y el núcleo tegmental pedunculopontino, también están implicados en la locomoción (Allen, Inglis y Winn, 1996). El núcleo tegmental pedunculopontino también desempeña un papel importante en los mecanismos que subyacen a la atención y el aprendizaje (Allen et al., 1996), y en la subsunción del efecto gratificante de los opiáceos (Bechara & van der Kooy, 1989). Como ya se ha señalado, el PBN y el PAG son esenciales para el funcionamiento homeostático de las neuronas.

control. El PBN y el PAG tienen amplias conexiones recíprocas con regiones rostrales y caudales implicadas en el control cardiovascular, respiratorio y gastroentérico. Se trata de estructuras apropiadas para integrar señales relacionadas con el propio organismo y coordinar distintas estrategias conductuales innatas para hacer frente a las demandas del entorno. De acuerdo con este punto de vista, se ha demostrado que la estimulación de la columna lateral del GAP produce una estrategia de afrontamiento activa con vocalización, confrontación, hipertensión, taquicardia y agresividad, mientras que la estimulación de las columnas ventrolaterales del GAP, por el contrario, produce una estrategia de afrontamiento pasiva con hiporreactividad, hipotensión, bradicardia, congelación e inmovilidad (Bandler y Shipley, 1994).

Las pruebas de los estudios de imagen funcional también apoyan la noción de que los núcleos superiores del tronco encefálico están implicados en una amplia gama de funciones. Por ejemplo, Maquet y sus colegas (Maquet, Dive, Salmon, Sadzot, Franco, Poirrier, von Frenckell y Franck, 1990; Maquet, Peters, Aerts, Delfiore, Degueldre, Luxen y Franck, 1996) descubrieron que el flujo sanguíneo regional en el tegmento pontino aumentaba durante el sueño con movimientos oculares rápidos y disminuía durante el sueño profundo; Kinomura, Larsson, Gulya's y Roland (1996) descubrieron un aumento significativo del flujo sanguíneo en los núcleos mesencefálicos cuando los sujetos realizaban pruebas que requerían atención; y recientemente, hemos descubierto un aumento significativo del flujo sanguíneo en la parte superior de la protuberancia y el mesencéfalo cuando los sujetos recreaban acontecimientos emocionales pasados (Damasio, Grabowski, Bechara, Damasio, Parvizi, Ponto y Hichwa, 2000).

El notable solapamiento de funciones así revelado podría ser una combinación fortuita de unidades anatómicas, pero nosotros lo vemos más bien como indicativo de una significativa integración anatómica y funcional engendrada por la evolución. De hecho, estas funciones (vigilia, atención básica y emoción) están interrelacionadas y todas tienen como objetivo, de un modo u otro, lograr un equilibrio homeostático. La proximidad de las estructuras que rigen la vigilia y la atención y de las estructuras implicadas en el procesamiento de las emociones reforzaría su interdependencia funcional y anatómica.

La estrecha relación entre los mecanismos subyacentes a la activación cortical y los mecanismos biorreguladores, tal como se esboza aquí, es totalmente compatible con la idea clásica sobre el papel de la formación reticular en la modulación de la actividad electrofisiológica de la corteza cerebral. Pero sitúa esa modulación en el marco de la regulación homeostática del organismo.

#### 4. Conclusiones

Las múltiples dimensiones que describen el estado general actual del organismo se mapean en varios grupos de núcleos del tronco encefálico. Creemos que este mapa exhaustivo y en continuo cambio del estado del organismo crea un contexto funcional para los núcleos del tronco encefálico, cuya actividad puede modular el funcionamiento de las estructuras cerebrales rostrales, es decir, las de la corteza cerebral. Además, el mapa del estado del organismo, junto con el hecho de que dicho estado está cambiando como resultado de una inter-acción con un objeto, puede ser señalado a estructuras situadas rostralmente y ser *reassignado*. Vemos la reasignación del estado cambiante del organismo en relación con un objeto.

objeto causal como base de la experiencia de conocer, el núcleo mismo del proceso de la conciencia y del yo.

El tronco encefálico es el origen de varias vías neuronales ascendentes, cada una de las cuales se origina en distintos conjuntos de núcleos. Estas vías, que llegan a amplias regiones de la corteza cerebral directamente o a través del tálamo y el cerebro anterior basal, afectan a las operaciones de la corteza cerebral, tanto modulando aspectos de su actividad general (y conduciendo a la vigilia y la atención) como transmitiendo a regiones específicas los contenidos con los que puede crearse una sensación subjetiva.

En el marco esbozado al principio de este artículo, la conciencia se basa en estas dos funciones del tronco encefálico: proporcionar un contexto basado en el organismo para la modulación de las estructuras cerebrales rostrales; y transmitir las señales necesarias para representar el "estado cambiado causado" del organismo dentro de las estructuras rostrales.

La intrigante superposición de funciones atribuibles a las diversas familias de núcleos del tronco encefálico -emoción, vigilia y sueño, atención básica y, por supuesto, la propia conciencia- resulta menos intrigante cuando se contempla desde la perspectiva de la homeostasis, la función fisiológica última de todas las operaciones en las que participan estos núcleos.

## Agradecimientos

Financiado en parte por una subvención de la Fundación Mathers.

## Referencias

- Alden, M., Besson, J. M., & Bernard, J. F. (1994). Organizations of the efferent projections from the pontine parabrachial area to the bed nucleus of the stria terminalis and neighboring regions: a PHA-L study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, *341*, 289-314.
- Allen, L., Inglis, W. L., & Winn, P. (1996). ¿Es el núcleo cuneiforme un componente crítico de la región locomotora mesencefálica? *Brain Research Bulletin*, *41* (4), 201-210.
- An, X., Bandler, R., Ongur, D., & Price, J. L. (1998). Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *Journal of Comparative Neurology*, *401* (4), 455-479.
- Aston-Jones, G., & Bloom, F. E. (1981a). Activity of norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats anticipates fluctuations in the sleep-waking cycle. *Journal of Neuroscience*, *1* (8), 876-886.
- Aston-Jones, G., & Bloom, F. E. (1981b). Norepinephrine-containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *Journal of Neuroscience*, *1* (8), 887-900.
- Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V. A., Nickell, W. T., & Shipley, M. T. (1986). The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science*, *234* (4777), 734-737.
- Aston-Jones, G., Chiang, C., & Alexinsky, T. (1991). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Progress in Brain Research*, *88*, 501-520.
- Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, P., Valentino, R. J., & Shipley, M. T. (1996). Papel del locus coeruleus en la activación emocional. *Progress in Brain Research*, *107*, 379-402.
- Azmitia, E. C., & Whitaker-Azmitia, P. M. (1991). Awakening the sleeping giant: anatomy and plasticity of the brain serotonergic system (Despertando al gigante dormido: anatomía y plasticidad del sistema serotoninérgico cerebral). *Journal of Clinical Psychiatry*, *32*, 4-16.
- Balaban, C. D. (1996). Proyecciones del núcleo vestibular al núcleo parabraquial en conejos: implicaciones

- de las influencias vestibulares en el sistema nervioso autónomo. *Investigación cerebral experimental*, 108 (3), 367-381.
- Balaban, C. D., & Porter, J. D. (1998). Neuroanatomic substrates for vestibulo-autonomic interactions. *Journal of Vestibular Research*, 8 (1), 7-16.
- Bandler, R., y Shipley, M. T. (1994). Organización columnar en el gris periacueductal del mesencéfalo de la rata: ¿módulos para la expresión emocional? *Trends in Neurosciences*, 17 (9), 379-389.
- Batini, C., Moruzzi, G., Palestini, M., Rossi, G. F., & Zanchetti, A. (1959). Effects of complete pontine transections on the sleep-wakefulness rhythm: the midpontine pretrigeminal preparation. *Archives Italiennes de Biologie*, 97, 1-12.
- Barnett, E. M., Evans, G. D., Sun, N., Perlman, S., & Cassell, M. D. (1995). Anterograde tracing of trigeminal aferent pathways from the murine tooth pulp to cortex using herpes simplex virus type 1. *Journal of Neuroscience*, 13 (4), 2972-2984.
- Barth, D. S., & MacDonald, K. D. (1996). Thalamic modulation of high-frequency oscillating potentials in auditory cortex. *Nature*, 383, 78-81.
- Bechara, A., y van der Kooy, D. (1989). The tegmental pedunculopontine nucleus: a brain-stem output of the limbic system critical for the conditioned place preferences produced by morphine and amphetamine. *Journal of Neuroscience*, 9 (10), 3400-3409.
- Beckstead, R. M., Morse, J. R., & Norgren, R. (1980). The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brainstem nuclei. *The Journal of Comparative Neurology*, 190, 259-282.
- Beitz, A. J. (1990). El gris central. En G. Paxinos (Ed.), *The human nervous system* (pp. 307-320). New York: Academic Press.
- Berkley, K. J., & Hand, P. J. (1978). Proyecciones eferentes del núcleo grácil en el gato. *Brain Research*, 133 (2), 263-283.
- Berkley, K. J., Budell, R. J., Blomqvist, A., & Bull, M. (1986). Sistemas de salida de los núcleos de la columna dorsal en el gato. *Brain Research*, 396 (3), 199-225.
- Bernard, J. F., & Besson, J. M. (1990a). The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *Journal of Neurophysiology*, 63 (3), 473-490. Bernard, J. F., Villanueva, L., Carroué, J., & Le Bars, D. (1990b). Efferent projections from the subnucleus reticularis dorsalis (SRD): a phaseolus vulgaris leucoagglutinin study in the rat. *Neurociencia Cartas*, 116, 257-262.
- Berridge, C. W., Arnsten, A. F., & Foote, S. L. (1993). Noradrenergic modulation of cognitive function: clinical implications of anatomical, electrophysiological and behavioural studies in animal models. *Psychological Medicine*, 23 (3), 557-564.
- Bester, H., Bourgeois, L., Villanueva, L., Besson, J. M., & Bernard, J. F. (1999). Differential projections to the intralaminar and gustatory thalamus from the parabrachial area: a PHA-L study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 403 (4), 421-449.
- Blessing, W. W. (1997a). Inadequate frameworks for understanding bodily homeostasis. *Trends in Neurosciences*, 20 (6), 235-239.
- Blessing, W. W. (1997b). *The lower brainstem and bodily homeostasis* (1ª ed.). Nueva York: Oxford University Press.
- Blomqvist, A., y Berkley, K. J. (1992). A re-examination of the spino-reticulo-diencephalic pathway in the cat. *Brain Research*, 379 (1), 17-31.
- Bloom, F. E. (1997). ¿Cuál es el papel de los sistemas activadores generales en la función cortical? En P. Rakic, & W. Singer (Eds.), *Neurobiology of neocortex* (pp. 407-421). New York: Wiley.
- Boivie, J. (1988). Proyecciones de los núcleos de la columna dorsal y de la médula espinal al núcleo rojo en el gato. *Behavioural Brain Research*, 28 (1-2), 75-79.
- Bremer, F. (1935). Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil. *Comptes Rendus de la Société Biologie*, 118, 1235-1241.
- Brodal, A. (1959). *La formación reticular del tronco encefálico: aspecto anatómico y correlación funcional*. Edimburgo: The William Ramsay Henderson Trust.
- Brown, A. G. (1982). El asta dorsal de la médula espinal. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 67, 193-212.

- Brown, A. S., y Gershon, S. (1993). Dopamine and depression. *Journal of Neural Transmission - General Section*, 91 (2-3), 75-109.
- Buchanan, S. L., Thompson, R. H., Maxwell, B. L., & Well, D. A. (1994). Conexiones eferentes de la corteza prefrontal medial en el conejo. *Experimental Brain Research*, 100 (3), 469-483.
- Burnstock, G., & Wood, J. N. (1996). Purinergic receptors: their role in nociception and primary afferent neurotransmission (Receptores purinérgicos: su papel en la nocicepción y la neurotransmisión aferente primaria). *Current Opinion in Neurobiology*, 6 (4), 526-532.
- Cahill, L., y McGaugh, J. L. (1998). Mechanisms of emotional arousal and lasting declarative memory. *Trends in Neurosciences*, 21 (7), 294-299.
- Cervero, F., & Iggó, A. (1980). La sustancia gelatinosa de la médula espinal. *Brain*, 103, 717-772.
- Clark, C. R., Geffen, G. M., & Geffen, L. B. (1987). Catecholamines and attention. I: Animal and clinical studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 11 (4), 341-352.
- Cornwall, J., Cooper, J. D., & Phillipson, O. T. (1990). Conexiones aferentes y eferentes del núcleo tegmental odorífero posterior en la rata. *Brain Research Bulletin*, 23 (2), 271-284.
- Craig, A. D. (1995). Distribution of brainstem projections from spinal lamina I neurons in the cat and the monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 361 (2), 225-248.
- Craig, A. D. (1996). An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. *Progress in Brain Research*, 107, 225-242.
- Craig, A. D. (1997). Dolor, temperatura y el sentido del cuerpo. En O. Franzen, R. Johansson, & L. Terenius (Eds.), *Proceedings of the 1994 Wenner-Gren Symposium on somatosensation* Birkhauser: Basilea.
- Damasio, A. R. (1998). Investigando la biología de la conciencia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 333 (1377), 1879-1882.
- Damasio, A. R. (1999). *The feeling of what happens: body and emotion in the making of consciousness*, Nueva York: Harcourt Brace.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Patrones distintivos de activación cerebral subcortical y cortical asociados con emociones y sentimientos autogenerados. *Nature Neuroscience*, 3 (10), 1049-1056.
- Denoyer, M., Sallanon, M., Kitahama, K., & Jouvet, M. (1991). Neurotoxic lesion of the mesencephalic reticular formation and/or the posterior hypothalamus does not alter waking in the cat. *Brain Research*, 339 (2), 287-303.
- Dunnett, S. B., & Robbins, T. W. (1992). The functional role of mesotelencephalic dopamine systems. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 67 (4), 491-518.
- Edwards, S. B., & de Olmos, J. S. (1976). Autoradiographic studies of the projections of the midbrain reticular formation: ascending projections of nucleus cuneiformis. *Journal of Comparative Neurology*, 163 (4), 417-431.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (1997). *Principios de neuropsicofarmacología* (1ª ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- French, J. D., & Magoun, H. W. (1952). Efecto de las lesiones crónicas en el tronco encefálico central de los monos. *Archivos de Neurología y Psiquiatría*, 68, 591-604.
- French, J. D., Verzeano, M., & Magoun, H. W. (1953). Un sistema sensorial extrallemniscal en el cerebro. *Archivos de Neurología y Psiquiatría*, 69, 505-519.
- Fulwiler, C., & Saper, C. B. (1984). Organización subnuclear de las conexiones eferentes del núcleo parabraquial en la rata. *Brain Research Reviews*, 7, 229-259.
- Geyer, M. A. (1996). Funciones serotoninérgicas en la excitación y la actividad motora. *Behavioural Brain Research*, 73 (1-2), 31-35.
- Groenewegen, H. J., & Berendse, H. W. (1994). The specificity of the 'nonspecific' midline and intra-laminar thalamic nuclei. *Trends in Neurosciences*, 17 (2), 52-57.
- Han, Z. S., Zhang, E.-T., & Craig, A. D. (1998). Nociceptive and thermoceptive lamina I neurons are anatomically distinct. *Nature Neuroscience*, 1 (3), 218-225.
- Hardy, S. G. P., & Leichnetz, G. R. (1981a). Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience Letters*, 22, 97-101.
- Hardy, S. G. P., & Leichnetz, G. R. (1981b). Frontal cortical projections to the periaqueductal gray in the rat: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience Letters*, 23, 13-17.

- Herbert, H., Moga, M. M., & Saper, C. B. (1990). Conexiones del núcleo parabraquial con el núcleo del tracto solitario y la formación reticular medular en la rata. *The Journal of Comparative Neurology*, 293, 540-580.
- Herculano-Houzel, S., Munk, M. H., Neuenschwander, S., & Singer, W. (1999). Precisely synchronized oscillatory firing patterns require electroencephalographic activation. *Journal of Neuroscience*, 19 (10), 3992-4010.
- Holstege, G., Meiners, L., & Tan, K. (1985). Projections of the bed nucleus of the stria terminalis to the mesencephalon, pons, and medulla oblongata in the cat. *Experimental Brain Research*, 38 (2), 379-391.
- Ito, H., & Seki, M. (1998). Ascending projections from the area postrema and the nucleus of the solitary tract of *Suncus murinus*: anterograde tracing study using Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Okaji-mas Folia Anatomica Japonica*, 73 (1), 9-31.
- Jackson, A., & Crossman, A. R. (1983). Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience*, 10 (3), 725-765.
- Jacobsohn, L. (1909). Über die Kerne des menschlichen Hirnstammes (der medulla oblongata, des pons und des pedunculus). *Vorläufige Mitteilung Neurol Centralblatt*, xxviii, 674-679.
- Jacobs, B. L., Wilkinson, L. O., & Fornal, C. A. (1990). The role of brain serotonin. A neurophysiologic perspective. *Neuropsychopharmacology*, 3 (5-6), 473-479.
- Jones, E. G. (1998). Punto de vista: el núcleo y la matriz de la organización talámica. *Neuroscience*, 83 (2), 331-345.
- Jones, B. E., Bobillier, P., Pin, C., & Jouviet, M. (1973). The effect of lesions of catecholamine-containing neurons upon monoamine content of the brain and EEG and behavioral waking in the cat. *Brain Research*, 38 (1), 157-177.
- Jones, E. G., & Leavitt, R. Y. (1974). Retrograde axonal transport and the demonstration of non-specific projections to the cerebral cortex and striatum from thalamic intralaminar nuclei in the rat, cat and monkey. *Journal of Comparative Neurology*, 134 (4), 349-377.
- Jones, B. E., & Yang, T. Z. (1985). The efferent projections from the reticular formation and the locus coeruleus studied by anterograde and retrograde axonal transport in the . *Journal of Comparative Neurology*, 242 (1), 56-92.
- Kaufman, E. F., & Rosenquist, A. C. (1985). Conexiones aferentes de los núcleos intralaminares talámicos en el gato. *Brain Research*, 333 (2), 281-296.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyás, B., & Roland, P. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science*, 271, 512-515.
- Kitsikis, A., & Steriade, M. (1981). Immediate behavioral effects of kainic acid injections into the midbrain reticular core. *Behavioural Brain Research*, 3 (3), 361-380.
- Kölliker, A. (1854). *Manual de histología humana*. Londres: Sociedad Sydenham.
- Lai, Y. Y., Shalita, T., Hajnik, T., Wu, J. P., Kuo, J. S., Chia, L. G., & Siegel, J. M. (1999). Neurotoxic n-methyl-d-aspartate lesion of the ventral midbrain and mesopontine junction alters sleep-wake organization. *Neuroscience*, 90 (2), 469-483.
- Lavoie, B., & Parent, A. (1994). Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *Journal of Comparative Neurology*, 344 (2), 210-231.
- Lawson, S. N. (1996). Neuroquímica de los nociceptores cutáneos. En C. Belmonte, & F. Cervero (Eds.), *Neurobiología de los nociceptores* (p. 85). Nueva York: Oxford University Press.
- Llinas, R. R., & Pare, D. (1991). Del sueño y la vigilia. *Neuroscience*, 44 (3), 521-535. Llinas, R., Ribary, U., Contreras, D., & Pedroarena, C. (1998). Las bases neuronales de la conciencia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Serie B: Ciencias Biológicas*, 333 (1377), 1841-1849.
- Lindsley, D. B., Schreiner, L. H., Knowles, W. B., Magoun, M. S., & Magoun, H. W. (1950). Behavioral and EEG changes following chronic brainstem lesions in the cat. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 2, 483-498.
- Loeb, C., & Stirling Meyer, J. (1965). *Strokes due to vertebro-basilar disease: infarction, vascular insufficiency and hemorrhage of the brainstem and cerebellum*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.

- MacIver, M. B., & Tanelian, D. L. (1992). Activation of C fibers by metabolic perturbations associated with tourniquet ischemia. *Anesthesiology*, 76, 617-623.
- Magoun, H. W. (1952a). Sistema activador reticular ascendente en el tronco encefálico. *Archivos de Neurología y Psiquiatría*, 67 (145), 154.
- Magoun, H. W., French, J. D., & Von Amerongen, F. K. (1952b). Un sistema activador en el tronco encefálico del mono. *Archivos de Neurología y Psiquiatría*, 68 (5), 577-590.
- Mantyh, P. W. (1982). The ascending input to the midbrain periaqueductal gray of the primate. *Journal of Comparative Neurology*, 211 (1), 50-64.
- Mantyh, P. W. (1983). Conexiones del gris periaqueductal del mesencéfalo en el mono. I. Ascending efferent projections. *Revista de Neurofisiología*, 49 (3), 567-581.
- Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., Franco, G., Poirrier, R., von Frenckell, R., & Franck, G. (1990). Cerebral glucose utilization during sleep-wake cycle in man determined by positron emission tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-d-glucose method. *Brain Research*, 313 (1), 136-143.
- Maquet, P., Peters, J., Aerts, J., Delfiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., & Franck, G. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383 (6596), 163-166.
- Martin, J. H. (1996). *Neuroanatomía, Texto y Atlas*. New York: A Simon and Schuster Company.
- Mesulam, M. M., Geula, C., Bothwell, M. A. y Hersh, L. B. (1989). Formación reticular humana: cholinergic neurons of the pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and some cytochem-comparisons to forebrain cholinergic neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 283 (4), 611-633.
- Moga, M. M., Herbert, H., Hurley, K., Yasui, Y., Gray, T. S., & Saper, C. B. (1990). Organizations of cortical, basal forebrain, and hypothalamic afferents to the parabrachial nucleus in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 293, 624-661.
- Moore, R. Y., & Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual Review of Neuroscience*, 2, 113-168.
- Moore, R. Y. (1980). La formación reticular: sistemas de neuronas monoaminérgicas. En J. A. Hobson, & M. A. B. Brazier (Eds.), *The reticular formation revisited* (pp. 67-81). New York: Raven Press.
- Morison, R. S., y Dempsey, E. W. (1942). A study of thalamo-cortical relations. *American Journal of Physiology*, 133, 281-292.
- Moruzzi, G. (1963). Proceso activo en el tronco cerebral durante el sueño. *Conferencias Harvey* (pp. 233-297).
- Moruzzi, G., Magni, F., Rossi, G. F., & Zanchetti, A. (1959). EEG arousal following inactivation of the lower brainstem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation. *Archives Italiennes de Biologie*, 97, 33-46.
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Formación reticular del tronco cerebral y activación del EEG. *Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica*, 1, 455-473.
- Moskowitz, M. A. (1991). The visceral organ brain: implications for the pathophysiology of vascular head pain. *Neurology*, 41, 182-196.
- Mouton, L. J., & Holstege, G. (1998). Three times as many lamina I neurons project to the periaqueductal gray than to the thalamus - a retrograde tracing study in the cat. *Neuroscience Letters*, 233 (2), 107- 110.
- Muller, C. M., Lewandowski, M. H., & Singer, W. (1993). Structures mediating cholinergic reticular facilitation of cortical responses in the cat: effects of lesions in immunocytochemically characterized projections. *Experimental Brain Research*, 96 (1), 8-18.
- Munk, M. H. J., Roelfsema, P. R., König, P., Engel, A., & Singer, W. (1996). Papel de la activación reticular en la modulación de la sincronización intracortical. *Science*, 272, 271-274.
- Newman, D. B., & Ginsberg, C. Y. (1994). Brainstem reticular nuclei that project to the thalamus in rats: a retrograde tracer study. *Cerebro, comportamiento y evolución*, 44 (1), 1-39.
- Olszewski, J. (1954). Citoarquitectura de la formación reticular humana. En J. F. Delafresnaye (Ed.), *Mecanismos cerebrales y conciencia* (pp. 54-80). Springfield, IL: Charles C. Thomas.
- Olszewski, J., & Baxter, D. (1982). *Cytoarchitecture of the human brainstem* (2ª ed.). New York: Karger.
- Pare, D., Smith, Y., Parent, A., & Steriade, M. (1988). Projections of brainstem core cholinergic and non-cholinergic neurons of cat to intralaminar and reticular thalamic nuclei. *Neuroscience*, 23 (1), 69-86.

- Parent, A., y Steriade, M. (1981). Afferents from the periaqueductal gray, medial hypothalamus and medial thalamus to the midbrain reticular core. *Brain Research Bulletin*, 7 (4), 411-418.
- Paxinos, G., & Huang, X. F. (1995). *Atlas del tronco encefálico humano* (1ª ed.). New York: Academic .
- Plum, F., y Posner, J. B. (1980). *The Diagnosis of Stupor and Coma* (3ª ed.). Philadelphia, PA: F.A. Compañía Davis.
- Porrino, L. J., & Goldman-Rakic, P. S. (1982). Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP. *Journal of Comparative Neurology*, 203 (1), 63-76.
- Ramón y Cajal, S. (1894). *Estructura del ganglio habenular de los mamíferos*. Anales de la Sociedad Española de Historia Natural (Tomo 23).
- Rathelot, J. A., & Padel, Y. (1997). Ascending spinal influences on rubrospinal cells in the cat. *Experimental Brain Research*, 116 (2), 326-340.
- Rico, B., & Cavada, C. (1998). Inervación adrenérgica del tálamo del mono: un estudio inmunohistoquímico. *Neuroscience*, 84 (3), 839-847.
- Royce, G. J., Bromley, S., & Gracco, C. (1991). Subcortical projections to the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 306 (1), 129-155.
- Schachter, S. C., y Saper, C. B. (1998). Estimulación del nervio vago. *Epilepsia*, 39 (7), 677-686.
- Schaible, H. G., & Schmidt, R. F. (1983). Activation of groups III and IV sensory units in medial articular nerve by local mechanical stimulation of knee joint. *Journal of Neurophysiology*, 49 (1), 35-45.
- Scheibel, M. E., & Scheibel, A. B. (1966). The organization of the nucleus reticularis thalami: a Golgi study. *Brain Research*, 1 (1), 43-62.
- Schultz, W., Dayan, P. y Montague, P. R. (1997). Un sustrato neural de la predicción y la recompensa. *Science*, 273 (5306), 1593-1599.
- Schultz, W. (1998). Señal de recompensa predictiva de las neuronas dopaminérgicas. *Journal of Neurophysiology*, 80 (1), 1-27.
- Shammah-Lagnado, S. J., Negrao, N., Silva, B. A., & Ricardo, J. A. (1987). Afferent connections of the nuclei reticularis pontis oralis and caudalis: a horseradish peroxidase study in the rat. *Neuroscience*, 20 (3), 961-989.
- Smiley, J. F., Subramanian, M., & Mesulam, A. M. (1999). Monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. *Neuroscience*, 93 (3), 817-829.
- Steriade, M. (1993). Central core modulation of spontaneous oscillations and sensory transmission in thalamocortical systems. *Current Opinion in Neurobiology*, 3 (4), 619-625.
- Steriade, M., & Deschenes, M. (1984). El tálamo como oscilador neuronal. *Brain Research*, 320 (1), 1-63.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262 (5134), 679-685.
- Steriade, M., Pare, D., Parent, A., & Smith, Y. (1988). Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience*, 23 (1), 47-67.
- Steriade, M., Parent, A., Ropert, N., & Kitsikis, A. (1982). Zona incerta and lateral hypothalamic afferents to the midbrain reticular core of cat-HRP and electrophysiological study. *Brain Research*, 238 (1), 13-28.
- Vallbo, A., Olsson, H., Wessberg, J., & Norrsell, U. (1993). A system of unmyelinated afferents for innocuous mechanoreception in the human skin. *Brain Research*, 628 (1-2), 301-304.
- Van Bockstaele, E. J., & Aston-Jones, G. (1992). Collateralized projection from neurons in the rostral medulla to the nucleus locus coeruleus, the nucleus of the solitary tract and the periaqueductal gray. *Neuroscience*, 49 (3), 653-668.
- Van Bockstaele, E. J., & Aston-Jones, G. (1995). Integración en la médula ventral y coordinación de las funciones simpáticas, de dolor y de excitación. *Clinical and Experimental Hypertension*, 17 (1-2), 153-165.
- van Domburg, P. H., & Ten Donkelaar, H. J. (1991). The human substantia nigra and ventral tegmental area. A neuroanatomical study with notes on aging and aging diseases. *Advances in Anatomy, Embryology y Biología Celular*, 121, 1-132.
- Villanueva, L., Cliffer, K. D., Sorkin, L. S., Le, B. D., & Willis Jr. W. D. (1990). Convergencia de

- información nociceptiva heterotópica en neuronas de la formación reticular medular caudal en el mono (*Macaca fascicularis*). *Revista de Neurofisiología*, 63 (5), 1118-1127.
- Villanueva, L., Desbois, C., Le Bars, D., & Bernard, J. F. (1998). Organization of diencephalic projections from the medullary subnucleus reticularis dorsalis and the adjacent cuneate nucleus: a retrograde and anterograde tracer study in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 390 (1), 133-160.
- Von Economo, C. F. (1917). *Encefalitis letárgica*. Wien: W. Braumuller.
- Webster, H. H., & Jones, B. E. (1988). Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Research*, 438 (2), 285-302.
- Wiberg, M., & Blomqvist, A. (1984). The spinomesencephalic tract in the cat: its cells of origin and termination pattern as demonstrated by the intra-axonal transport method. *Brain Research*, 291 (1), 1- 18.
- Wiberg, M., Westman, J., & Blomqvist, A. (1987). Proyección somatosensorial al mesencéfalo: estudio anatómico en el mono. *Journal of Comparative Neurology*, 264 (1), 92-117.
- Willis, W. D., & Coggeshall, R. E. (1991). Nervios periféricos y receptores sensoriales. *Mecanismos sensoriales de la médula espinal*. New York: Plenum Press.
- Willis, W. D., y Westlund, K. N. (1997). Neuroanatomía del sistema del dolor y las vías que modulan el dolor. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14 (1), 2-31.
- Zhang, E. -T., Han, Z. S., & Craig, A. D. (1993). Morphological classes of spinothalamic lamina I neurons in the cat. *Journal of Comparative Neurology*, 367 (4), 537-549.