
Efecto de la estimulación magnética sobre la corteza visual



TESIS DOCTORAL

Jordi Aguilá Macías

Departamento de Medicina

Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom)

Universidade da Coruña

A Coruña, 2015

Efecto de la estimulación magnética sobre la corteza visual

*Memoria presentada para optar
al título de **Doctor en Neurociencia***

Dirigida por los Doctores

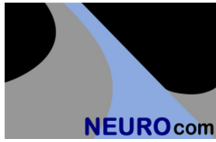
F. Javier Cudeiro Mazaira

y

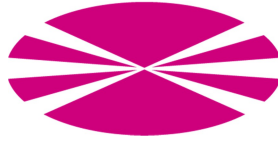
J. Casto Rivadulla Fernández

**Departamento de Medicina
Grupo de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom)
Universidade da Coruña**

A Coruña, 2015



Grupo de Neurociencia
y Control Motor



Los abajo firmantes, profesores de la Universidad de A Coruña, y pertenecientes al Laboratorio de Neurociencia y Control Motor (NEUROcom), CERTIFICAN que el trabajo titulado “Efecto de la estimulación magnética sobre la corteza visual”, ha sido realizado bajo su supervisión por Don Jordi Aguilá Macías, Licenciado en Física por la Universidad de Sevilla y Máster en Física Biomédica por la Universidad Complutense de Madrid.

Dicho trabajo reúne las condiciones necesarias de originalidad y rigor científico para ser defendido públicamente y optar al grado de Doctor en Neurociencias.

F. Javier Cudeiro Mazaira
Catedrático de Fisiología
Departamento de Medicina

J. Casto Rivadulla Fernández
Profesor Titular de Fisiología
Departamento de Medicina

Este trabajo ha sido realizado bajo la financiación del Ministerio de Educación y Ciencia (MEC) mediante la concesión de una ayuda predoctoral de formación del personal investigador (F.P.I), con referencia a la ayuda (BES-2010-030230) y referencia de proyecto MEC BFU-2009-08169, y por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN- BFU2013-45343-P).

Durante este trabajo, el doctorando ha realizado las siguientes publicaciones, actividades académicas, comunicaciones orales y comunicaciones a congresos nacionales e internacionales:

PUBLICACIONES:

Aguilá J, Cudeiro FJ, Rivadulla C. Effects of static magnetic fields on visual cortex: Reversible visual deficits and reduction of neuronal activity. *Cerebral Cortex* 09/2014; DOI: 10.1093/cercor/bhu228.

Aguilá J, Cudeiro FJ, Rivadulla C. Suppression of V1 feedback reveals the loss of a RF centre drive and shift in centre/surround balance in LGN cells of the awake macaque (en preparación).

ACTIVIDAD ACADÉMICA:

Co-director en Trabajo Fin de Máster titulado “Efecto de la corteza visual sobre los ritmos talámicos en animal despierto”. (Efigenia Penabad Penabad). Universidade da Coruña (2015).

Co-director en Trabajo Fin de Máster titulado “Efecto de un campo magnético estático sobre la corteza visual primaria (V1) en una tarea de visualización de imágenes naturales. Análisis de los movimientos oculares en primate despierto”. (María Camacho Encina). Universidade da Coruña (2014).

COMUNICACIONES ORALES:

Lecture at Institute of Physiology of Johannes Gutenberg-University, Mainz (Germany) entitled “Effects of magnetic fields upon visual cortex”, 2014.

COMUNICACIONES A CONGRESOS:

Jordi Aguilá, Casto Rivadulla, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Effect of static magnetic fields upon visual cortex”. Sociedad Española de Ciencias Fisiológicas, Granada, 24 – 26 Septiembre, 2014.

Jordi Aguilá, Casto Rivadulla, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Effect of static magnetic fields upon visual cortex activity of awake and anesthetized mammals”. 9th FENS Forum of Neuroscience in Milan, 5th – 9 July, 2014.

Jordi Aguilá, Casto Rivadulla, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Efecto de campos magnéticos estáticos en la corteza visual en animal despierto y anestesiado”. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia. Oviedo, 25-27 September, 2013

Casto Rivadulla, **Jordi Aguilá**, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Influencia de la corteza sobre las propiedades espaciales de las células talámicas en animal despierto (macaca mulatta)”. XV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia. Oviedo, 25-27 Septiembre, 2013

Jordi Aguilá, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro, Casto Rivadulla. “Suppression of V1 feedback reveals the loss of a RF centre drive and shift in centre/surround balance in LGN cells of the awake macaque”. Federation of European Physiological Societies Congress in Santiago de Compostela, Spain, 8th - 11th September, 2012.

Casto Rivadulla, Tania Ortuño, **Jordi Aguilá**, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Visual cortical feedback modulates LGN bursting in the detection of a novel stimulus in an attended location”. Federation of European Physiological Societies Congress in Santiago de Compostela, Spain, 8th - 11th September 2012.

Casto Rivadulla, Tania Ortuño, **Jordi Aguilá**, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro. “Burst firing contributes to stimulus detection in the visual thalamus of the awake monkey”. 8th FENS Forum of Neuroscience in Barcelona, 14th – 18 July 2012.

Jordi Aguilá, Kenneth Grieve, Javier Cudeiro, Casto Rivadulla. “Influencia de la corteza sobre las propiedades espaciales de las células talámicas en animal despierto”. VIII Jornadas para jóvenes investigadores en neurociencia Vigo Julio 2012

Casto Rivadulla, Tania Ortuño, Kenneth Grieve, **Jordi Aguilá**, Javier Cudeiro. “Efecto de la estimulación magnética transcraneal (TMS) en la corteza visual sobre la actividad talámica en primate despierto (Macaca Mulatta)”. XIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurociencia. Salamanca 28-30 Septiembre 2011

*A mis padres,
por su esfuerzo y su dedicación,
y a ti, Desi, por estar siempre ahí.*

*Desocupado lector, sin juramento me podrás creer
que quisiera que este libro [...] fuera el más hermoso,
el más gallardo y el más discreto que pudiera imaginarse.*

Miguel de Cervantes,
Don Quijote de la Mancha.

Agradecimientos

En primer lugar, quisiera agradecer a los Dres. Javier Cudeiro y Casto Rivadulla la oportunidad que me dieron de formar parte de su “familia investigadora” y ayudarme a dar mis primeros pasos en este mundillo. Ha sido un verdadero privilegio compartir este tiempo con ellos. En especial, quisiera agradecer a Casto su paciencia (a veces infinita), sus valiosos consejos, su buen rollo y la amistad que, espero, compartamos durante muchos años.

Por supuesto, agradezco también el tiempo que he compartido con mis compañeros de laboratorio, empezando por Tania, mi primera gran amiga coruñesa, que me enseñó a desenvolverme entre tanto “cacharro” y a valerme por mí mismo en un mundo que era completamente nuevo para mí. Gracias a ella este trabajo es una realidad. A Yoanna “You” le agradezco su apoyo siempre, tanto personal como profesional. Su amistad y su buen rollo a lo largo de estos años ha sido un gran apoyo y nunca lo olvidaré. A mi “compilab” Sandra, que aunque hace poco que nos conocemos, ha sido una amiga desde el primer día. Espero poder hacer por ella lo que Tania hizo por mí. Agradezco también los momentos que he pasado junto al resto de mis compañeros Vero, Nelson, Pablo, Xurxo, Marcelo y Antonio, que a pesar haber tenido menos relación con ellos, siempre han estado ahí cuando les he necesitado. Ha sido un inmenso placer compartir grupo y buen ambiente con todos ellos.

Agradezco también a todo el personal del Centro Tecnológico de Formación, veterinarios, técnicos de animalario y resto de personal, sus consejos y su ayuda siempre que las he necesitado (incluso cuando no las he necesitado). A Luis y Mariano, los “andaluces”, les agradezco su amistad durante estos años y espero que, vayan donde vayan, siempre se acuerden de su hermano gaditano. Quisiera en especial agradecer a Eduardo López, veterinario del centro, su amistad, su trato siempre impecable con los animales y su apoyo. Mucha suerte y muchas gracias por todo.

A mi Desi siempre le agradeceré el haberse interesado por los experimentos en mono y haber venido de visita al laboratorio. Ella le ha dado sentido a mi etapa aquí y me ha contagiado su ilusión y su respeto por la neurociencia. Su apoyo, sus valiosos consejos, su inestimable ayuda, su confianza en mí y su comprensión en todo momento han supuesto un pilar fundamental para mí. Ella ha conseguido inspirarme cuando más lo necesitaba y, sin duda, esta Tesis no habría sido posible sin ella. Gracias cariño.

Quisiera agradecer también su apoyo a mi gran amigo Miguel Ángel Durán. Nuestra amistad a lo largo de los años, nuestras charlas sobre física (o sobre lo que sea) y su inspiradora curiosidad científica han sido necesarias para que hoy esté donde estoy. Gracias a él y a toda su familia por acogerme como uno más desde el primer día.

Y, cómo no, quisiera agradecer a toda mi familia, y en especial a mis padres y a mi hermano, el haber estado ahí siempre para mí. Su educación, su guía, sus consejos, su apoyo incondicional y su actitud a la hora de afrontar las situaciones duras que se presentan en la vida han contribuido a valorar lo que tengo, a madurar tanto profesional como personalmente, y a ser quien soy hoy en día. Sin su sacrificio y su cariño constantes hoy no estaría aquí. Es un orgullo tenerles cada día a mi lado. Gracias, de corazón.

Resumen

Las técnicas de neuromodulación con campos magnéticos son una herramienta fundamental para estudiar los mecanismos de activación e inhibición cortical y la influencia que tiene la corteza sobre las estructuras subcorticales. En este trabajo se han utilizado las dos técnicas de neuromodulación con campos magnéticos desarrolladas hasta el momento: la estimulación magnética transcraneal con campos magnéticos estáticos (SMS) y la estimulación magnética transcraneal con pulsos de campo (TMS).

Mediante la ejecución de un conjunto de experimentos que combinaron registros extracelulares unitarios y estimulación visual, se demostró que la SMS produce un decremento de la actividad cortical que se reflejó en un déficit en la realización de una tarea psicofísica de detección de estímulos. Estos resultados ampliaron el potencial de la SMS como herramienta neuromoduladora.

La TMS se utilizó de manera repetitiva (rTMS) para deprimir la actividad de la Corteza Visual Primaria (V1) y estudiar el papel de las conexiones *feedback* en el procesamiento visual. La inactivación de una zona de V1 mostró, principalmente, una disminución de la respuesta, tanto visual como espontánea, en el Núcleo Geniculado Lateral (NGL). Además, la “lesión” transitoria creada por la rTMS en V1 provocó una reorganización topológica en el NGL desplazando la posición de los campos receptores (CR) talámicos una distancia media de $4,53^\circ$. Estos resultados demostraron que los CR poseen una naturaleza dinámica controlada en todo momento por V1 a través del feedback corticotalámico.

Resumo

As técnicas de neuromodulación con campos magnéticos son unha ferramenta fundamental para estudar os mecanismos de activación e inhibición cortical e a influencia que ten a corteza sobre as estruturas subcorticais. Neste traballo usáronse as dúas técnicas de neuromodulación con campos magnéticos desenvoltas ata o momento: a estimulación magnética transcranial con campos magnéticos estáticos (SMS) e a estimulación magnética transcranial con pulsos de campo (TMS).

Mediante a execución dun conxunto de experimentos que combinaron rexistros extracelulares unitarios e estimulación visual, demostrouse que a SMS produce un decremento da actividade cortical que se veu reflectida nun déficit na realización dunha tarefa psicofísica de detección de estímulos. Estes resultados ampliaron o potencial da SMS como ferramenta neuromoduladora.

A TMS usouse de maneira repetitiva (rTMS) para deprimir a actividade da Corteza Visual Primaria (V1) e estudar o papel das conexións cara atrás no procesamento visual. A inactivación dunha zona de V1 mostrou, principalmente, unha diminución da resposta, tanto visual como espontánea, no Núcleo Xeniculado Lateral (NXL). Ademáis, a “lesión” transitoria creada pola rTMS en V1 provocou unha reorganización topolóxica no NXL desprazando a posición dos campos receptores (CR) talámicos unha distancia media de $4,53^\circ$. Estes resultados demostraron que os CR posúen unha natureza dinámica controlada en todo momento por V1 a través da vía corticotalámica.

Abstract

Neuromodulatory techniques using magnetic fields are a fundamental tool for studying the mechanisms of both cortical activation and inhibition and the influence of cortical feedback on subcortical structures. In this work, we have used two neuromodulatory tools using magnetic fields: transcranial static magnetic stimulation (SMS) and transcranial magnetic stimulation using pulsed magnetic fields (TMS).

In a series of experiments combining single-unit extracellular recordings in the Primary Visual Cortex (V1) and visual stimulation, we demonstrated that the SMS produces a decrease of cortical activity, detectable also as a deficit in the performance of a stimuli detection task. These results expand the potential of SMS as a neuromodulator tool.

Low frequency repetitive TMS (rTMS) was used in order to depress V1 activity. This allow us to study the role of feedback connections in visual processing in awake animals. Inactivation of V1 produced, mainly, a decreased in visual and spontaneous activity at the lateral geniculate nucleus (LGN). Furthermore, this cortical “virtual lesion” caused by the rTMS over V1, produced a topological reorganization at the LGN that modifies the position of the thalamic receptive fields (RF) an average distance of $4,53^\circ$. These results demonstrated that RF have a dynamic nature, under cortical control through corticothalamic feedback.

Índice

Agradecimientos	XV
Resumen	XIX
I Introducción	1
1. Fisiología del Sistema Visual	3
1.1. Fotorreceptores y células ganglionares	3
1.2. Las vías visuales	4
1.3. El Núcleo Geniculado Lateral (NGL)	8
1.3.1. Tipos celulares del NGL	8
1.3.2. Aferencias moduladoras en el NGL	11
1.4. La Corteza Visual Primaria (V1)	14
1.4.1. Tipos celulares de V1	15
1.5. Conexión <i>feedback</i> córtico-talámica	17
1.6. Campos receptores en el NGL	18
1.6.1. Efecto de la conexión <i>feedback</i> en los campos receptores talámicos	22
2. Fundamentos del Magnetismo	25
2.1. Campo magnético y líneas de campo	26
2.2. Ley de Coulomb	28
2.3. Fuerza de Lorentz	28
2.4. Fuerza de Lorentz vs Ley de Coulomb	29
2.5. Energía magnética y momento magnético	30
2.6. Ley de Biot y Savart	31
2.6.1. Campo creado por una espira de corriente	32

2.7. Campo magnético creado por un imán: la hipótesis de Ampère	32
2.8. Fuerza electromotriz inducida	34
2.9. Propiedades magnéticas de la materia	36
2.9.1. Ferromagnetismo	37
2.9.2. Paramagnetismo	37
2.9.3. Diamagnetismo	38
3. Justificación de la Tesis y Objetivos	39
II Materiales y Métodos	41
4. Montaje experimental	43
4.1. Laboratorio I: INIBIC	43
4.1.1. Transporte del primate	45
4.1.2. Monitorización de los movimientos oculares	46
4.1.3. Generación de estímulos visuales	46
4.1.4. Adquisición de la señal electrofisiológica	47
4.1.5. Sistema de recompensa	49
4.2. Laboratorio II: INEF	50
4.2.1. Generación de estímulos visuales	50
4.2.2. Adquisición de la señal electrofisiológica	50
4.3. Estimulador magnético transcraneal (TMS)	51
4.4. Imán NdFeB	52
5. Metodología	55
5.1. Recepción y entrenamiento de primates	55
5.2. Cirugías de los primates	56
5.2.1. Preparación quirúrgica	57
5.2.2. Implantación del poste de fijación	58
5.2.3. Implantación de la cámara de registro	58
5.3. Sesión de trabajo	59
5.4. Estudio I: Efecto de la aplicación de campos magnéticos estáticos sobre V1 en animal despierto y anestesiado	60
5.4.1. Experimento con primate: Tarea visual y protocolo	61
5.4.2. Experimento con gato: Registro extracelular, tarea visual y protocolo	63

5.5. Estudio II: Influencia de la corteza visual sobre las propiedades espaciales de las células del NGL	66
5.5.1. Registro electrofisiológico	66
5.5.2. Caracterización de la señal electrofisiológica	67
5.5.3. Localización de los campos receptores de las células	68
5.5.4. Tarea visual y protocolo de trabajo	68
5.6. Análisis de los datos experimentales	70
5.6.1. Comparación de spikes: cálculo del índice γ	72
III Exposición de los resultados	75
6. Resultados	77
6.1. Efectos de campos magnéticos estáticos aplicados sobre la corteza visual en animal despierto y anestesiado	77
6.1.1. El campo magnético estático interfiere con la percepción visual	78
6.1.2. El efecto del campo magnético estático se desarrolla en el tiempo	82
6.1.3. La posición del imán determina la localización del déficit en el espacio visual	84
6.1.4. El tiempo de reacción aumenta bajo la influencia de un campo magnético estático	86
6.1.5. El campo magnético estático aumenta la dispersión de las microsacadas	87
6.1.6. La exposición del campo magnético en V1 provoca una disminución de la actividad cortical	88
6.2. Influencia del <i>feedback</i> córtico-talámico en la organización de los campos receptores de las células del NGL	91
6.2.1. Caracterización de los potenciales de acción	92
6.2.2. El bloqueo cortical modifica la respuesta de las células del NGL	94
6.2.3. Modificación de la ubicación del CR de las células del NGL tras el bloqueo cortical	99
6.2.4. La estimulación magnética aumenta la latencia de la respuesta del NGL	103

7. Discusión	105
7.1. Técnicas de neuromodulación: TMS vs SMS	105
7.2. Reducción de la actividad cortical durante la SMS	108
7.3. Modificación de la actividad en el NGL tras la rTMS	111
7.4. Organización de los campos receptores en el NGL tras la rTMS	113
8. Conclusiones	117
IV Apéndices	119
A. Scripts MATLAB	121
A.1. Script I	121
A.2. Script II	123
A.3. Script III	124
A.4. Script IV	125
Lista de acrónimos	127
Bibliografía	129

Parte I

Introducción

Capítulo 1

Fisiología del Sistema Visual

*No hay arte más difícil de adquirir que
el arte de la observación*

William Osler, considerado
el Padre de la Medicina Moderna

Dicen que una imagen vale más que mil palabras, y es que la visión es un sistema sensorial de enorme complejidad que procesa una gran cantidad de información. Varias áreas del cerebro están envueltas en la percepción y la transmisión de la información visual a lo largo de las distintas etapas y estaciones de relevo implicadas, y en este capítulo vamos a exponerlas centrándonos en las dos que han sido objeto de estudio en esta Tesis: el Núcleo Geniculado Lateral (NGL) del tálamo y la Corteza Visual Primaria (V1).

1.1. Fotorreceptores y células ganglionares

La información visual entra en nuestro cerebro a través de las células fotorreceptoras de la retina (conos y bastones), que convierten los estímulos visuales en señales eléctricas transmitidas a las células bipolares, y de ahí a las células ganglionares, cuyos axones componen el primer tramo del sistema visual, denominado *nervio óptico*. La retina tiene aproximadamente 120 millones de bastones y cerca de 6 millones de conos, lo que hacen un total de 126 millones de fotorreceptores frente a tan sólo un millón de axones que componen el nervio óptico, de manera que cada célula ganglionar recibe información de aproximadamente 126 fotorreceptores ([Kries, 1896](#); [Nolte,](#)

2001). Ergo, la respuesta de una célula ganglionar puede ser modificada por la estimulación individual de cada uno de ellos (Hartline, 1938).

El Premio Nobel en Fisiología Haldan Keffer Hartline describió en 1940 que cada célula ganglionar respondía a una sección del espacio concreta, que suponía la contribución del número de fotorreceptores que convergen en ella, y definió ese área del espacio como el *campo receptor de las células ganglionares* (Hartline, 1940). Posteriormente, el eminente neurofisiólogo Stephan W. Kuffler, considerado uno de los padres de la neurociencia moderna, describió la estructura y la organización de los campos receptores de las células ganglionares de la retina en gato (Kuffler et al., 1953). Para ello, registró extracelularmente células ganglionares de la retina utilizando como estímulo visual una serie de luces tenues e intensas creadas con un oftalmoscopio modificado¹, diseñado por Samuel Talbot (Talbot y Kuffler, 1952), teniendo así la posibilidad de estimular el centro y la periferia de los campos receptores por separado. Estudios análogos fueron desarrollados en el sistema visual de los gatos (Hubel, 1960; Wiesel y Hubel, 1966), descubriendo que las propiedades espaciales de los campos receptores de las células ganglionares de la retina, tanto en gato como en primate, se mantiene en las células del NGL. Además, la organización espacial de los campos receptores se mantiene en toda la vía visual, lo que supone una importante propiedad denominada organización retinotópica (Montero et al., 1977; Ogden, 1983; Tootell et al., 1988; Malpeli et al., 1996; Schneider et al., 2004; Cheong et al., 2013). La retinotopía expresa una organización espacial en el sistema visual, de forma que neuronas vecinas siempre mantendrán campos receptores vecinos, aunque el tamaño de éstos varíe en cada estructura (NGL, V1, etc.) (Tolhurst et al., 1973; Lennie, 1980; Wilson et al., 1983).

1.2. Las vías visuales

La información visual se proyecta hacia el NGL del tálamo, donde es procesada y filtrada antes de ser enviada a la corteza visual primaria (V1). Sin embargo, éste recorrido es más complejo de lo que pueda parecer *a priori*.

Existen principalmente tres grupos de células ganglionares bien diferenciadas tanto morfológica como funcionalmente: en el gato, estos grupos se denominan X, Y y W (Enroth-Cugell y Robson, 1966; Sherman, 1985) mien-

¹Un oftalmoscopio es un instrumento óptico creado por Hermann von Helmholtz para visualizar de forma ampliada el fondo de la retina.

tras que en primates se denominan parvocelulares, magnocelulares y koniocelulares (P, M y K respectivamente) (De Monasterio y Gouras, 1975; De Monasterio et al., 1975; De Monasterio, 1978b,a; Dacey y Petersen, 1992; Dacey, 1993).

Las células X, que se corresponden con las células parvocelulares en los primates, son células con un cuerpo celular y un árbol dendrítico pequeños, y constituyen aproximadamente el 80 % del total de células ganglionares (Perry y Cowey, 1984). Poseen una velocidad de conducción lenta (aproximadamente 14 m/s), campos receptores pequeños, y responden bien a estímulos en color, aunque presentan una respuesta muy débil a cambios en contraste y a estímulos en movimiento (Boycott, 1974). Las células Y, que se corresponden con las células magnocelulares en los primates, son células con un cuerpo celular y un árbol dendrítico grandes, y constituyen aproximadamente el 10 % del total de células ganglionares (Perry y Cowey, 1984). Tienen una velocidad de conducción alta (alcanzando los 50 m/s), campos receptores de gran tamaño, y responden bien a estímulos con bajo contraste y a estímulos en movimiento, aunque presentan una respuesta muy débil a estímulos en color (Boycott, 1974). Finalmente, las células W, que se corresponden con las células koniocelulares en los primates, son células con un cuerpo celular grande y un árbol dendrítico grande aunque poco desarrollado y constituyen aproximadamente el 5 % del total de células ganglionares. Tienen la velocidad de conducción axónica más lenta de los tres grupos (4 m/s) y campos receptores de gran tamaño en la zona periférica de la retina. Este tipo celular tiene en general una respuesta moderada a estímulos en color, en movimiento y con contrastes bajos (Dacey y Lee, 1994; Szmajda et al., 2008). Cada una de estos grupos celulares constituye una vía visual, quedando organizado el sistema visual en diferentes vías paralelas (Rodieck y Brening, 1983; Sherman et al., 1976; Sherman, 1985; Stone et al., 1979; Stone, 1983; Nassi y Callaway, 2009) especializadas en diferentes propiedades visuales (profundidad, color, movimiento, etc.), de manera que la respuesta a cada una de estas vías para el mismo estímulo es diferente (Livingstone y Hubel, 1987).

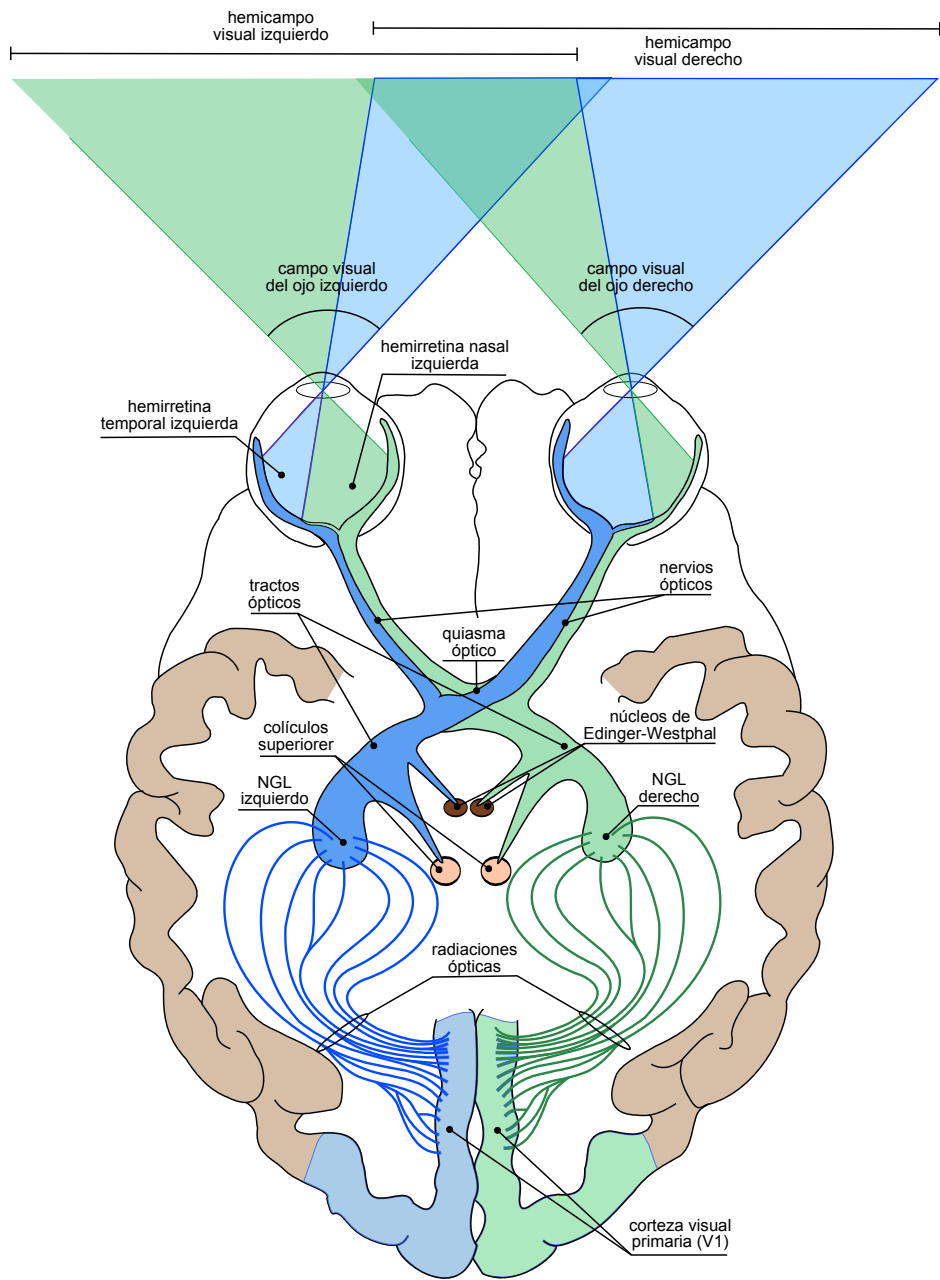


Figura 1.1: Representación esquemática de las vías visuales en el cerebro. Las células ganglionares de la retina proyectan la información en el NGL, y éste a su vez proyecta la información en la corteza visual primaria.

Los axones de las células ganglionares de cada retina forman el *nervio óptico*. Los nervios ópticos que se originan en cada retina se cruzan anatómicamente antes de llegar a los Núcleos Geniculados Laterales de cada hemisferio, de modo que la mitad de los axones de las células ganglionares de la retina atraviesan una zona en la línea media que se denomina *quiasma óptico* (Draper, 1866). En el quiasma óptico, los axones de las células ganglionares asociadas a los fotorreceptores de las hemirretinas nasales se cruzan para organizar los hemicampos visuales derechos e izquierdos de ambos ojos, de manera que al NGL izquierdo llegan aferencias del hemicampo visual derecho de los dos ojos², esto es, de la hemirretina temporal del ojo izquierdo y de la hemirretina nasal del ojo derecho; análogamente, al NGL derecho llegan aferencias de la hemirretina temporal derecha y de la hemirretina nasal izquierda, es decir, del hemicampo visual izquierdo (Kaas et al., 1974; Pettigrew et al., 1989).

Desde el quiasma óptico hasta llegar al NGL de cada hemisferio, el tramo visual recibe el nombre de *tracto óptico* (ver figura 1.1).

Las fibras del tracto óptico parten hacia los NGL de los tálamos de ambos hemisferios (Perry et al., 1984); sin embargo, una parte de ellas se bifurcan hacia otras estructuras del cerebro:

- El tectum, colículo superior en los mamíferos. Es una estructura laminar del mesencéfalo, cuyas capas más ventrales están relacionadas con la función motora participando en la orientación de la cabeza y los ojos hacia un estímulo visual (movimientos sacádicos) (Robinson, 1972; Wurtz y Goldberg, 1972; Chalupa y Thompson, 1980; Vaney et al., 1981; Linden y Perry, 1983; Perry y Cowey, 1984). Además, es una de las estructuras que modula la actividad del NGL, de las que hablaremos en la sección 1.3.2.
- El núcleo de Edinger-Westphal. Es una estructura situada en la parte posterior de los Núcleos Oculomotores (núcleos motores principales) responsable de la activación de los músculos ciliar y pupilar (Loewy et al., 1978; Loewy y Saper, 1978; Dorris et al., 1997).

En el NGL se genera la siguiente etapa del tramo visual, las *radiaciones ópticas* (Van Buren y Baldwin, 1958; Ebeling y Reulen, 1988), que transmiten la información hacia la Corteza Visual Primaria ipsilateral (ver figura 1.1).

²La imagen retiniana está invertida, de manera que el hemisferio visual derecho se proyecta en la hemirretina izquierda y viceversa.

1.3. El Núcleo Geniculado Lateral (NGL)

El Núcleo Geniculado Lateral es una de las estructuras principales del Tálamo que juega un papel fundamental en el procesamiento visual. El NGL de los mamíferos está organizado en capas y el número de éstas depende de su posición en la clasificación filogenética (Pettigrew et al., 1989; Kremers et al., 2005; Casagrande et al., 2007; Jeffries et al., 2014). En el modelo animal utilizado para registrar extracelularmente neuronas del tálamo visual, *Macaca mulatta*, el NGL consta de 6 capas: las dos más ventrales denominadas *magnocelulares* y las cuatro más dorsales denominadas *parvocelulares* (Kaas y Collins, 2003; Silveira et al., 2004; Kremers et al., 2005; Jeffries et al., 2014). Las capas *koniocelulares* son unas capas situadas entre las parvocelulares y las magnocelulares y cuyas células poseen propiedades intermedias entre las células de dichas capas (White et al., 2001). En la figura 1.2 se representa el NGL de un primate no humano en el que se observa la mencionada estructura laminar y los tipos celulares presentes en cada una de las capas.

Como ya se ha comentado en la sección anterior, las células ganglionares de la retina proyectan sus axones hacia el NGL utilizando el glutamato como neurotransmisor. La vía M proyecta sus axones a las capas magnocelulares del NGL, la vía P a las capas parvocelulares, y la vía K a las capas koniocelulares. Además, cada NGL recibe aferencias de ambas retinas, de modo que las capas 1, 4 y 6 reciben aferencias contralaterales y las 2, 3 y 5 ipsilaterales (Wiesel y Hubel, 1966; De Monasterio y Gouras, 1975; Cudeiro y Rivadulla, 2002; Kaas y Collins, 2003; Silveira et al., 2004; Kremers et al., 2005; Casagrande et al., 2007; Jeffries et al., 2014) (ver figura 1.2).

1.3.1. Tipos celulares del NGL

En el NGL existen dos tipos de células: las *células de relevo* y las *interneuronas* (Montero, 1991; Xu et al., 2001; Wang et al., 2011; Jeffries et al., 2014).

Las células de relevo son las neuronas que proyectan la información desde el NGL hacia la Corteza Visual. Se distinguen tres tipos de células de relevo en el NGL de los primates: las células magnocelulares (o células M), las células parvocelulares (o células P) y las células koniocelulares (o células K), que se corresponden con las células Y, X y W en los gatos respectivamente (Schiller y Malpeli, 1978; Kaplan y Shapley, 1982). Éstas células son exci-

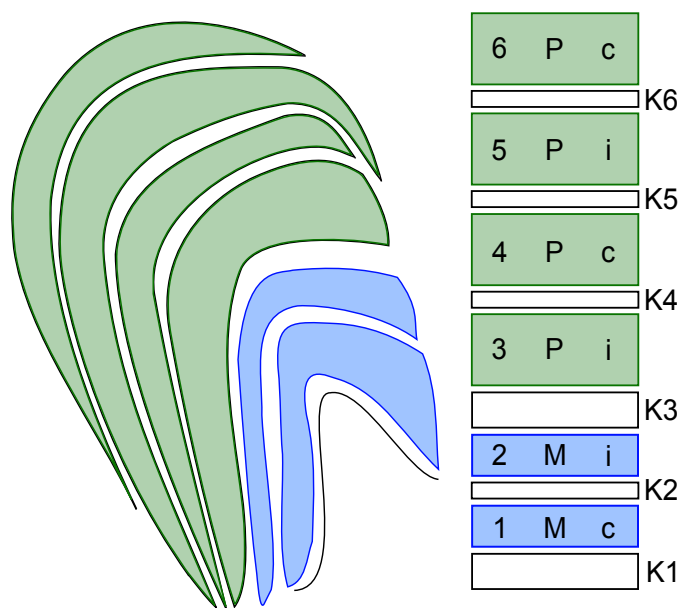


Figura 1.2: Representación esquemática del Núcleo Geniculado Lateral de un primate no humano. En la figura se muestran las capas del NGL (1-6), el tipo celular correspondiente (P: parvocelular; M: magnocelular; K: koniocelular) y de qué retina son las aferencias (c: contralateral; i: ipsilateral).

tadoras y utilizan el glutamato como neurotransmisor (Sherman y Guillery, 2001).

Las células parvocelulares³ son células pequeñas localizadas en las capas más dorsales del NGL (3-6), mientras que las células magnocelulares son de mayor tamaño y están ubicadas en las capas más ventrales del NGL (1,2) (figura 1.2). Las células koniocelulares están situadas en unas delgadas capas existentes entre las magnocelulares y parvocelulares. El número de células koniocelulares es significativamente menor que el resto de células de relevo (M y P), y sus características fisiológicas son variables, tomando características de las células parvocelulares como de las magnocelulares (Xu et al., 2001).

Por otro lado, las interneuronas son células que no proyectan su axón fuera del núcleo. Las interneuronas tienen función inhibitoria y utilizan el neurotransmisor γ -amino butírico (GABA) (Sherman y Guillery, 2001). Estas neuronas hacen sinapsis dentro del núcleo con neuronas excitadoras, y

³Del latín *parvus*, que significa pequeño.

al mismo tiempo reciben sinapsis excitadoras de las mismas neuronas de proyección (Cox y Sherman, 2000). Fisiológicamente son células con un soma pequeño y un árbol dendrítico muy poblado y extendido, y suponen aproximadamente el 30 % de las células del NGL en los primates (Tömböl, 1968; Weber y Kalil, 1983; Montero, 1986).

La respuesta visual en cada tipo celular es diferente. Las células P tienen una baja sensibilidad al contraste para una frecuencia espacial alta, mientras que las células M tienen una alta sensibilidad al contraste para frecuencias espaciales bajas y medias (Hicks et al., 1983; Derrington y Lennie, 1984; Irvin et al., 1986; Norton et al., 1988; O'Keefe et al., 1998; Naito et al., 2013). En cuanto a las respuestas cromáticas, las células P responden mejor a estímulos con color mientras que las células M responden con mayor intensidad a estímulos acromáticos (Derrington et al., 1984). Los campos receptores de las células de relevo también son diferentes para cada tipo. Las células magnocelulares tienen un campo receptor de mayor tamaño que las células parvocelulares para una misma excentricidad. En cuanto a las células koniocelulares, éstas poseen campos receptores de mayor tamaño que las células M y P para las mismas excentricidades, mostrando además una variabilidad mayor en su tamaño (Norton y Casagrande, 1982; Irvin et al., 1993). Además, las células P tienen una respuesta más lenta y sostenida a los estímulos visuales mientras que las células M poseen una respuesta más rápida y transitoria (Sherman et al., 1976; Dreher et al., 1976; Norton et al., 1988; Maunsell et al., 1999). Por otra parte, no existen diferencias en la sumación espacial⁴ de las células M, P y K (Shapley et al., 1981; Usrey y Reid, 2000). Las células M y P no muestran diferencias en su respuesta a estímulos con diferentes orientaciones; sin embargo, estudios recientes muestran la presencia de células K con una selectividad a la orientación del estímulo visual (Cheong et al., 2013), lo cual podría explicar los resultados obtenidos en otro estudio (Xu et al., 2001) en el que el 34 % de las células K registradas no respondían a un enrejado (grating, en inglés) en movimiento.

A nivel electrofisiológico, existe diferencia en la morfología de los potenciales de acción de las células de relevo en comparación con los de las interneuronas (Pape y McCormick, 1995; Nowak et al., 2003; Reynolds, 2008; Grasse et al., 2013). Esta diferenciación es debida a que las interneuronas

⁴La respuesta de una célula del NGL aumenta cuando aumenta el tamaño o la intensidad del estímulo visual, siempre que se esté estimulando la región central del campo receptor.

tienen una repolarización más rápida que las células de relevo (Freund y Buzsáki, 1996), de manera que los potenciales de acción (spikes, en inglés) de las interneuronas tienen una duración inferior con respecto a las células excitadoras.

1.3.2. Aferencias moduladoras en el NGL

La información visual que llega al NGL procedente de las células ganglionares se ve muy influenciada por una gran variedad de entradas complejas excitadoras e inhibitoras (Sherman y Koch, 1986; Bickford et al., 2000; Cu-deiro y Rivadulla, 2002; Blitz y Regehr, 2005; Jeffries et al., 2014) procedentes no solo de otras áreas visuales como la Corteza Visual (V1), el Pretectum, el Colículo Superior (CS), el Núcleo Parabigeminal (NPB) o el Núcleo Reticular Talámico (NRT), sino también de otras estructuras del cerebro que no son puramente visuales, como el Núcleo Dorsal del Rafe o el *locus coeruleus* (Sherman y Koch, 1986; McCormick, 1989; Crunelli y Leresche, 1991; Funke et al., 1993; Casagrande, 1994; Uhlrich et al., 1995; Sherman y Guillery, 2001) que superan en gran número a las aferencias de las vías visuales ganglionares (Van Horn et al., 2000). A continuación vamos a referirnos a cada uno de los núcleos que modulan la actividad del NGL:

- El *tectum*, o también denominado Colículo Superior (CS) en los mamíferos, es una parte del mesencéfalo situada en la zona alta dorsal del tallo cerebral. Como ya se ha mencionado, posee una estructura laminar similar a la del NGL, cuyas capas superficiales están involucradas en la organización de los campos receptores del NGL y las restantes están vinculadas a los movimientos sacádicos de los ojos (Sprague y Jr., 1965; May, 2006; Tailby et al., 2012). El CS modula información a las capas K del NGL mediante receptores glutamatérgicos (Harting et al., 1991a,b).
- El *pretectum* es una zona del mesencéfalo limítrofe al CS y que está en conexión con las interneuronas del NGL. Las células de la vía pretectogénica son activadas durante los movimientos sacádicos, inhibiendo las interneuronas del NGL y en consecuencia desinhibiendo las células de relevo del NGL (Schmidt y Hoffmann, 1992; Schmidt, 1996).
- El Núcleo Reticular Talámico (NRT) se compone de una fina capa de

células dispuestas dorsalmente sobre el NGL⁵ y envía una importante inhibición hacia el NGL mediada por receptores GABA_A y GABA_B (Bowerly et al., 1984, 1987). Esta serie de conexiones poseen una gran importancia en el proceso de la información visual en el tálamo, para por ejemplo la configuración de los campos receptores de neuronas de relevo, o para la explicación de patrones de actividad que se pueden registrar en el tálamo y en la corteza dependiendo de la situación conductual del sujeto (atento, dormido, despierto) (Cudeiro y Rivadulla, 2002).

- El Núcleo Dorsal del Rafe (NDR) es un agregado celular que compone la zona dorsal del tallo encefálico. En el NDR se originan las aferencias serotoninérgicas, que produce un efecto excitador en las interneuronas del NGL que consecuentemente inhibe la actividad de las células de relevo. Éste efecto modulador de la actividad del NGL se demostró originalmente utilizando técnicas de iontoforesis y registro simultáneo de neuronas individuales (Kemp et al., 1982), así como estimulando eléctricamente células del NDR con patrones concretos y observando la actividad de las células de relevo del NGL. Como resultado de esta estimulación, se observó una supresión de la actividad de las células del NGL en periodos inmediatamente posteriores a la estimulación (Kayama et al., 1989).
- El Núcleo Parabigeminal (NPBG), en la mayoría de los mamíferos, es una pequeña estructura celular situada bajo el *brachium conjunctivum* conocida como área peribraquial. El NPBG tiene un doble efecto excitador sobre las células de relevo del NGL: por una parte, las fibras colinérgicas producen una despolarización de las neuronas de relevo, lo que permite modificar su modo de disparo, pasando de fásico (durante el sueño lento, por ejemplo) a tónico (al despertar) (Singer, 1973; McCormick y Prince, 1987; McCormick, 1992); por otra parte, las entradas colinérgicas actúan de forma opuesta sobre las interneuronas del núcleo geniculado y sobre las células del NPG inhibiéndolas, lo que supone una excitación de las células de relevo del NGL (Dingledine y Kelly, 1977; Ahlsén et al., 1984; Fitzpatrick et al., 1988; Cudeiro y Rivadulla, 2002). Además, junto con las aferencias colinérgicas, también

⁵El NRT es conocido como el Núcleo Perigeniculado (NPG) debido precisamente a su posición con respecto al NGL.

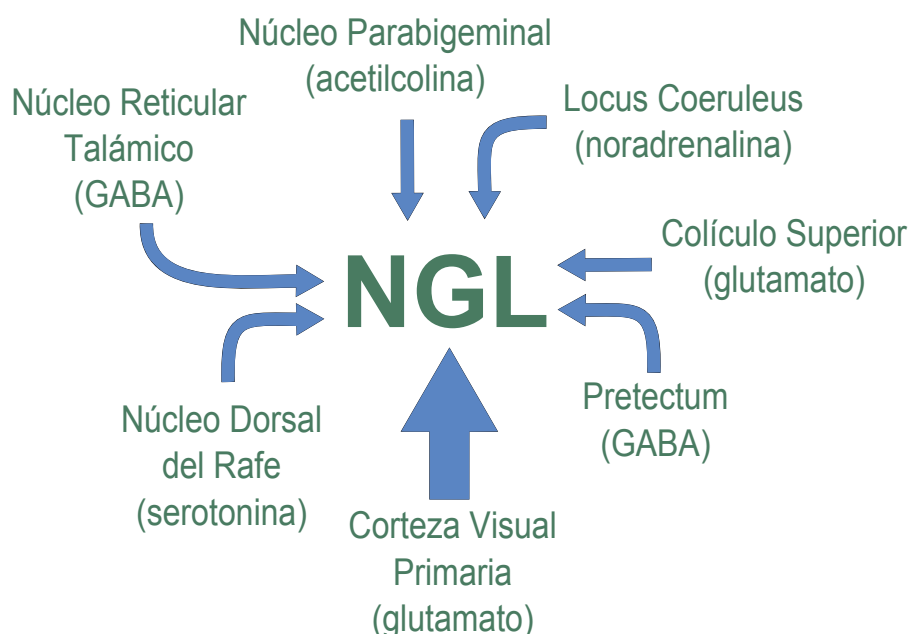


Figura 1.3: La imagen muestra un esquema de los núcleos que proyectan aferencias moduladoras hacia el NGL y el tipo de neurotransmisores implicado en cada una de ellas.

se libera el neurotransmisor óxido nítrico (NO), el cual está regulado por los canales de Ca^{2+} y que posee una alta capacidad de difusión, regulando la tasa de disparo en el NGL y el NRT (Cudeiro et al., 1996; Cudeiro y Rivadulla, 1999).

- El *locus coeruleus* es una región anatómica del tronco del encéfalo. En él se generan fibras noradrenérgicas excitadoras que afectan tanto a las células de proyección del NGL como al NRT (McCormick, 1989; Funke et al., 1993).

Es oportuno indicar que la modulación se realiza de manera independiente para cada una de los tipos celulares M, P y K, de manera que las entradas glutamatérgicas procedentes del Colículo Superior y las entradas colinérgicas procedentes del Núcleo Parabigeminal modulan la actividad principalmente de las células K (Harting et al., 1991b; Feig y Harting, 1994) mientras que las entradas GABAérgicas procedentes del Pretectum modulan la actividad de las células P (Harting et al., 1986; Bickford et al., 2000). En la figura 1.3

se representan esquemáticamente los núcleos que proporcionan aferencias en el NGL y el tipo de neurotransmisor de cada una.

1.4. La Corteza Visual Primaria (V1)

La corteza visual se ubica en el lóbulo occipital del cerebro y se compone de las áreas 17, 18 y 19 de Brodmann (Broadman, 1909). El área 17 de Brodmann, o *corteza estriada*, coincide funcionalmente con la *corteza visual primaria (V1)*. Éste área está comprimida hacia el interior como consecuencia de la expansión de la corteza visual extraestriada y la corteza parietal posterior, de manera que se localiza en el polo caudal del hemisferio cerebral.

Al igual que ocurría en el NGL, la corteza visual posee una arquitectura laminar (IMeynert y des Gehirnbaues, 1872), quedando dividida en 6 capas, enumeradas de la I hasta la VI siendo la capa I la más externa y la capa VI la más interna (Lewis, 1879; Ramón y Cajal y Azoulay, 1911). Además de una estructura laminar, la corteza visual también posee una organización en columnas verticales en las que se agregan las neuronas y que supone una unidad básica funcional en la corteza cerebral (de No y Fulton, 1938; Mountcastle et al., 1957; Hubel y Wiesel, 1962). La capa IV de V1 tiene un tamaño mayor que las demás y está subdividida en tres subcapas: IVA, IVB y IVC, al igual que la capa VI, que también está subdividida en subcapas de menor tamaño.

En los primates, las neuronas magnocelulares y parvocelulares del NGL proyectan sus axones mayoritariamente en la capa IVC de VI, aunque también proyectan información, en menor medida, en la capa VI de V1 (Hubel y Wiesel, 1972; Hendrickson et al., 1978; Blasdel y Lund, 1983). Al igual que ocurría en el NGL, en la corteza visual primaria se mantiene el paralelismo en la vía visual, ergo los axones procedentes de las capas magnocelulares del NGL establecen sinapsis en la mitad más externa de la subcapa IVC, denominada $IVC\alpha$, mientras que los axones de las capas parvocelulares se proyectan en la mitad más interna de la subcapa IVC, denominada $IVC\beta$ (Briggs y Usrey, 2010, 2011). Las aferencias de las capas koniocelulares proyectan sus axones en las capas I y IVA y a las capas II y III, lo que se demuestra en las *manchas* ricas en citocromo oxidasa (CO) (Casagrande, 1994; Hendry y Reid, 2000; Briggs y Usrey, 2010, 2011) (ver figura 1.4).

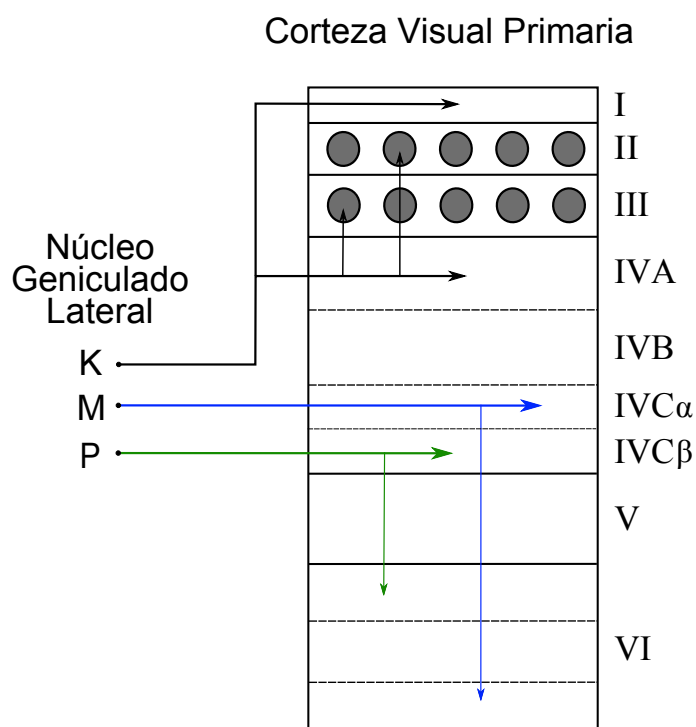


Figura 1.4: Esquema que ilustra las aferencias que llegan a cada una de las capas de V1 procedentes de los distintos tipos celulares del NGL.

1.4.1. Tipos celulares de V1

Los numerosos tipos de neuronas que encontramos en V1 pueden clasificarse principalmente en dos tipos celulares: *excitadoras* e *inhibidoras* (Lund, 1973; Gilbert y Wiesel, 1983; Van Essen, 1985; Henny y Jones, 2008; Kätzel et al., 2011)

Las células excitadoras utilizan el glutamato como neurotransmisor, y en la corteza visual nos encontramos dos tipos de células excitadoras: las *celulas estrelladas* y las *celulas piramidales*.

- Las células estrelladas, que tienen espinas dendríticas, están localizadas en la capa IV de la corteza. Reciben aferencias talámicas y sus axones permanecen dentro de la corteza conectando las diferentes capas que la componen y ejerciendo de receptores de las aferencias talámicas (LeVay, 1973; Gilbert y Wiesel, 1983; Van Essen, 1985).

- Las células piramidales⁶ son células de proyección (Ramón y Cajal y Azoulay, 1911), poseen un único axón de gran longitud, una gran dendrita apical, múltiples dendritas basales y la presencia de espinas dendríticas (Sholl, 1953). Son células que proyectan la información a otras áreas de la corteza y estructuras subcorticales. Son muy numerosas y suponen el 70 % del total de células existente en V1 (Gilbert y Kelly, 1975; Ichida y Casagrande, 2002).

Dentro de las células piramidales encontramos un grupo de células denominado *corticofugales*. Son células que envían sus axones fuera de la corteza, de modo que conectan la corteza con diferentes estructuras del cerebro. Existen diversos tipos de células corticofugales dependiendo de las regiones del encéfalo y regiones subcorticales que alcanzan: células córtico-espinales, las células córtico-reticulares, córtico-tectales... pero existen un tipo concreto de células corticofugales que son de gran interés para nosotros: las *células córtico-talámicas*.

Las células córtico-talámicas que se encuentran localizadas exclusivamente en las subcapas superior e inferior de la capa VI de V1 y constituyen el 14 % del total celular de esa lámina (Fitzpatrick et al., 1994). Las células córtico-talámicas envían aferencias desde V1 al NGL, constituyéndose una conexión de retroalimentación entre estas dos estructuras que supondrá la principal aferencia moduladora en el NGL (Swadlow, 1983; Cudeiro y Sillito, 2006; Sillito et al., 2006; Briggs y Usrey, 2011). Además, las células cortico-talámicas también envían información hacia otras capas de la propia corteza y hacia el núcleo reticular talámico (Yoshioka et al., 1994; Briggs y Usrey, 2007; Thomson, 2010; Briggs y Usrey, 2011).

Las células inhibitoras o interneuronas utilizan GABA como neurotransmisor y su función principal es la de conectar neuronas de proyección entre sí dentro de V1 (Tamás et al., 1998), de modo que sus axones permanecen siempre dentro de la propia corteza (Lee et al., 2005). Es importante destacar que, a pesar de que sólo hay un 30 % de interneuronas en la corteza, el papel de éstas es muy importante, puesto que la falta de inhibición produce alteración de los ritmos y diversas patologías. Pueden encontrarse según su morfología y su caracterización bioquímica diferentes tipos: *células en canasto*, *células en candelabro* y *células de axón ascendente* o *células de Martinotti*.

⁶Las células piramidales reciben su nombre debido a su morfología, ya que poseen un soma en forma triangular.

- Las células en canasto son células multipolares con dendritas lisas y axón desarrollado formando largas colaterales, características por las cuales reciben su nombre. Sus axones se ramifican en dirección lateral y rodean los cuerpos celulares de las células piramidales (Ramón y Cajal y Azoulay, 1911; Jones, 1975).
- Las células en candelabro son descritas como neuronas de disparo rápido. Este tipo de células poseen una gran cantidad de parvalbúmina, lo que las hace fácilmente distinguibles del resto de interneuronas gabaérgicas corticales (Somogyi et al., 1982; Taniguchi et al., 2013).
- Las células de Martinotti son células de axón ascendente, multipolares, con dendritas lisas o con un escaso número de espinas dendríticas. Estas células se encuentran en capas profundas de la corteza, cuyos axones se proyectan hacia la superficie pial⁷ (Ramón y Cajal y Azoulay, 1911; Lund, 1973).

1.5. Conexión *feedback* córtico-talámica

Las tres clases principales de neuronas del NGL transportan la información visual de manera directa hacia V1 a través de las radiaciones ópticas, de modo que los axones de las células magnocelulares se proyectan en la capa $IVC\alpha$, los axones de las células parvocelulares en la capa $IVC\beta$, y los axones de las células koniocelulares en las capas I y IVA y y hacia las regiones de las capas II/III identificadas por un mayor marcaje de citocromo oxidasa (CO). Además, los axones de las células magnocelulares y parvocelulares del NGL también proporcionan aferencias en la capa VI de V1, capa donde se localizan las células córtico-talámicas. Como consecuencia de esto, las células córtico-talámicas reciben aferencias directas del NGL, y a su vez envían aferencias a éste, creándose un bucle NGL-corteza-NGL de gran importancia en el procesamiento visual (Rivadulla et al., 2002; Cudeiro y Sillito, 2006; Sillito et al., 2006; Briggs y Usrey, 2007, 2011). Además, parte de los axones córtico-talámicos que se proyectan hacia el NGL se desvían hacia el NRT, creando un segundo bucle NGL-corteza-NRT-NGL de gran importancia a la hora de regular las inhibiciones laterales en el NGL (Uhlrich y Cucchiari, 1992; Uhlrich et al., 1995).

⁷La superficie pial es la zona más externa de la corteza, en contacto con la piamadre.

La capa VI de V1 se subdivide en 3 subcapas, y las células córtico-talámicas se localizan en las subcapas superior e inferior, de modo que las células de la capa intermedia no proyectan aferencias al NGL (Lund y Boothe, 1975; Fitzpatrick et al., 1994; Fitzpatrick, 1996). Las células córtico-talámicas de la subcapa superior, que reciben aferencias parvocelulares directas del NGL, proyectan sus axones hacia las zonas parvocelulares del NGL y hacia la capa IVC β de la propia corteza, mientras que las células cortico-talámicas de la subcapa inferior, que recibe aferencias magnocelulares directas del NGL, proyectan la información hacia las zonas magnocelulares del NGL y hacia la capa IVC α (Lund y Boothe, 1975; Yoshioka et al., 1994; Thomson, 2010; Briggs y Usrey, 2011). La subcapa intermedia de la capa VI de la corteza no envía información al NGL, pero sí a la zona media de la capa IVC en la que se mezclan axones de células magnocelulares y parvocelulares (Yoshioka et al., 1994; Thomson, 2010) (ver figura 1.5).

1.6. Campos receptores en el NGL

Como ya se ha comentado al principio de este capítulo, las neuronas en la retina, el NGL y V1 responden a estímulos luminosos en una región restringida del espacio visual denominada campo receptor (Hartline, 1938). Posteriormente, se definen éstos campos como *campos receptores clásicos* (CRC) (revisado en Allman et al. (1985)) y se define una zona externa que modula la respuesta de los CRC denominada *campos receptores extra-clásicos* (CREC) (Rao y Ballard, 1999; Solomon et al., 2002).

Kuffler describió la estructura de los campos receptores clásicos tanto de las células ganglionares de la retina, indicando su estructura circular con una organización centro-periferia antagonista (Kuffler et al., 1953) y determinando la existencia de dos tipos de células según los CRC que presentaban: células ON y células OFF. Posteriormente, Hubel y Wiesel confirmaron que los CRC en el NGL son análogos a los de la retina, conservando su estructura centro-periferia (Hubel y Wiesel, 1959, 1961, 1962). Las células ON responden a un incremento en la luminosidad del estímulo visual, y sus campos receptores tienen una zona central ON, y una zona periférica OFF, mientras que las células OFF responden a una disminución de la intensidad del estímulo visual, y sus campos receptores tienen un centro OFF y una periferia ON (De Valois et al., 1966; Schiller et al., 1986; Schiller, 1992) (ver figura 1.6). En el NGL, existe un equilibrio general entre el número de células ti-

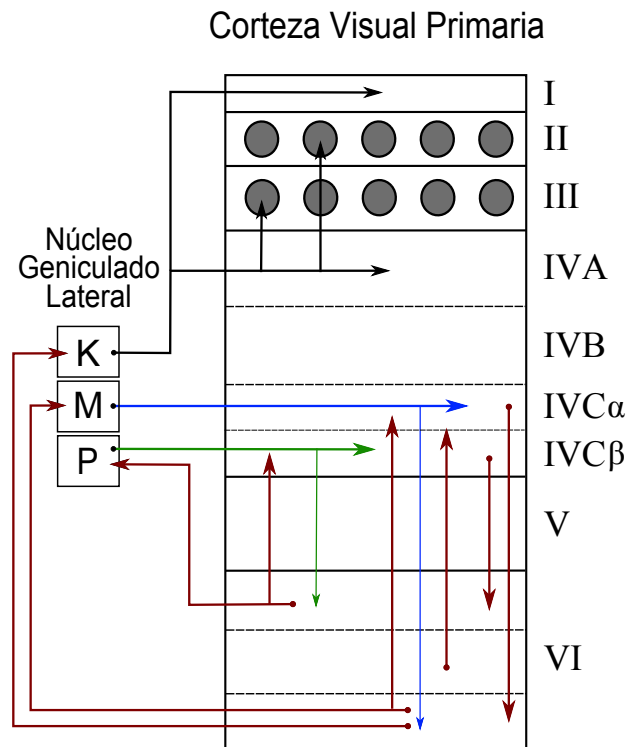


Figura 1.5: Esquema que complementa a la figura 1.4. En ella se muestran tanto las aferencias procedentes del NGL (negro) así como las proyecciones de las células cortico-talámicas (rojo) hacia el NGL y otras capas de V1, creándose una conexión de retroalimentación entre ambas estructuras.

po ON y OFF existentes en las distintas capas; sin embargo, este equilibrio se pierde si estudiamos la proporción de células ON y OFF en las capas magnocelulares y parvocelulares. En las capas magnocelulares aparece una mayor proporción de células con campos receptores tipo OFF y en las capas parvocelulares existe una mayor proporción de células con campos receptores de tipo ON (Levitt et al., 2001). Concretamente en los primates de la especie *Macaca mulatta* existen ciertas variantes respecto a la norma general en la distribución de los tipos celulares en las capas parvocelulares: existe un mayor número de células con campos receptores tipo ON en las capas 5 y 6, mientras que en las capas 3 y 4, el balance entre células ON y OFF se encuentra más equilibrado (Schiller y Malpeli, 1978; Levitt et al., 2001).

La configuración centro-periferia de una célula con un campo receptor

tipo ON implica una despolarización de la neurona como respuesta a un estímulo visual en el centro de su campo receptor (respuesta ON); en cambio, un estímulo visual situado en la periferia de su campo receptor implicaría una hiperpolarización como respuesta (respuesta OFF). De este modo, la estructura clásica de los campos receptores puede modelarse como la suma de dos gaussianas, una más estrecha que supone la componente excitadora y una más amplia que refleja la componente inhibitora (Hartline, 1940; Barlow, 1953; Hubel y Wiesel, 1962), de forma que la resultante es una gaussiana con una forma característica denominada *Sombrero Mexicano* (*Mexican Hat*) (Jeffries et al., 2014), y que puede ser descrita mediante la expresión (Dayan y Abbott, 2003)

$$CR(x, y) = CR_c(x, y) - kCR_p(x, y). \quad (1.1)$$

Esta expresión modela la teoría conocida como *diferencia de gaussianas* (*DOG en inglés*), que plantea los campos receptores como una superposición de una parte central excitadora CR_c y una periferia inhibitora CR_p . Dado que las expresiones matemáticas de las gaussianas para la parte central y periférica son

$$CR_c(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_{cen}^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma_{cen}^2}\right) \quad (1.2)$$

$$CR_p(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma_{per}^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma_{per}^2}\right) \quad (1.3)$$

la expresión 1.1 toma la forma

$$CR(x, y) = \pm \left[\frac{1}{2\pi\sigma_{cen}^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma_{cen}^2}\right) - \frac{k}{2\pi\sigma_{per}^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma_{per}^2}\right) \right], \quad (1.4)$$

donde el primer término de (1.4) hace referencia al centro del campo receptor, el segundo término a la periferia del campo receptor, el parámetro k controla la relación centro-periferia del campo y los parámetros σ_{cen} y σ_{per} controlan el tamaño de la región central y de la región periférica respectivamente. El signo \pm permite representar tanto células tipo ON (+) como células tipo OFF (-).

Los campos receptores tienen un tamaño variable en función del tipo de célula. Así, las células parvocelular en los primates tienen campos receptores

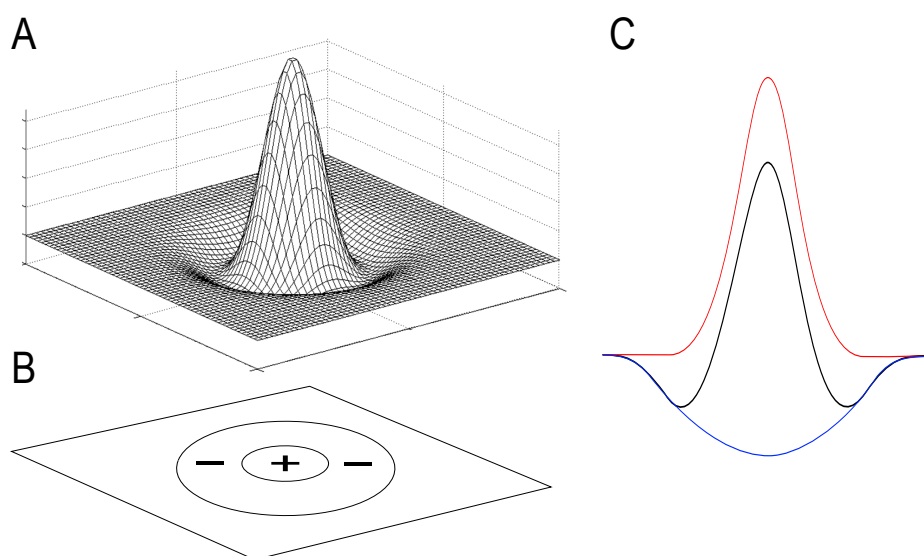


Figura 1.6: Representación tridimensional (A) de la estructura de un campo receptor clásico de las células del NGL con un centro ON o OFF y una periferia antagonista obtenida a partir de la expresión (1.4) y su proyección bidimensional (B). Además se muestra el campo receptor modelado (C) por función denominada *Sombrero Mejicano* (curva negra) fruto de la suma de dos gaussianas, una más estrecha que supone la componente excitadora (curva roja) y una más amplia que refleja la componente inhibitora (curva azul).

pequeños con una alta resolución espacial (Derrington y Lennie, 1984; Norton et al., 1988; Xu et al., 2002), mientras que las células magnocelulares tienen campos receptores mayores con resoluciones espaciales inferiores (Wiesel y Hubel, 1966; Enroth-Cugell y Robson, 1966; Xu et al., 2002)). Además, el tamaño de los campos receptores también depende de la posición que ocupe con respecto a la retina, de manera que los campos receptores situados en la zona de la fóvea (*area centralis* en los gatos) tienen un tamaño aproximado de un grado, y éste va aumentando de manera progresiva a medida que nos alejamos de la fóvea, hasta tener un tamaño de campo receptor que oscila entre los 3° y los 5° en la zona periférica del campo visual tanto en la retina (Hammond, 1974) como en el NGL (Kremers y Weiss, 1997).

La respuesta visual en el NGL revela fenómenos inhibitorios que no puede ser explicados por la concepción de campos receptores con estructura centro-periferia clásica, como la saturación de la respuesta visual cuando se aumenta el contraste del estímulo (Derrington y Lennie, 1984; Chino y Kaplan, 1988;

Sclar et al., 1990; Kremers et al., 2001; Alitto y Usrey, 2004) o la reducción de la respuesta cuando el tamaño del estímulo se aumenta más allá de cierto valor óptimo (Cleland et al., 1983; Murphy y Sillito, 1987; Jones y Sillito, 1991; Solomon et al., 2002). En estos fenómenos la respuesta es menor de lo que se esperaría en un CRC. Los CREC están aún hoy en día vagamente definidos; a pesar de eso, es conocido que un estímulo situado sobre el CREC es capaz de modular la respuesta al estímulo en el CRC pero sin ser capaz de generar potenciales de acción (Allman et al., 1985).

1.6.1. Efecto de la conexión *feedback* en los campos receptores talámicos

A lo largo de la vía visual, los campos receptores van sufriendo cambios dependiendo de la estructura en la que se estén estudiando. Los campos receptores de la retina dependen de la relación entre excitaciones e inhibiciones de las células retinianas que convergen en las células ganglionares. De igual modo, los campos receptores del NGL se determinan por las entradas retinianas sobre una misma célula talámica y de su relación con las interneuronas inhibitorias del NGL. Y lo mismo ocurre en la corteza visual, donde los campos receptores se ven determinados por las entradas talámicas y por sus conexiones con las interneuronas locales y con las neuronas corticofugales (DeAngelis et al., 1995). Éstas últimas, y en concreto las neuronas córtico-talámicas, crean una conexión *feedback* entre la corteza y el tálamo que supone aproximadamente un 30 % de las aferencias totales que llegan al NGL, lo que supone que esta influenciando directamente (e indirectamente a través del NRT) la respuesta de las células de relevo y de las interneuronas que se encuentran allí (Murphy y Sillito, 1996; Erişir et al., 1997; Van Horn et al., 2000). Estos procesamientos adicionales que ocurren en el NGL como consecuencia de las aferencias moduladoras generan una serie de inhibiciones laterales en las células de relevo del NGL, inhibiendo células que aún no han sido estimuladas y condicionando por tanto su respuesta. Para averiguar hasta qué punto llega esta influencia se han utilizado diversas técnicas (fármacos, corriente eléctrica, campos magnéticos) para inactivar la corteza, observando cambios en la propia actividad de las células del NGL (Murphy y Sillito, 1987; Sillito et al., 1993; Cudeiro y Sillito, 1996; Angelucci y Sainsbury, 2006; De Labra et al., 2007; Andolina et al., 2007, 2013) que se reflejan en la realización de una tarea psicofísica de detección de estímulos (Aguila et al. (2014), este trabajo).

Numerosos estudios muestran la influencia del feedback cortical en las respuestas de las células del del NGL (Marrocco et al., 1982; Wörgötter et al., 2002; Sillito et al., 2006), así como en las propiedades espaciales de sus CR (Espinosa et al., 2011; Andolina et al., 2013; Jeffries et al., 2014). El efecto más común observado es que la ausencia de feedback córtico-talámico provoca un aumento de la componente inhibitoria y por tanto una reducción de la respuesta de los CR del NGL modificando la relación centro-periferia. Por otra parte, trabajos clásicos (Tsumoto et al., 1978) ya mostraron que el efecto del feedback parece afectar de forma diferente una zona retinotópicamente relacionada con la zona que boqueas en la corteza en comparación con zonas retinotópicamente más alejadas. Otros trabajos realizados en nuestro grupo (Rivadulla et al., 2002) ponen de manifiesto que el feedback cortical aumenta la excitación en el centro de los CR del NGL modulando las interacciones centro-periferia, además de contribuir a la desaparición de la selectividad a la longitud en las células del NGL observada en estudios previos tanto en el propio NGL (Murphy y Sillito, 1987) como en la corteza (Hubel y Wiesel, 1965).

A pesar de estos resultados, la manera en que el feedback cortical modula las propiedades de los campos receptores no está clara ya que por un lado excita a las células de relevo del NGL, pero por otro también excita a las interneuronas y las células de NRT. Se trata de un balance neto de efectos que parece decantarse por una disminución de la excitación cuando se elimina el feedback cortical. Algunos estudios sugieren que la conexión córtico-talámica produce una inhibición extra-clásica debida la estimulación del campo receptor extra-clasico (Alitto y Usrey, 2008). El nivel de supresión de la respuesta en las células del NGL era similar al encontrado en la retina, lo que confirma que las características de los efectos inhibitorios extra-clásicos en la retina son similares a los del NGL (Solomon et al., 2006).

Así pues, existen muchas evidencias que demuestran que el feedback córtico-talámico tiene una gran importancia en el procesamiento visual, modulando la excitación y la inhibición del tálamo visual y consecuentemente manteniendo la organización y estructura de los CR bajo un fino control cortical.

Capítulo 2

Fundamentos del Magnetismo

*Como un ganso desplumado y escuálido
me preguntaba con voz indecisa
si de todo lo que estaba leyendo
haría alguna vez uso en la vida.*

James Clerk Maxwell, sobre
su educación en Cambridge

A lo largo de los experimentos desarrollados en esta Tesis se ha hecho uso de bobinas y de imanes para la generación de campos magnéticos de intensidad moderada (0,5 T - 1,5 T) (Rosen, 2003), de modo que es oportuno explicar los fundamentos físicos que explican esta fenomenología.

El magnetismo es un fenómeno que se conoce desde varios siglos antes de Cristo. En aquella época se observó que ciertos elementos, como el Hierro, el Cobalto o el Manganeso, poseían la capacidad de atraer a otros elementos en su estado natural, una propiedad hasta entonces desconocida ya que sólo se sabía de la existencia de la gravedad y la electricidad como propiedades fundamentales de la materia. Así pues, esta característica específica, que no estaba en principio relacionada ni con la gravitación, puesto que no se manifiesta siempre, ni con la electricidad, ya que por sí solos los elementos que tienen esta habilidad no poseen ninguna propiedad eléctrica aparente, constituía el descubrimiento de una nueva propiedad física que posteriormente se descubriría que estaba íntimamente ligada con la electricidad y que se convertiría en una de las interacciones fundamentales.¹ A esta nueva pro-

¹A pesar de ser propiedades físicas diferentes, existen analogías entre todas ellas, de tal forma que al igual que la interacción entre partículas cargadas produce una *interacción*

propiedad física se la llamó *magnetismo*, en honor a la ciudad turca *Magnesia del Meandro*, donde este fenómeno fue observado por primera vez, y a estos materiales que en su estado natural poseen propiedades magnéticas se les denominó *imanes* (Mottelay, 2008).

Durante mucho tiempo se pensó que los imanes eran la única forma de poner de manifiesto éste fenómeno, y crear así una *interacción magnética*. Sin embargo, los imanes no son la única manera de crear campos magnéticos. La otra forma por la que se crean campos magnéticos es a través de una *corriente eléctrica*. La corriente eléctrica se define como el flujo de portadores de carga que atraviesa un área por unidad de tiempo, esto es,

$$I = \frac{\Delta Q}{\Delta t}, \quad (2.1)$$

siendo ΔQ un diferencial de carga (carga puntual) y Δt un diferencial de tiempo (unidad de tiempo). Esta conexión entre la electricidad y el magnetismo fue descubierta por Hans Christian Oersted (Oersted, 1820), hacia el siglo XIX, cuando observó que el paso de una corriente eléctrica por un cable de cobre influía sobre la orientación de la aguja de una brújula, y fue desarrollada posteriormente por André Marié Ampère (Ampère, 1826). Sin embargo, no fue hasta 1860 cuando James Clerk Maxwell desarrolló una teoría completa de la electricidad y el magnetismo, según la cual *un campo eléctrico variable crea un campo magnético y viceversa*, demostrando matemáticamente que ambas propiedades estaban estrechamente relacionadas. A estas leyes se las denominó *ecuaciones de Maxwell*, y se consideran hoy día el fundamento teórico completo del electromagnetismo (Maxwell, 1863, 1881).

2.1. Campo magnético y líneas de campo

Como hemos comentado, la interacción magnética como tal tiene similitud con sus análogas eléctrica y gravitatoria, de manera que al igual que una interacción eléctrica genera un *campo eléctrico*, y una interacción gravitatoria genera un *campo gravitatorio*, la interacción magnética genera un *campo magnético*. El campo es un concepto abstracto que expresa toda zona del espacio que es afectada por una interacción, por lo tanto para nuestro objeto de estudio, el campo magnético se refiere a toda zona del espacio afectada por una interacción magnética.

eléctrica, la interacción entre compuestos que poseen propiedades magnéticas se denomina *interacción magnética*.

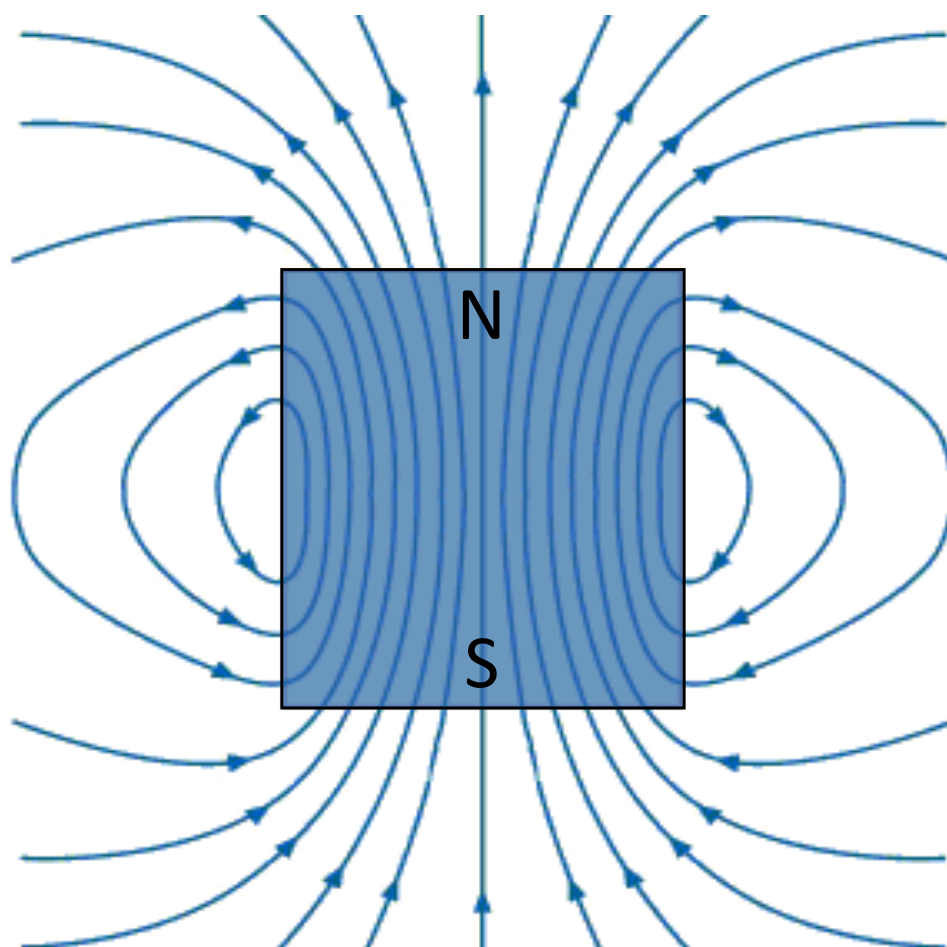


Figura 2.1: Ilustración que representa las líneas de campo de un dipolo magnético (imán), donde N es el polo norte magnético y S el polo sur magnético. Las líneas de campo magnético son cerradas y su polaridad queda definida por los polos magnéticos.

El campo magnético puede ser representado visualmente mediante las *líneas de campo*, un concepto válido tanto para los campos magnéticos así como para los eléctricos (ver figura 2.1). En ambos casos, la dirección y el sentido del campo vienen indicados por la dirección y el sentido de las líneas de campo y el módulo del campo por la densidad de líneas en una región del espacio. Sin embargo, existen dos diferencias fundamentales entre las líneas de campo eléctrico y las líneas de campo magnético:

1. Las líneas de campo eléctrico poseen la dirección de las líneas de fuerza eléctrica actuando sobre una carga, mientras que las líneas de campo

magnético son perpendiculares a la fuerza magnética que actúa sobre una carga.

2. Las líneas de campo eléctrico no son cerradas: comienzan en las cargas positivas y terminan en las negativas, mientras que las líneas de campo magnético son cerradas.

2.2. Ley de Coulomb

La Ley de Coulomb enuncia que la fuerza eléctrica entre dos cargas puntuales q_1 y q_2 resulta ser

$$F_e = k \frac{q_1 q_2}{R^2}, \quad (2.2)$$

donde R es el módulo de la distancia entre las cargas q_1 y q_2 , y k es una constante de proporcionalidad dependiente del sistema de unidades utilizado. En el Sistema Internacional, esta constante viene dada por $1/4\pi\epsilon$, donde ϵ es una constante denominada *permitividad eléctrica*, y depende del medio en el que se encuentren las cargas. El aire es un material que posee una permitividad eléctrica muy baja, de manera que se puede igualar a la permitividad eléctrica del vacío, ϵ_0 , cuyo valor es

$$\epsilon_0 = 8,854 \times 10^{-12} \mathbf{F/m}.$$

De este modo, la Ley de Coulomb para dos cargas dispuestas en el mismo medio (suponiendo el aire) resulta ser

$$F_e = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_1 q_2}{R^2}. \quad (2.3)$$

2.3. Fuerza de Lorentz

La existencia de un campo magnético \mathbf{B} implica que en las regiones del espacio afectadas por él, una partícula con carga q y velocidad \mathbf{v} sentirá una fuerza proporcional a su carga y su velocidad ([Lorentz, 1937](#)),

$$F_m = q\mathbf{v} \times \mathbf{B}. \quad (2.4)$$

La fuerza magnética actúa en la dirección perpendicular al plano que forman la velocidad y el campo magnético. Además, cuando la partícula se mueve en una zona en la que coexisten un campo eléctrico y uno magnético (conocido como campo electromagnético), la fuerza total que experimentará la partícula

será una suma de la fuerza debida al componente eléctrico y la fuerza debida al componente magnético (Lorentz, 1937), es decir

$$F_m = q(\mathbf{E} + \mathbf{v} \times \mathbf{B}). \quad (2.5)$$

Desarrollando esta expresión en términos de las cargas eléctricas, la velocidad de ambas y la distancia entre ellas, la ecuación (2.5) toma la forma

$$F_m = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{q_1 q_2}{R_{12}^2} \mathbf{v}_2 \times (\mathbf{v}_1 \times \mathbf{R}_{12}), \quad (2.6)$$

donde v_1 y v_2 son las velocidades de las cargas q_1 y q_2 respectivamente, R_{12} es el módulo de la distancia entre ambas cargas, y μ_0 es una constante denominada *permeabilidad en el vacío*,

$$\mu_0 = 4\pi \times 10^{-7} \text{ T} \cdot \text{m/A}.$$

La expresión (2.6) es conocida como *fuerza de Lorentz*. A partir de la ecuación (2.4), se puede definir el campo magnético \mathbf{B} en función de la fuerza magnética \mathbf{F} ejercida sobre una carga móvil. La unidad de medida del campo magnético en el Sistema Internacional (SI) es el *tesla* (T), y matemáticamente puede ser definida a partir de otras unidades fundamentales del SI:

$$1 \text{ T} = \frac{\text{N}}{\text{Cm/s}} = \text{N/A} \cdot \text{m}. \quad (2.7)$$

2.4. Fuerza de Lorentz vs Ley de Coulomb

Supongamos una situación en la que dos cargas q_1 y q_2 se mueven de forma paralela la una a la otra con la misma velocidad, de modo que el triple producto vectorial de la expresión (2.6) resulta

$$\mathbf{v}_2 \times (\mathbf{v}_1 \times \mathbf{R}_{12}) = v_2 v_1 \sin\vartheta = v^2,$$

por lo que la expresión (2.6) toma la forma

$$F_m = \frac{\mu_0}{4\pi R_{12}^2} q_1 q_2 v^2. \quad (2.8)$$

Comparando esta expresión con la fuerza de Coulomb (2.3) obtenemos

$$\frac{F_m}{F_e} = \epsilon_0 \mu_0 v^2 = \left(\frac{v}{c}\right)^2, \quad (2.9)$$

ya que la velocidad de la luz viene dada por $c = 1/\sqrt{\mu_0\epsilon_0}$. De este modo, podemos expresar la fuerza magnética F_m como la fuerza eléctrica de Coulomb F_e multiplicada por un factor $(v/c)^2$, es decir

$$F_m = F_e \left(\frac{v}{c}\right)^2. \quad (2.10)$$

Esto indica que la fuerza magnética es la resultante de cargas eléctricas inmersas en un movimiento relativo.

2.5. Energía magnética y momento magnético

Cuando una partícula se sitúa en el seno de un campo magnético, no sólo experimenta una fuerza magnética que tiende a moverlo en el espacio (ver ecuación 2.5), sino que también experimenta un momento o torque magnético, T_m , que tiende a alinearla con respecto a la dirección del campo. Este momento magnético puede ser calculado a partir de la expresión de la energía magnética, U (Landau et al., 1984).

La energía magnética tiene la siguiente expresión matemática

$$U = -\frac{1}{2}\mathbf{m} \cdot \mathbf{B}, \quad (2.11)$$

donde \mathbf{m} es el momento dipolar magnético y \mathbf{B} es la intensidad del campo magnético. El momento dipolar magnético se considera la integral de la magnetización \mathbf{M} sobre un volumen V ,

$$\mathbf{m} = \int_V \mathbf{M} \cdot dV. \quad (2.12)$$

Por otra parte, la imanación, o magnetización, se define matemáticamente como

$$\mathbf{M} = \frac{\chi_m}{\mu_0}\mathbf{B}, \quad (2.13)$$

donde χ_m es la susceptibilidad magnética, y μ_0 es la permeabilidad magnética, ambos coeficientes característicos del material. Si asumimos que estamos en un medio en el que el campo magnético \mathbf{B} y la susceptibilidad magnética χ_m son constantes, la magnetización es constante en todo el volumen y por tanto la expresión 2.12 toma la forma

$$\mathbf{m} = \mathbf{M} \cdot V = \frac{\chi_m}{\mu_0}V\mathbf{B}. \quad (2.14)$$

Sustituyendo la ecuación (2.14) en (2.11) obtenemos

$$U = -\mathbf{M} \cdot \mathbf{V} = \frac{\chi_m}{2\mu_0} V B^2, \quad (2.15)$$

A partir de esta expresión, se puede calcular el momento magnético como

$$T_m = - \left(\frac{\delta U}{\delta \vartheta} \right) \mathbf{u} = -\mathbf{M} \times \mathbf{B}, \quad (2.16)$$

donde ϑ es el ángulo existente entre el vector magnetización y el campo magnético, y \mathbf{u} es el vector unitario perpendicular al plano que forman \mathbf{M} y \mathbf{B} .

2.6. Ley de Biot y Savart

Una carga puntual q que se mueve con velocidad v produce un campo magnético \mathbf{B} (Biot y Savart, 1820, 1821) dado por la expresión

$$\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{q\mathbf{v} \times \mathbf{r}}{r^2}, \quad (2.17)$$

donde \mathbf{r} es el vector unitario espacial, que apunta hacia la carga q , r es la distancia al punto donde medimos el campo magnético. Supongamos ahora que tenemos un elemento de corriente y queremos calcular el campo magnético producido por él. En la expresión (2.17) tenemos el factor $q\mathbf{v}$ que hace referencia a la carga y la velocidad de una partícula puntual. Sabiendo que $\mathbf{v} = dl/dt$, y teniendo en cuenta la expresión (2.1) deducimos que

$$q\mathbf{v} = I d\mathbf{l},$$

de modo que sustituyendo en (2.17) obtenemos

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\mathbf{l} \times \mathbf{r}}{r^2}, \quad (2.18)$$

La ecuación (2.18) se conoce como *ley de Biot y Savart*. Tanto la expresión (2.17) como (2.18) miden el campo magnético creado por una carga móvil $q\mathbf{v}$ o un elemento de corriente $I d\mathbf{l}$. Observar que el campo magnético decrece con el cuadrado de la distancia, al igual que el campo eléctrico. Sin embargo, una observación importante que debe hacerse es que si medimos el campo magnético creado por un elemento de corriente en un punto situado a lo largo de la línea del elemento de corriente (es decir, el campo magnético creado por un cable de corriente sobre el mismo cable), obtendremos como resultado que el campo es nulo (Lyness, 1963). Matemáticamente, en la ecuación

(2.18), $d\mathbf{B} = 0$ si $d\mathbf{l}$ y \mathbf{r} son paralelos o antiparalelos (por la definición de un producto vectorial).

2.6.1. Campo creado por una espira de corriente

Partiendo de la expresión (2.18), un elemento de corriente $I d\mathbf{l}$ sobre una espira de radio R genera un campo magnético $d\mathbf{B}$ en su centro y a lo largo de su eje

$$d\mathbf{B} = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I d\mathbf{l} \cdot \text{sen}\vartheta}{R^2}, \quad (2.19)$$

donde ϑ es el ángulo que forma el diferencial de corriente con el vector unitario \mathbf{r} . Este ángulo es 90° para cada elemento de corriente, de manera que $\text{sen}\vartheta = 1$. El campo magnético total se obtiene integrando todos los elementos de corriente a lo largo de la espira, de modo que

$$B = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I}{R^2} \oint d\mathbf{l}. \quad (2.20)$$

La integral del diferencial de longitud a lo largo de toda la espira es precisamente la longitud de esta, $2\pi R$, por lo que la expresión del campo magnético en el centro de la espira resulta ser

$$B = \frac{\mu_0}{4\pi} \frac{I}{R^2} \cdot 2\pi R = \frac{\mu_0 I}{2R} \quad (2.21)$$

2.7. Campo magnético creado por un imán: la hipótesis de Ampère

A mediados del siglo XIII, Piérre de Maricourt descubrió que si una aguja se deja libremente e distintas posiciones sobre un imán natural con forma esférica, se orienta a lo largo de líneas que, rodeando el imán, pasan por puntos situados en extremos opuestos de la esfera. Estos puntos fueron llamados *polos del imán*. Muchos fueron los que desde aquel momento observaron que todo imán, cualquiera que sea su forma, posee dos polos, un polo norte y un polo sur², donde la fuerza ejercida por el imán tiene su máxima intensidad.

La fuerza creada entre dos polos magnéticos y dos cargas eléctricas es semejante, aunque tiene una diferencia fundamental: los polos magnéticos

²Los polos norte y sur de un imán fueron denominados así por su semejanza con los polos magnéticos de la Tierra.

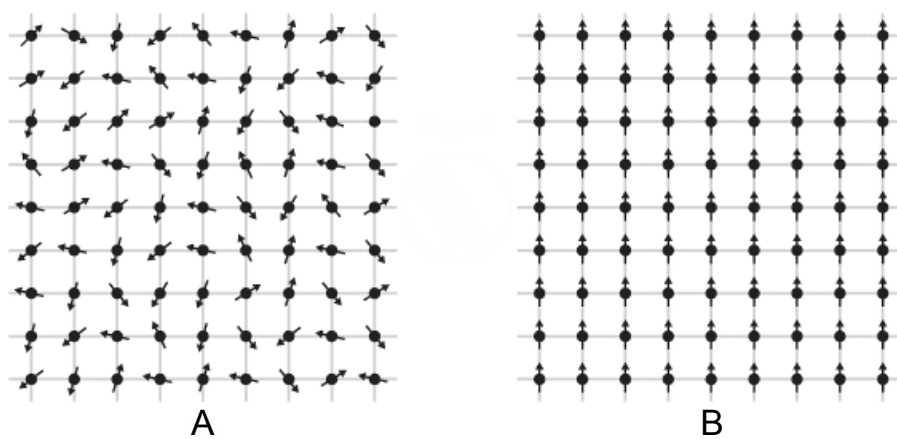


Figura 2.2: Esquema ilustrativo de los dipolos magnéticos de dos materiales. En el material A, los dipolos magnéticos están desorientados y no existe una imantación intrínseca en el material; en el material B, los dipolos magnéticos muestran una clara orientación preferente y por tanto el material presenta una imantación permanente.

siempre se presentan en parejas, denominadas *dipolos magnéticos*. Si se rompe un imán por la mitad, aparecen dos polos iguales y opuestos en cada uno de los nuevos extremos de ruptura; es decir, el antiguo imán se convierte en dos nuevos imanes de menor intensidad de campo, habiéndose creado pues dos dipolos magnéticos. A raíz de este fenómeno, Ampère ([Ampère, 1823](#)) propone un modelo teórico del magnetismo que hoy día sirve de base para la teoría moderna del magnetismo: *la fuente fundamental del magnetismo no es un dipolo magnético, sino una corriente eléctrica* ([Gooding, 1981](#)).

La hipótesis de Ampère, difícil de concebir en aquella época, resulta hoy día perfectamente natural. Los átomos que forman la materia están modelados como un núcleo atómico rodeado de una *densidad electrónica* que se mueve en un plano determinado. Esta densidad electrónica supone una nube de portadores de carga en continuo movimiento, que generan corrientes eléctricas cuya intensidad depende de la velocidad de movimiento de la densidad electrónica. Estas microcorrientes eléctricas crean microcampos magnéticos, que por simplicidad podemos suponer como pequeños dipolos magnéticos o *dipolos magnéticos atómicos*. ([Gooding, 1981](#)). En la materia, los diferentes planos de movimiento atómicos pueden tomar todas las orientaciones posibles, de manera que los dipolos magnéticos atómicos creados por ellas se superponen y la resultante de todos ellos es nula. Sin embargo, en los ma-

teriales que poseen una imantación, muchos de estos panos están orientados en una dirección preferente de manera que generan un campo magnético intrínseco (ver figura 2.2). La intensidad del campo magnético de un material depende del número de densidades de carga orientadas en el mismo plano atómico, de manera que una alta intensidad de campo magnético implica una alta organización a nivel atómico.

2.8. Fuerza electromotriz inducida

Como ya hemos comentado, un campo eléctrico variable genera un campo magnético, de modo que cabe plantearse la posibilidad de que se produzca el fenómeno inverso, es decir si campos magnéticos pueden crear corrientes eléctricas. Éste fenómeno fue objeto de estudio durante años, hasta que a principios de 1830, Michael Faraday y Joseph Henry demostraron mediante experimentos independientes que *un campo magnético variable crea un campo eléctrico*, estableciendo que la generación de corriente eléctrica en un circuito estaba relacionada con la variación en el tiempo del flujo de campo magnético que atravesaba dicho circuito. Conviene recordar que en los circuitos *reales* existe una disipación de energía en forma de calor, fenómeno conocido como *efecto Joule*, lo que implica que para mantener una corriente eléctrica es necesario un aporte continuo de energía. La pérdida de energía de los portadores de carga móviles en los choques de los átomos del material resistivo debe ser compensada por una fuerza externa impulsora aplicada sobre los mismos portadores de carga. Dado que el impulso sobre los portadores móviles puede estar localizado en una parte del circuito o bien distribuida a lo largo de éste, la magnitud relevante es la integral de la fuerza a lo largo de todo el circuito. De esta manera, se definió la *fuerza electromotriz inducida* (f.e.m.), ε , como la fuerza tangencial por unidad de carga en el cable integrada sobre la longitud del circuito completo,

$$\varepsilon = \oint \mathbf{f} \cdot d\mathbf{l}. \quad (2.22)$$

En este caso, la fuerza por unidad de carga es el campo eléctrico \mathbf{E} , de manera que la expresión resulta

$$\varepsilon = \oint \mathbf{E} \cdot d\mathbf{l}. \quad (2.23)$$

Una forma posible de generar una f.e.m. en un circuito sería hacer uso de

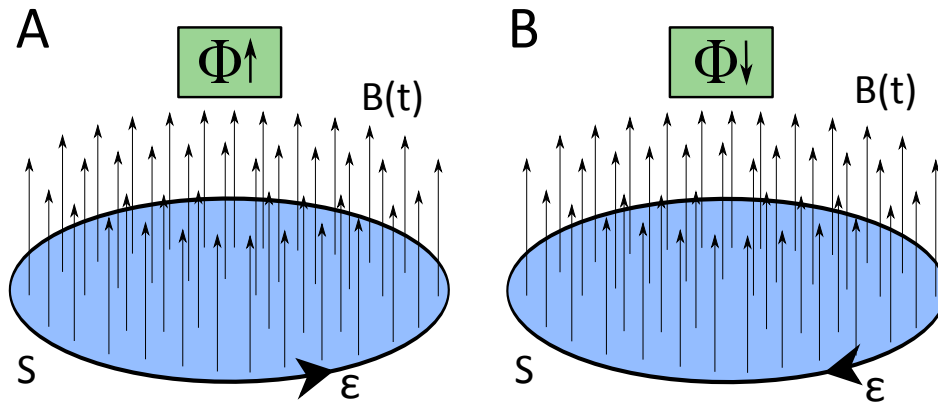


Figura 2.3: Ilustración que representa la fuerza electromotriz inducida ε por un campo magnético $B(t)$ variable en el tiempo que atraviesa una superficie S . El sentido de la f.e.m. varía en función de que se registre un aumento del flujo magnético (A) o una disminución del mismo (B) a lo largo del tiempo.

la aparición de una fuerza magnética sobre los portadores de carga móviles en una región donde exista un campo magnético \mathbf{B} . Por ejemplo, imaginemos un conductor en el seno de un campo magnético \mathbf{B} moviéndose con una velocidad \mathbf{v} , las cargas móviles experimentarán según la ecuación (2.4) una fuerza de Lorentz por unidad de carga. En consecuencia, la aparición de una fuerza electromotriz en un circuito móvil puede atribuirse a la existencia de una fuerza de Lorentz. Ahora bien, si consideramos que el circuito permanece inmóvil y que el campo magnético externo es variable en el tiempo $\mathbf{B}(t)$, igualmente aparecerá una f.e.m. inducida, ya que según el principio de la relatividad, *no importa qué se está moviendo (o variando en el tiempo), sino la variación relativa entre ambos* (ver figura 2.3). Por tanto, si no existe una fuerza de Lorentz que está actuando sobre las cargas, ¿de dónde se induce esa fuerza electromotriz?. Debemos pues suponer la existencia de un campo eléctrico que actúe sobre los portadores de carga y que esté relacionado con la variabilidad temporal del campo magnético.

Los campos eléctricos considerados hasta ahora eran campos electrostáticos (invariantes en el tiempo), por lo que son campos conservativos; esto es: la integral del campo eléctrico a lo largo de una superficie cerrada es cero. Sin embargo, la expresión (2.23) no es cero, lo que implica que el campo eléctrico es resultado de una variación en el flujo magnético, de modo que

podemos expresar la fuerza electromotriz como

$$\varepsilon = -\frac{d\phi}{dt}, \quad (2.24)$$

expresión que se conoce como *ley de Faraday* (Faraday, 1831). Esta expresión pone de manifiesto que la f.e.m. es un fenómeno distribuido a lo largo de toda la superficie de integración, y cuyo sentido queda enunciado según la *ley de Lenz: una fuerza electromotriz inducida posee una dirección y sentido que tiende a oponerse a la causa que lo produce.* (ver figura 2.3). La ley de Lenz no hace referencia a la causa que provoca la aparición de la f.e.m., sino simplemente sugiere que la reacción del sistema será siempre actuar en contra de la causa que la provoca. Este hecho es congruente pues de lo contrario una fuerza electromotriz inducida en un circuito favorecería la corriente eléctrica en el mismo, intensificando su efecto indefinidamente.

2.9. Propiedades magnéticas de la materia

Todos los materiales, sea cual sea su naturaleza, se convierten en un imán al ser sometidos a la acción de un campo magnético intenso. La explicación a este fenómeno es relativamente sencilla: tal y como se comentó en la sección 2.7, el campo magnético de un imán depende de la organización atómica de los planos de movimiento de las densidades electrónicas, que crean microcorrientes eléctricas generadoras de dipolos magnéticos atómicos. Si la superposición de los dipolos magnéticos atómicos resulta distinta de cero, existe una orientación preferente y por tanto aparece un campo magnético intrínseco. Así pues, la aplicación de un campo magnético externo de alta intensidad actúa en estos dipolos magnéticos atómicos orientándolos de la misma manera que una brújula se orienta para encontrar el polo norte magnético terrestre.

Ahora bien, salvo en algunos materiales como el hierro, el níquel, el cobalto o algunas aleaciones, la imanación inducida que se crea es tan pequeña que parece casi imperceptible. Aquellos materiales en los que la imanación inducida es tan pequeña que parecen no verse afectados por un campo magnético externo se denominan *no ferromagnéticos*, y aquellos que ante la presencia de un campo magnético externo son capaces de desarrollar una imanación relativamente significativa que permanece cuando se elimina el campo magnético externo se denominan *materiales ferromagnéticos*.

La clasificación de los materiales se realiza en función del valor de la

susceptibilidad magnética χ_m que tengan. Así, para los materiales no ferromagnéticos, el valor de χ es muy pequeño, del orden de 10^{-6} . Si el valor de χ es positivo, reciben el nombre de *paramagnéticos*, y si el valor de χ es negativo, reciben el nombre de *diamagnéticos*.

2.9.1. Ferromagnetismo

El ferromagnetismo es una propiedad física que presentan materiales que en ausencia de un campo magnético externo, muestran una imanación espontánea no nula (Bozorth, 1993). Un ejemplo de materiales ferromagnéticos son los imanes. La imanación espontánea de los materiales ferromagnéticos pone de manifiesto que los dipolos magnéticos de los átomos no están orientados de forma aleatoria sino que tienen una orientación preferente.

Estos materiales tienen un comportamiento curioso en función de la temperatura a la que son sometidos. Existe una temperatura característica, denominada *temperatura de Curie*, que sirve como límite para distinguir el comportamiento de los ferromagnéticos frente a la temperatura (Curie, 1895; Dzyaloshinsky, 1958; Morrish, 2001): si un ferromagnético se somete a una temperatura superior a la temperatura de Curie, pierde la imanación permanente y en ausencia de campo magnético no muestra ninguna magnetización, por lo que su comportamiento se asemeja al de un material paramagnético. Así mismo, cuando la temperatura a la que se somete al material ferromagnético vuelve a ser inferior a la temperatura de Curie, el material recupera todas sus características magnéticas.

2.9.2. Paramagnetismo

En los materiales paramagnéticos, la aplicación de un campo magnético externo permite la orientación de los dipolos magnéticos atómicos del material paralelos al campo, de manera que se comporten a todos los efectos como un material ferromagnético (Kittel y McEuen, 1976; Morrish, 2001). Sin embargo, al eliminar el campo magnético externo aplicado, pierden la imanación remanente y, por ende, los dipolos magnéticos atómicos vuelven a organizarse de manera aleatoria.

En los materiales paramagnéticos, la ordenación de los dipolos magnéticos es tal que el momento magnético atómico no es nulo, lo que implica que existe una cierta ordenación preferente pero a mucho menor nivel que en los materiales ferromagnéticos.

2.9.3. Diamagnetismo

El diamagnetismo es una propiedad física de la materia que consiste en repeler los campos magnéticos. Al igual que en los paramagnéticos, la aplicación de un campo magnético externo alinea los dipolos magnéticos en la misma dirección del campo, pero a diferencia de estos materiales, los diamagnéticos alinean los dipolos magnéticos atómicos en sentido contrario al campo, ejerciendo una fuerza que se opone al campo aplicado (la explicación a este fenómeno de repulsión puede entenderse a partir de la Ley de Lenz enunciada en el apartado anterior) (Faraday, 1846).

La materia es inherentemente diamagnética (Gooding, 1982). Es un fenómeno residual de los materiales que no son ni ferromagnéticos ni paramagnéticos, ya que el ferromagnetismo y el paramagnetismo son fenómenos predominantes y sus efectos son más fuertes. Generalmente, el diamagnetismo se justifica por la circulación de los electrones en los orbitales apareados, de modo que los elementos con un número par de electrones presentarán un diamagnetismo más fuerte; algunos ejemplos de materiales diamagnéticos son el bismuto, el hidrógeno, el helio, los gases nobles, el oro, el silicio o el grafito.

Como en un cable de un material conductor, la circulación de los electrones se produce en el sentido en el que el campo magnético que generan se opone al campo aplicado, generando una corriente eléctrica de repulsión conocida como *efecto Hall* (Hall, 1879). Por este mismo mecanismo, los superconductores presentan un diamagnetismo extraordinariamente alto, ya que forman estas corrientes eléctricas con una resistencia y pérdida de energía muy pequeñas (Morrish, 2001)

Capítulo 3

Justificación de la Tesis y Objetivos

*Quando un hombre no sabe hacia dónde
navega, ningún viento le es favorable.*

Lucio Anneo Séneca

Las técnicas de neuromodulación no invasiva suponen una herramienta muy útil para entender el funcionamiento de la corteza cerebral. Dentro de éstas técnicas, la estimulación con campos magnéticos se alza como herramienta neuromoduladora alternativa a la estimulación con corriente eléctrica.

Existen dos tipos de neuromodulación con campos magnéticos: la estimulación con pulsos discontinuos de campo magnético, conocida como estimulación magnética transcraneal (TMS), y la estimulación transcraneal con campos magnéticos continuos o campos magnéticos estáticos (SMS, *static magnetic stimulation*). La TMS es una técnica bien conocida en la que numerosos trabajos ha verificado su potencial para deprimir o estimular la actividad cortical. La SMS con imanes de Neodimio es una técnica relativamente nueva y resulta necesario verificar su utilización como herramienta neuromoduladora complementaria a la TMS. En este trabajo se intentó caracterizar este tipo de herramienta y estudiar los posibles mecanismos que producen sus efectos en la actividad cortical. Para ello, se planteó como primer objetivo:

1. **Evaluar el efecto de la SMS aplicada sobre V1** con una doble finalidad:

- a) Estudiar el efecto sobre la actividad neuronal en animal anestesiado: observar cómo cambia la actividad de las neuronas de la corteza visual estimulada mediante registros extracelulares corticales en gatos anestesiados
- b) Estudiar el efecto sobre el comportamiento en animal despierto: verificar el efecto sobre la actividad de las células de la corteza en la realización de una tarea psicofísica de detección de estímulos visuales con primates despiertos.

La otra herramienta neuromoduladora con campos magnéticos, la rTMS, fue utilizada para inhibir la actividad de una zona concreta de V1 y estudiar el papel del bucle tálamo-córtico-talámico en el procesamiento visual. Los mecanismos de retroalimentación se consideran hoy en día un elemento fundamental en el procesamiento y codificación de la información sensorial. Dentro de las funciones que desempeña esta conexión de retroalimentación, una de las principales es regular el balance entre activación e inhibición de la actividad NGL a través del feedback corticotalámico. El desequilibrio entre excitación e inhibición modifica la relación centro-periferia de los campos receptores (CR) a nivel talámico y la oportunidad de estudiar este fenómeno en un modelo animal despierto supone una oportunidad única de entender mejor los mecanismos detrás de la organización topológica de los sistemas sensoriales. Se planteó por ende el siguiente objetivo:

2. **Estudiar la influencia de la corteza visual en las propiedades espaciales de las células del NGL en animal despierto.** La corteza visual primaria modula la actividad en el NGL mediante un feedback cortical que supone su principal aferencia, regulando su actividad bajo un fino equilibrio excitador-inhibidor que incluye otras estructuras subcorticales como el Núcleo Reticular Talámico (NRT).

Parte II

Materiales y Métodos

Capítulo 4

Montaje experimental

La prueba de todo conocimiento es el experimento, único juez de la verdad científica.

Richard Feynman

En este capítulo se presentan los dos laboratorios de electrofisiología en los que se han llevado a cabo los dos bloques experimentales de esta Tesis destinados a estudiar los objetivos planteados. Por un lado, el estudio del **efecto de la aplicación de campos magnéticos estáticos sobre V1**, que se ha realizado tanto en primate despierto como en gato anestesiado, y por otro lado el análisis de la **influencia de la corteza visual sobre las propiedades espaciales de las células del NGL**, cuyos experimentos han sido realizados íntegramente en primates. En la sección 4.1 se describe el laboratorio de electrofisiología en el que se han realizado los experimentos en primates (*Macaca mulatta*) despiertos (registros electrofisiológicos, estimulación magnética). En la sección 4.2 se explica el montaje experimental del laboratorio de electrofisiología en el que se han llevado a cabo los experimentos en gatos anestesiados.

4.1. Laboratorio I: INIBIC

Este laboratorio está situado en las instalaciones del Instituto de Investigación Biomédica de Coruña (INIBIC), junto al animalario del Centro Tecnológico de Formación (CTF) del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC). La cercanía del laboratorio al animalario del CTF facilita el

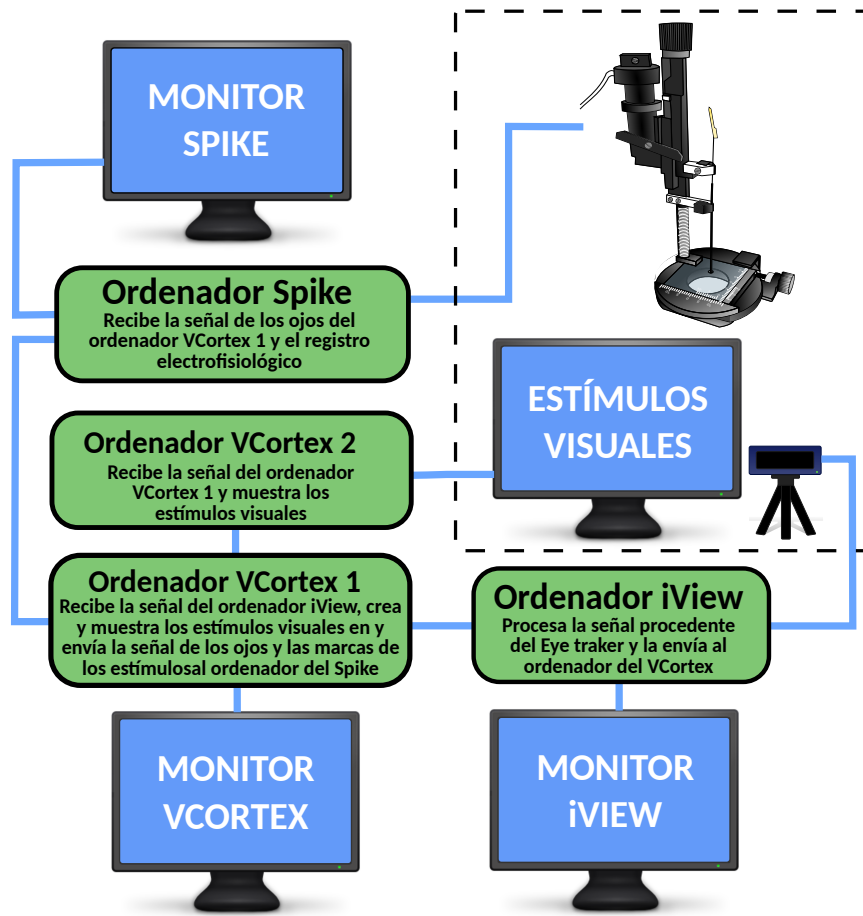


Figura 4.1: Representación del montaje experimental utilizada para realizar los registros electrofisiológicos y el movimiento de los ojos del primate y crear los estímulos visuales. La zona recuadrada indica la parte del montaje situada en el interior de la sala del primate.

transporte diario del primate. El laboratorio, diseñado para el trabajo con primates despiertos, consta de dos salas contiguas e insonorizadas comunicadas entre sí mediante una puerta que permite aislar ambas salas. En la primera de las salas, la más exterior del laboratorio, se encuentra el equipo necesario tanto para la realización de los registros electrofisiológicos como para la generación de los estímulos visuales. En la segunda sala se dispone al animal durante las sesiones de trabajo, y consta de una cámara de registro de movimientos oculares, el sistema de estimulación magnética transcraneal y el monitor donde se presentan las tareas visuales. En la figura 4.1 se muestra un esquema general del montaje experimental del laboratorio.

4.1.1. Transporte del primate

El primate se encuentra en el animalario del CTF, y cada sesión de trabajo debe ser transportado desde su jaula al laboratorio de investigación.

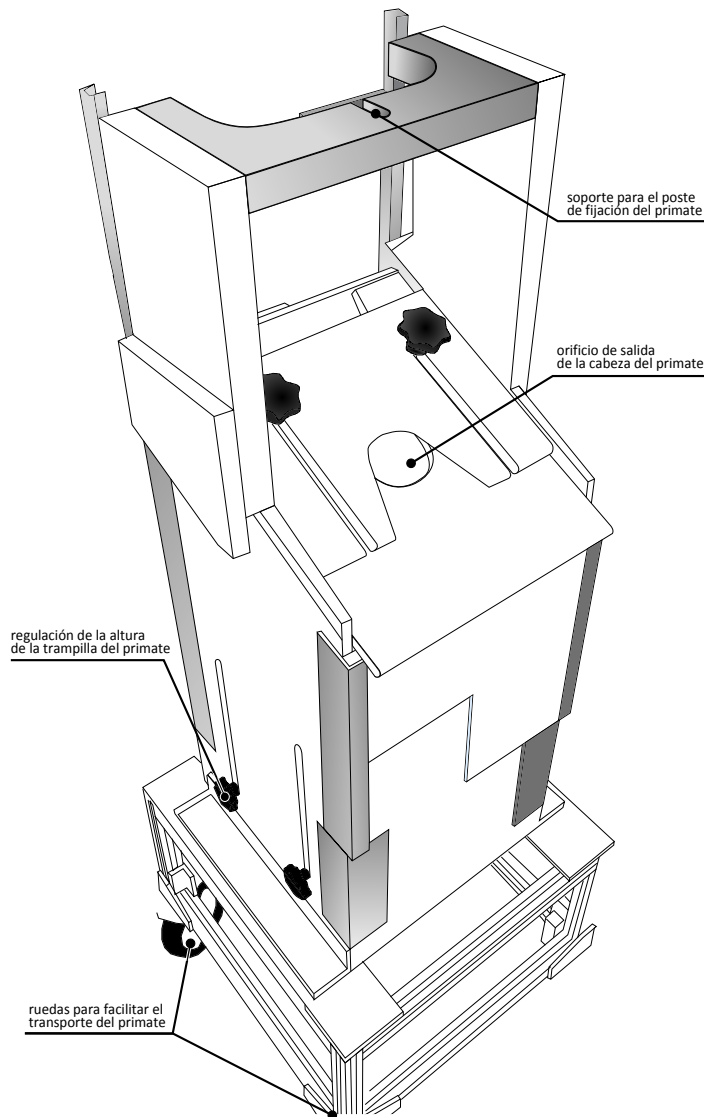


Figura 4.2: Silla especialmente diseñada para el trabajo experimental con primates despiertos. La silla tiene un sistema que permite fijar la cabeza del primate para evitar movimientos durante las sesiones de trabajo. Además, posee un sistema de anclaje para fijarla al suelo.

Para ello, el animal entrenado se introduce en una silla especialmente diseñada para la experimentación con primates (Crist Instrument, BehaviorTask Chair) a través de una puerta deslizante, modificada en el laboratorio, que permite acoplarla a la jaula sin necesidad de manipular directamente al animal. Una trampilla regulable permite ajustar la silla a la altura del animal y una mordaza se fija al cuello del mismo de manera que la cabeza del primate esté fuera de la silla y el resto del cuerpo dentro. En la figura 4.2 se ilustra la silla experimental de trabajo en la que se coloca a los primates.

En la parte superior de la silla se encuentra una muesca semicircular que permite anclar el sistema de fijación implantado en la cabeza del animal con el fin de mantenerla quieta durante toda la sesión de trabajo. Igualmente, la silla tiene un sistema de anclaje en la parte inferior que permite su fijación al suelo de la sala de experimentación, asegurando de este modo que la colocación diaria de la silla con el primate se sitúa siempre en la misma posición e impidiendo que el animal pueda mover la silla de su sitio durante la sesión de trabajo.

4.1.2. Monitorización de los movimientos oculares

Durante la realización de la tarea visual es necesario la monitorización y el registro de los movimientos oculares. Para ello, delante de la silla del primate hay una cámara de registro *iView XTM Hi-Speed Primate* de SMI Instruments, que manda la señal en tiempo real (con una latencia menor de 2 ms) de la posición de los ojos del animal a un ordenador con un software específico capaz de monitorizarla. La cámara tiene un ángulo visual horizontal de 30° y un ángulo visual vertical superior de 30° e inferior de 45°, suficiente para captar el rango de movimiento de los ojos dentro de la pantalla de visualización de los estímulos visuales, y una frecuencia de muestreo de 1250 Hz, con una resolución espacial de 0,01°.

4.1.3. Generación de estímulos visuales

El programa VCortex v2.2 para Windows, diseñado por Andrew Mitz, del National Institute of Mental Health (Bethesda), utiliza un compilador basado en el lenguaje *C++* que permite programar la aparición de estímulos visuales (figuras geométricas o imágenes), los tiempos de fijación y de aparición de los estímulos, el número de ensayos y los códigos hexadecimales para el posterior análisis de los registros. Estos códigos hexadecimales se-

rán enviados al software Spike2 (Cambridge Electronic Design, CED) para realizar análisis online y offline de los registros electrofisiológicos, pudiendo relacionar la respuesta celular con el estímulo visual mostrado en la pantalla. Así mismo, la señal de la posición de los ojos del animal es transmitida a la tarjeta del Cortex, que genera unas ventanas de fijación visual de tamaño configurable que permiten darle al movimiento de los ojos cierta tolerancia a la hora de fijar la mirada, y a la tarjeta CED 1401 del Spike, que registra la posición de los ojos en cada momento. Finalmente, cuando el primate realiza un ensayo correctamente, el Cortex manda una señal al sistema de recompensa.

4.1.4. Adquisición de la señal electrofisiológica

La señal electrofisiológica es una señal eléctrica que registra cambios en el potencial de acción de las neuronas. En nuestros experimentos, los registros electrofisiológicos han sido siempre extracelulares y *single-unit*, por lo que se ha registrado la actividad de una sola neurona.

El micromanipulador (Narishige, M-097 Oil Hydraulic Micromanipulator) que soporta los microelectrodos (FHC, Estados Unidos) (ver figura 4.3) se acopla a la cámara de registro que el animal tiene implantada en el cráneo y se fija con un tornillo para evitar que se mueva durante el registro. Los microelectrodos utilizados son de tungsteno y tienen una impedancia media de 12 M Ω , y para protegerlos del trabajo diario al atravesar la meninge del animal y evitar su deterioro fue necesario el uso de un tubo guía (23 C.F.S., tube type 304, 0.33 mm d.i.).

La señal recogida por el microelectrodo pasa por un amplificador de bajo ruido (LNA, siglas en inglés) que aumenta la potencia de la señal al tiempo que añade el menor ruido y la distorsión posible, de manera que la recuperación de esta señal sea lo mejor posible. La siguiente etapa del sistema es el amplificador del microelectrodo (FHC, Xcell-3 microelectrode amplifier), que amplifica la señal y la filtra dentro de un ancho de banda variable (entre 0,1 Hz y 1000 Hz de baja frecuencia y entre 50 Hz y 15 KHz de alta frecuencia). Además posee un test de impedancia que permite verificar diariamente el estado del microelectrodo de registro.

La siguiente etapa del sistema de adquisición consiste en el módulo de neurolog (Digitimer Ltd., Neurolog system) que consta de cuatro módulos (*ac-dc amp*, *filters*, *spike trigger*, y *audio amp*) que en combinación permiten realizar un segundo filtrado y amplificación de la señal (permitiendo añadir

un filtro *notch* de 50 Hz) y la posibilidad de escuchar la señal electrofisiológica y visualizarla en un osciloscopio (KENWOOD, CS-4125 20MHz oscilloscope) en tiempo real. Además, el módulo *spike trigger* permite realizar un filtrado online de la señal, seleccionando una ventana de voltaje de altura y apertura regulable. En la figura 4.4 puede verse ésta y otras etapas del sistema de adquisición.

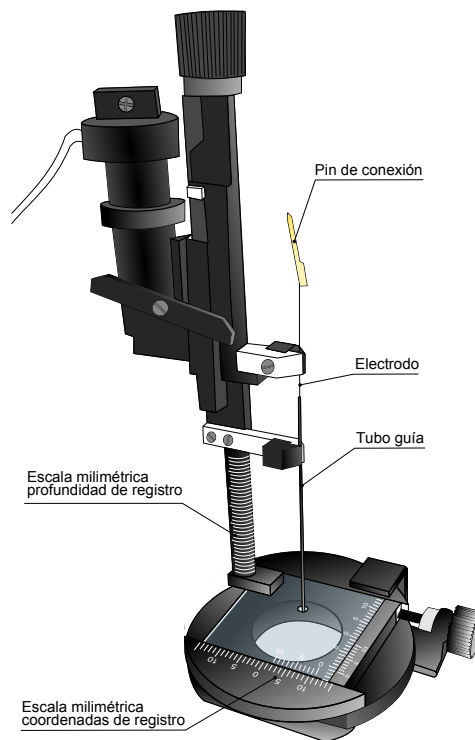


Figura 4.3: Micromanipulador utilizado para la realización de los registros electrofisiológicos. El micromanipulador soporta tanto el electrodo como el tubo guía y se acopla sobre la cámara de registro implantada en el animal.

La señal electrofisiológica es recogida finalmente por la tarjeta CED 1401, que permite visualizarla en el ordenador mediante el software específico Spike2 (versión 6) para Windows.

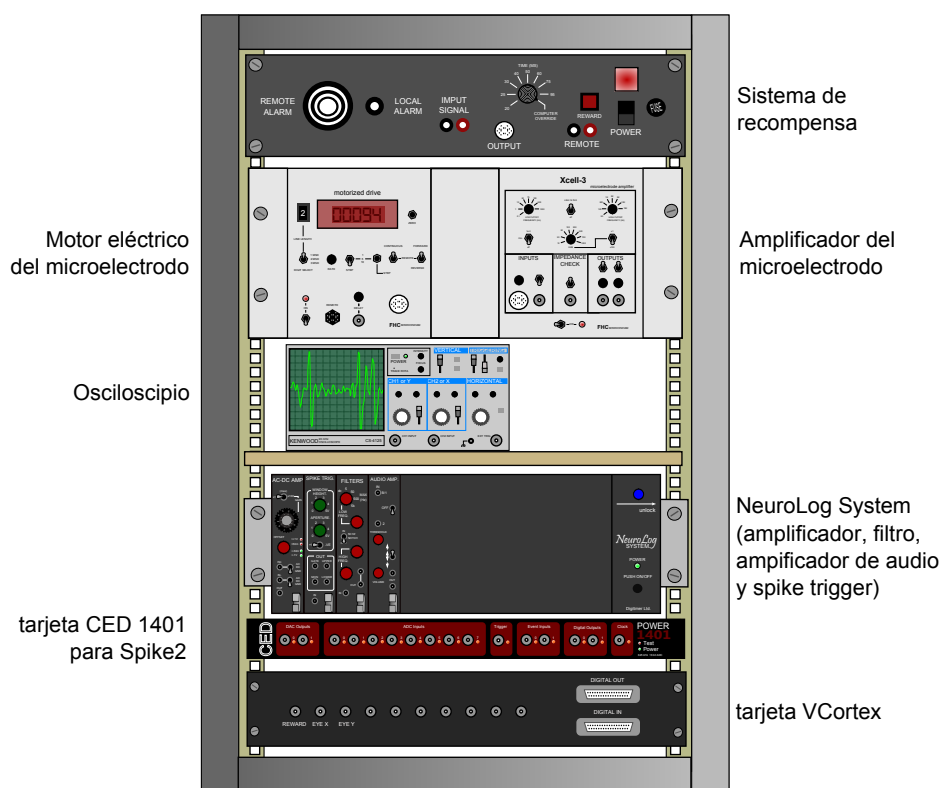


Figura 4.4: Rack situado en el laboratorio de electrofisiología del INIBIC en el que se dispone el hardware necesario para realizar los experimentos. De arriba a abajo: sistema de recompensa, motor eléctrico del microelectrodo (actualmente en desuso) y amplificador del microelectrodo, osciloscopio, Neurolog (filtros de audio y de señal y amplificador), tarjeta CED 1401 de Spike y tarjeta de Cortex.

4.1.5. Sistema de recompensa

El software VCortex (ver apartado 4.1.3) está programado para mandar una señal al sistema de recompensa (Crist Instrument, Reward System), que suministra al animal agua o zumo cuando realiza la tarea visual correctamente. El sistema genera una gota de líquido variando el tiempo de apertura del motor que suministra la recompensa. El líquido recorre un tubo de plástico de 5 mm de diámetro interno hasta llegar a una boquilla metálica adaptada para la boca del animal.

El International Council for Laboratory Animal Science requiere que la cantidad mínima de líquido que debe ingerir el primate debe ser de 20ml/kg

de peso corporal por día. Por tanto, el sistema de recompensa se puede ajustar libremente pero de forma que nunca se viole el requerimiento hídrico mínimo.

4.2. Laboratorio II: INEF

Este laboratorio se encuentra en las instalaciones del Instituto Nacional de Educación Física (INEF) de la Universidade da Coruña. El laboratorio consiste en una sala amplia en la que se encuentran diferentes configuraciones de trabajo preparadas para la experimentación con ratas y gatos anestesiados. Al trabajar con animales anestesiados, el laboratorio consta de un sistema de anestesia y monitorización de las constantes vitales del animal.

4.2.1. Generación de estímulos visuales

Los estímulos visuales presentados fueron generados y controlados por un ordenador integrado con el sistema Leonardo (Lohmann Research Equipment, Germany). Este software, al igual que el VCortex, permite la generación de códigos hexadecimales que permiten la sincronización del estímulo visual con la respuesta neuronal de la célula de registro. La señal de los códigos generados es recogida sistema Plexon.

4.2.2. Adquisición de la señal electrofisiológica

La señal electrofisiológica se registra mediante un electrodo de tungsteno (FHC, Estados Unidos) con una impedancia media de $12\text{ M}\Omega$. El electrodo está conectado a un preamplificador (Plexon, PBX Preamplifier) que filtra y amplifica (50x, 100x, 1000x) la señal electrofisiológica.

La señal de salida del preamplificador es transmitida al módulo de adquisición multicanal (Plexon, MAP Data Acquisition System) conectado a un ordenador, que permite amplificar la señal, filtrarla y hacer una clasificación de los diferentes potenciales de acción registrados en tiempo real. Así mismo, el módulo de adquisición de Plexon es capaz de recibir los códigos hexadecimales provenientes del sistema Leonardo e incluirlos en el registro, para utilizarlos como referencias de inicio y final de ensayos o aparición de los estímulos visuales.

4.3. Estimulador magnético transcraneal (TMS)

La estimulación magnética transcraneal (en inglés, Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) surge como una alternativa a la estimulación eléctrica como herramienta neuromoduladora no invasiva. En 1985, Anthony Barker desarrolló una idea que se conocía desde mediados del siglo XIX, cuando Maxwell propuso que *un campo eléctrico variable genera un campo magnético y viceversa*.

El fundamento de la TMS está basado en el principio físico de la ley de Biot y Savart enunciada en el apartado 2.6, que describe el campo magnético que genera una carga eléctrica que se mueve por un hilo conductor. El estimulador magnético (Magstim Rapid, The Magstim Company Limited) almacena potencial eléctrico mediante dos condensadores (denominados *boosters*) y la descarga en forma de pulsos de corriente de 400 μs de duración y de alta intensidad eléctrica. Éstos pulsos atraviesan una espira de corriente o bobina (coil, en inglés), que forma un campo magnético alrededor de ella de entre 0,5T y 3,5T (dependiendo de la intensidad de salida seleccionada en el estimulador). El campo magnético creado genera en la corteza cerebral una fuerza electromotriz inducida (ver apartado 2.8) perpendicular al campo magnético y en sentido contrario a la circulación de la corriente que pasa por la bobina. Ésta corriente eléctrica inducida por un pulso de TMS es capaz de despolarizar la neurona (Barker et al., 1985), modificando su potencial de membrana y, por consiguiente, la actividad de la zona afectada por el campo magnético.

La forma y la intensidad del campo magnético generado por la TMS depende tanto de la intensidad del estimulador como de la forma y tamaño de la bobina. El flujo de corriente que atraviesa la bobina viene dado por la expresión

$$\phi = L \cdot I, \quad (4.1)$$

siendo I la intensidad de corriente que atraviesa la bobina y L una característica propia de la bobina que compone la bobina que se denomina *inductancia*. De este modo, atendiendo a la expresión (2.24) podemos expresar la fuerza electromotriz inducida en términos de la intensidad y la inductancia de la bobina:

$$\varepsilon = -L \frac{dI}{dt}. \quad (4.2)$$

En estos años se han propuesto numerosos tipos de bobinas (Zimmermann y Simpson, 1996), pero solo dos tipos son los más utilizados (Reza,

1996): los circulares y los que tienen forma de ocho (Ueno et al., 1988). Éste último es que se utilizó para los experimentos de esta tesis, ya que genera un campo magnético muy focalizado ideal para estimular la corteza visual primaria de un primate de tamaño pequeño como los monos rhesus. La figura 4.5 muestra las líneas de campo generadas por la bobina con forma de ocho utilizado en los experimentos, así como la corriente eléctrica inducida creada sobre un plano situado a una distancia de 20 mm. Finalmente se muestra una representación tridimensional de la intensidad de campo magnético aplicado a esa distancia de la bobina.

4.4. Imán NdFeB

El imán utilizado en las sesiones experimentales es un imán cilíndrico de una aleación de Neodimio, Hierro y Boro (NdFeB), de 45 mm de diámetro y 30 mm de altura (Model S-45-30-N, Supermagnete). Estos imanes de tierras raras generan un campo magnético mucho mayor en comparación con otros imanes del mismo tamaño, de modo que en la última década ha aumentado considerablemente su producción y utilización en diversos campos (Sagawa et al., 1984).

El campo magnético creado por el imán medido en el centro de una de sus bases es de 0.5T (Rivadulla et al., 2014). El imán es colocado sobre el polo occipital izquierdo o derecho, sobre el implante quirúrgico del animal (ver capítulo siguiente). Tanto el cemento dental que actúa de implante como el hueso del cráneo y el tejido epitelial tienen una permeabilidad magnética muy pequeña, de modo que el campo magnético no se ve atenuado al pasar a través de ellos. Sin embargo, el campo magnético sí se atenúa con la distancia ($B \propto 1/r$ en el eje axial y $B \propto 1/r^2$ en el borde, debido a la geometría cilíndrica de imán), y dado que entre una de las caras del imán y la corteza visual hay unos 20 mm, el campo efectivo que llega a la corteza visual es de aproximadamente 0,2T en el eje axial, como puede verse en la figura 4.6. Este hecho diferencia la estimulación magnética transcraneal con la estimulación con campos magnéticos estáticos generados con este tipo de imanes cilíndricos, ya que la estimulación no está tan focalizada. Las líneas de campo que forman este imán cilíndrico muestran que existe una estimulación principal en el eje axial del imán cilíndrico y una estimulación secundaria de menor intensidad en torno a éste eje, lo que implica que se está estimulando una zona mayor de la corteza visual.

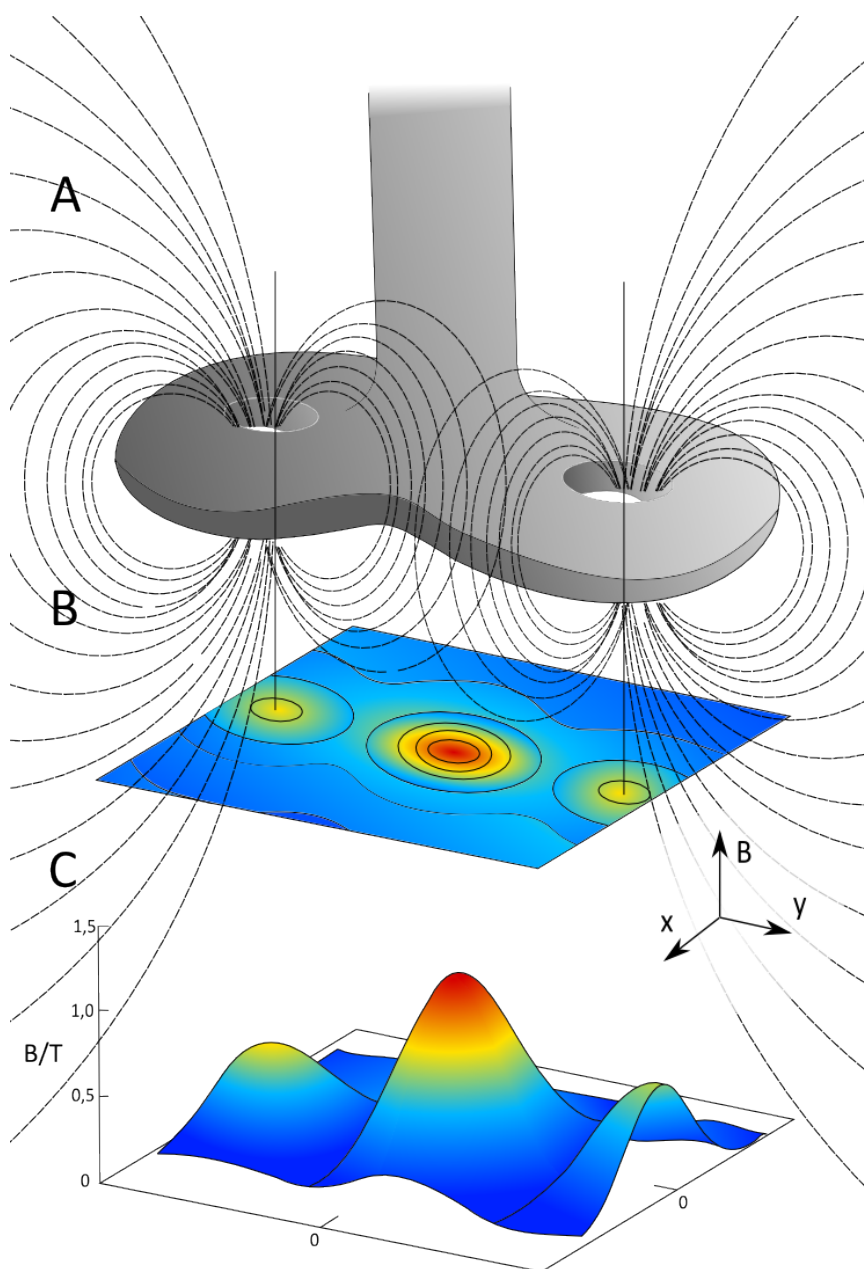


Figura 4.5: Representación ficticia de las líneas de campo magnético de la bobina con forma de ocho utilizado en los experimentos (A) que atraviesan un plano transversal a 20 mm de distancia (B) en el que se aprecia la generación de las corrientes eléctricas inducidas por el campo magnético. Además se observa que la zona de estimulación está totalmente focalizada (C) y que el campo es máximo en la zona central en la que se unen los dos círculos de la bobina.

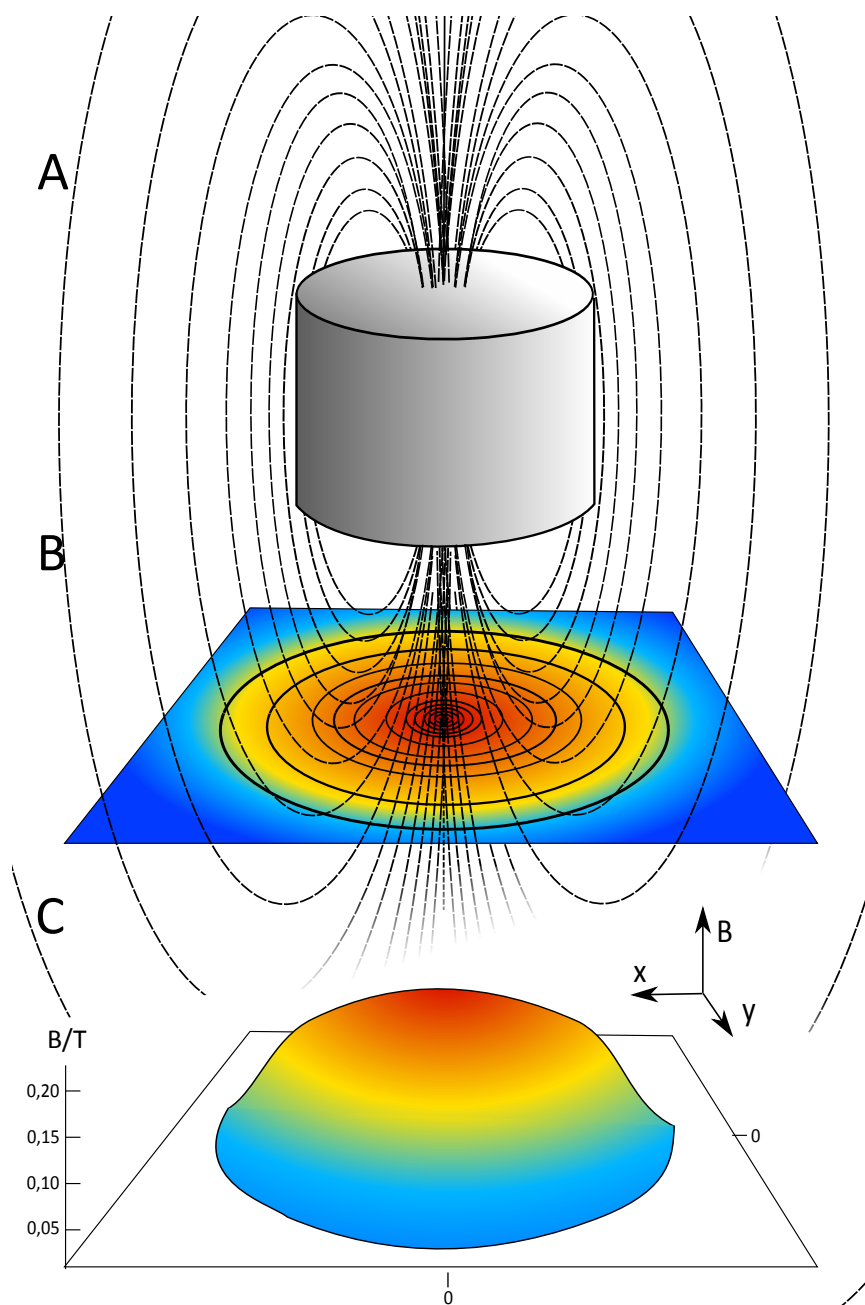


Figura 4.6: Representación ficticia del imán utilizado con las líneas de campo magnético (A) que atraviesan un plano transversal a 20 mm de distancia (B) en el que se aprecia como existe una atenuación del campo no solo con la distancia a una de las caras del imán, sino también con la distancia respecto a su eje de simetría. Se observa así que la zona de estimulación no está totalmente focalizada (C) y que existe una estimulación secundaria alrededor de su eje axial.

Capítulo 5

Metodología

*La suerte favorece sólo a la mente
preparada*

Louis Pasteur

Los experimentos realizados a lo largo de esta Tesis han seguido la normativa de la Sociedad Española de Fisiología, del International Council for Laboratory Animal Science, así como de la Unión Europea (Estatuto n° 86/809). Así mismo, los procedimientos experimentales fueron aprobados por los Comités Éticos de la Universidad de A Coruña y del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC).

5.1. Recepción y entrenamiento de primates

Para la realización de este trabajo se han utilizado dos primates adultos (Macaca Mulatta). Su adquisición se realizó a través de la Universidad de A Coruña a la empresa holandesa *R.C. Hartelust BV*. Una vez llegan a las instalaciones del Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC) y del Centro Tecnológico de Formación (CTF) del CHUAC, los primates se transportaron al animalario para comenzar el periodo de adaptación. Este proceso es un periodo de cuarentena en el que los veterinarios del CTF realizaron controles periódicos del estado de los animales, así como pruebas de sangre para verificar que se encuentran en perfecto estado. Transcurrido el periodo de adaptación a su nuevo hábitat, los primates se privaron de agua y fruta y se empezó un entrenamiento en el que son recompensados cada vez que consigan el objetivo que se les marque.

El primero de los objetivos fue conseguir que el primate se familiarice con el personal, tanto investigador como veterinarios y personal del animalario. Es un periodo complicado que no tienen una duración concreta, ya que depende del propio carácter del animal, y puede oscilar entre 2 semanas y 2 meses.

Una vez conseguido, el siguiente objetivo fue lograr que el primate accediera a la silla de trabajo por sí solo, en la cual el animal ha sido transportado desde su jaula en el animalario al laboratorio experimental. Este periodo es si cabe el más difícil, ya que debemos conseguir que sea capaz de acceder a la silla por sí sólo, sin ningún tipo de coacción que pueda alterar o agitar su estado, ya que eso perjudicaría a la realización de la tarea y por tanto afectaría a la jornada de trabajo. Esta parte del entrenamiento suele durar entre dos semanas y un mes.

Conseguidos los dos primeros objetivos, el tercero consistió en la adaptación del animal a las instalaciones del laboratorio experimental. Este proceso no suele ser muy traumático y en pocos días ya está acostumbrado a su entorno de trabajo y listo para empezar a trabajar.

Cabe mencionar que el entrenamiento de los primates estuvo supervisado en todo momento tanto por el personal del animalario así como por los veterinarios del CTF.

5.2. Cirugías de los primates

Con el primate adaptado a la silla y a su nuevo entorno de trabajo se realizaron las cirugías necesarias para posibilitar los registros extracelulares de las células del Núcleo Genuculado Lateral (NGL).

En primer lugar, se implantó un poste de fijación (Crist Instruments, ref. 6-HP-X6) sobre la superficie del cráneo del animal. Este poste sujeta y mantiene fija la cabeza del primate a la silla de trabajo mediante un tornillo con mordaza (Crist Instruments, modelo 6-FHC-S2CD), impidiendo el movimiento de la misma durante la realización de la tarea. Después de la operación y tras pasar un mes de reposo en observación, se comenzó el entrenamiento del primate en la realización de la tarea visual que corresponda. La duración del entrenamiento depende de la complejidad de la tarea, y en concreto en nuestros experimentos no se demoró más de 2 meses.

En segundo lugar, y una vez entrenado el animal, se planificó la cirugía de implantación de la cámara de registro (Crist Instruments, ref. 6-IAC-S) sobre

la que se acoplará diariamente el micromanipulador (Narishigue Oil hydraulic micromanipulator, modelo MO-97) que soporta los electrodos de tungsteno con los que se realizan los registros electrofisiológicos. La cámara de registro está situada estereotáxicamente sobre el NGL del primate. La localización de la cámara se llevó a cabo mediante el uso de atlas estereotáxicos (Snider, 1998) y en base a resultados experimentales previos obtenidos, determinando la posición de la cámara de registro a 11 mm lateral de la línea media y a 6 mm posterior de bregma. Esta localización fue la misma para ambos primates, y la posible variabilidad de la posición del NGL debida al peso o al tamaño del propio animal queda mitigada dado el tamaño de la cámara de registro (1.9 cm de diámetro interno y 2.1 de diámetro externo).

5.2.1. Preparación quirúrgica

La preparación para la intervención quirúrgica comienza con un periodo de ayuno de 12 horas previas a la intervención, en las que al animal se encontraba en ayuno y tenía libre acceso al agua. La mañana de la intervención, el primate se pesó para calcular las dosis exactas de anestesia y analgésicos necesarios durante la cirugía. La anestesia suministrada consistió en una dosis mixta de medetomidina (0.03-0.05 mg/kg) y ketamina (5-7 mg/kg) vía intramuscular que actúa como preanestesia, y posteriormente se le suministra sevoflurano como anestésico. Una vez anestesiado y en quirófano, se le suministró un relajante muscular (atracurio 0.3-0.5 mg/kg) vía intravenosa para facilitar la intubación endotraqueal. Realizada la intubación, se colocó al animal en un soporte estereotáxico (Kopft, Frame Asembly, model 1430) sobre el que se aplicó un gel lubricante antiséptico y anestésico (Instillagel, clorhidrato de lidocaína 2 %, solución de gluconato de clorhexidina 0.25 %) en las zonas de contacto (orificio auditivo externo y reborde orbitario inferior) para evitar molestias postoperatorias. A continuación, se preparó y se rasuró la zona quirúrgica, se monitorizó la actividad cardíaca y la saturación de oxígeno en sangre utilizando un pulsioxímetro colocado en uno de los dedos y se controló la temperatura corporal durante todo el proceso mediante una manta eléctrica situada en la camilla, regulada automáticamente a través de un termómetro rectal.

5.2.2. Implantación del poste de fijación

La cirugía se inició retirando el tejido epitelial y conjuntivo de la parte superior del cráneo del animal con un bisturí eléctrico, descubriendo por completo el tejido óseo. En caso de que fuera necesario se retiraron los restos de tejido epitelial adherido mediante un raspador quirúrgico y se limpió el tejido óseo con agua oxigenada. El poste de fijación se situó sobre la línea media, pero la distancia desde su posición final a bregma no tiene una localización concreta y la determinación de ésta vino dada por la necesidad de reservar un espacio para ambas cámaras de registro así como para el micromanipulador (cuya base tiene aproximadamente unos 5 cm de diámetro, que varía dependiendo de la coordenada de registro a la que queramos acceder). Una vez localizada la situación final del poste de fijación, se marcaron en el cráneo las posiciones tanto de éste como de las cámaras de registro de ambos núcleos geniculados¹ (ver figura 5.1). A continuación, se procedió a atornillar al cráneo del animal una serie de placas y tornillos de titanio de diferentes longitudes y formas (siempre respetando las zonas marcadas) con la finalidad de generar puntos de agarre para la correcta adhesión del cemento dental al tejido óseo. Se aplicó entonces por capas el cemento dental (Durabay reliance) sobre el tejido óseo recubriendo bien los tornillos y las placas y constituyendo un bloque que protegiera el cráneo en su totalidad y reafirmara la sujeción del poste de fijación. Finalizada la cirugía, el primate se desentubó y trasladó al animalario donde fue observado por los técnicos y veterinarios del CTF.

5.2.3. Implantación de la cámara de registro

En esta cirugía el primate tenía colocado el implante (poste de fijación y cemento dental) y se procedió mediante un motor eléctrico (Micromotor Nawfram, modelo 5751) a la eliminación de la parte del implante sobre el NGL, localizado estereotáxicamente. Una vez retirado el cemento y descubierto el tejido óseo sobre el que se implantará la cámara de registro, se realizó una craneotomía circular de 1,9 cm de diámetro² con ayuda del motor eléctrico. Se retiró el trozo sobrante de tejido óseo y los bordes de la craneotomía fueron perfilados mediante una pinza gubia para que se aproxi-

¹La idea de señalar ambas posiciones del NGL es oportuna, dado que en un futuro, cuando la zona de registro este dañada debido a numerosas sesiones de trabajo, se cambiara la posición de la cámara de registro y es importante reservar esa zona libre.

²Recordar que este es el diámetro interno de la cámara de registro.

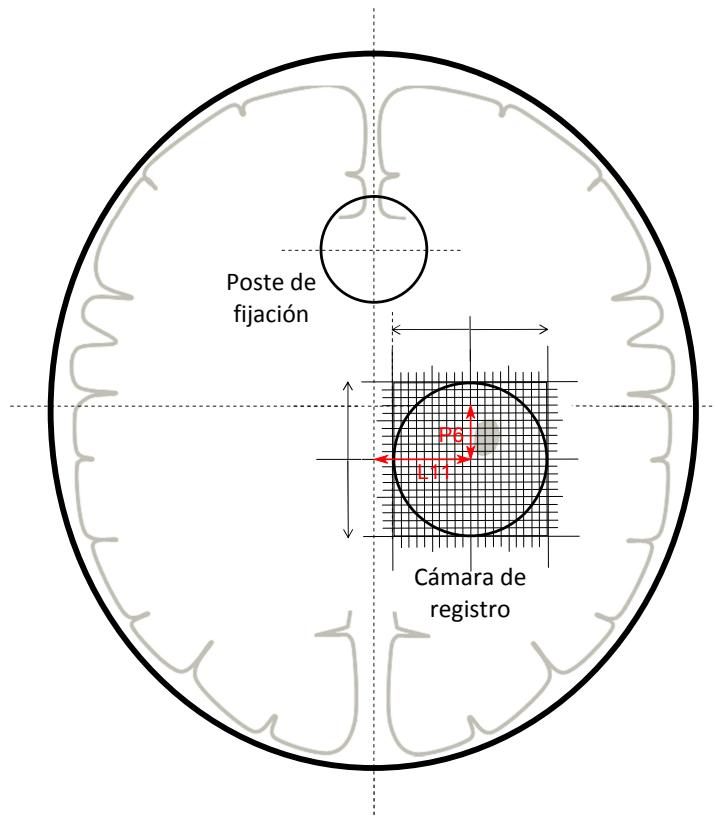


Figura 5.1: Figura representativa de las zonas de implantación tanto del poste de fijación como de la cámara de registro. La cámara de registro se situaba a 11 mm lateral de la línea media y a 6 mm posterior de bregma.

me lo más posible al tamaño de la cámara de registro. Finalmente la cámara de registro se colocó sobre la craneotomía y se aplicó cemento dental alrededor de ella con especial cuidado de que el cemento no entrara en contacto con la craneotomía. Terminada la cirugía, el primate se transportó de vuelta al animalario, donde permaneció 48 horas en observación antes de poder trabajar con él.

5.3. Sesión de trabajo

Una sesión diaria de trabajo típica comenzaba con el encendido y puesta a punto de los ordenadores (spike, cortex...) y equipos que se van a utilizar (recompensa, amplificador, cámara, osciloscopio...). Al trabajar diariamente

con primates, una de las necesidades fundamentales que surgen es el mantenimiento diario del material experimental del laboratorio: los electrodos de registro se limpiaban minuciosamente con agua destilada antes y después de cada sesión de trabajo para evitar que restos de sangre o tejido adhieran al electrodo al tubo guía, el contenedor del sistema de recompensa se recargaba diariamente con 200 ml de líquido (normalmente se alterna el uso de agua y zumos) antes de cada sesión de trabajo y se vaciaba al terminar para evitar la contaminación del líquido, y el tubo que transporta la recompensa hasta el animal se drenaba para evitar burbujas de aire que impidieran al líquido fluir con normalidad.

Una vez preparado todo el material, el primate era transportado desde el animalario hasta el laboratorio. La jaula del animal tiene una puerta deslizante de las mismas medidas que la puerta de la silla de primates, de manera que ésta se acoplaba a la perfección a la jaula posibilitando el paso del animal. Una vez en la silla, se trasladaba al laboratorio. La silla se fijaba al suelo mediante un anclaje especialmente diseñado, la cabeza del primate se fijaba a la silla y el sistema de recompensa se ajustaba a la boca del animal para facilitar su ingesta.

5.4. Estudio I: Efecto de la aplicación de campos magnéticos estáticos sobre V1 en animal despierto y anestesiado

En este experimento se propone analizar el efecto psicofísico que produce un campo magnético estacionario aplicado en la corteza visual primaria en la realización de una tarea de detección de estímulos en primate despierto, así como el efecto sobre la respuesta de las neuronas corticales en un animal anestesiado (gato). La primera parte de este experimento, en la que se trabaja con primates, se realizó en el laboratorio I, y la segunda parte, el trabajo con gatos anestesiados, se llevó a cabo en el laboratorio II, ambos descritos en las secciones 4.1 y 4.2 del capítulo anterior. Para generar el campo magnético estacionario se utilizó el imán de neodimio (NdFeB), también descrito en el capítulo anterior (sección 4.4).

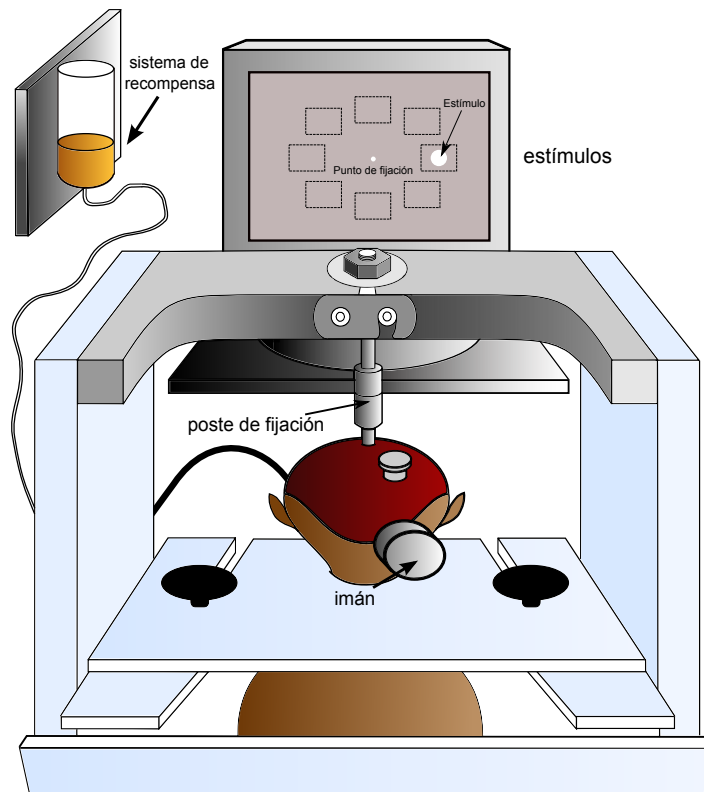


Figura 5.2: Representación esquemática del setup para los experimentos psicofísicos: el primate se coloca en una silla especialmente diseñada para primates, con la cabeza fijada a 57 cm del monitor en el que se presentan los estímulos. El imán se coloca sobre el polo occipital (V1) desplazado hacia uno de los lados, de tal manera que afecta principalmente a un hemisferio visual.

5.4.1. Experimento con primate: Tarea visual y protocolo

El primate se entrenó para tener la mirada fija en un punto en el centro de la pantalla (punto de fijación) de $0,1^\circ$ durante la presentación de los estímulos, tal y como se muestra en la figura 5.2, manteniendo una ventana de fijación de 2 grados durante 200 ms. La ventana de fijación permitía al animal cierta tolerancia a la hora de mantener fija la mirada. Esta tolerancia era necesaria debido a las microsacadas involuntarias que realizaba durante la fijación en un punto del espacio (Bridgeman y Palca, 1980). Lograda la fijación, aparecía de forma aleatoria un estímulo visual sobre una de las ocho posiciones posibles equidistantes del punto de fijación. Las posiciones en las

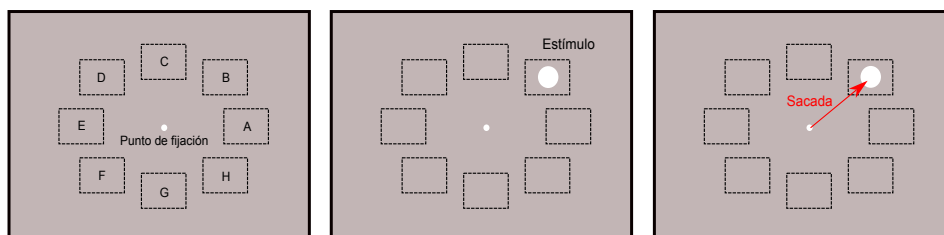


Figura 5.3: Esquema representativo de la tarea visual del experimento I en primate: El animal ha sido entrenado para fijar la mirada en un punto central (izquierda) y mantenerla hasta que detecta la aparición de un estímulo (punto de luz de diferentes contrastes) en una de 8 posibles posiciones (centro), momento en el que debe de hacer un movimiento sacádico hasta la posición del estímulo (derecha). La realización correcta de la tarea es recompensada con zumo.

que aparecían los estímulos visuales (denotadas de la A a la H) se localizaban sobre un anillo imaginario de 7 cm de radio centrado en el punto de fijación (ver figura 5.3). Los estímulos visuales utilizados eran cinco círculos blancos de 2 grados de diámetro con diferentes porcentajes de contraste con respecto al fondo de la pantalla. Experimentalmente se determinó en condiciones de control que el umbral de detección del animal oscila entre el 3.5 % y el 4.5 % de contraste, que los estímulos con un contraste del 1.565 % no eran detectados y que los estímulos con un 17.32 % de contraste eran siempre detectados. Por este motivo, se eligieron los contrastes 1.565 %, 3.125 %, 6.25 %, 7.87 % y 17.32 % como los más representativos para realizar una curva de contrastes. Una vez aparecía el estímulo, el primate tenía 350 ms como tiempo máximo para realizar un movimiento sacádico hasta la posición en la que apareció el círculo, en cuyo caso recibía una gota de zumo como recompensa. En el caso de no detectar el estímulo, ya sea porque se excede del tiempo o porque no lo ve, no se le daba recompensa alguna. El estímulo apareció una media de 12 veces en cada posición, y cada sesión de trabajo se realiza un protocolo completo.

Protocolo I: Se realizó un primer registro de control. Se colocó el imán de neodimio sobre la corteza visual primaria y se repitió la tarea de detección a los 30 y a los 60 minutos. Se retiró el imán y se realizó un registro de recuperación a los 30 minutos. Se registró en cada caso el número de veces que el primate detectaba el estímulo en cada posición para cada uno de los

contrastes y el movimiento de los ojos.

Protocolo II: Se realizó un registro de control repitiendo la tarea de detección descrita fijando un contraste del 6,36 %. Una vez finalizado se colocó el imán sobre la corteza visual del primate (figura 5.2), alternando izquierda y derecha en cada sesión de trabajo y se repitió la tarea a los 20, 40 y 60 minutos tras la colocación del mismo. Transcurrido ese tiempo, el imán se retiró y se realizó un registro de recuperación a los 30 minutos. Se registró en cada caso el número de veces que el primate detectaba el estímulo en cada posición, el tiempo de reacción³, los fallos de fijación y el movimiento de los ojos en todo momento.

En total se realizaron 40 sesiones experimentales, 16 en el protocolo I (8 con cada primate) y 24 en el protocolo II (13 con el primate F2 y 11 con el primate F3).

5.4.2. Experimento con gato: Registro extracelular, tarea visual y protocolo

Para estudiar el efecto del campo magnético estacionario sobre la propia actividad de las neuronas se utilizaron dos gatas adultas (2,5-3 kg), anestesiadas con isoflurano (1-5 % para la inducción, 0.1-1.5 % para el mantenimiento) en una mezcla de óxido nitroso (70 %) y oxígeno (30 %). Los animales fueron intubados mediante una traqueotomía y el bloqueo muscular fue establecido con triioduro de galamina (40 mg de dosis inicial, a continuación $10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$). Con el animal ya intubado, se colocó en un soporte esteotáxico (Narishigue, modelo SN-2N, Japón) sobre el que se aplicó un gel lubricante antiséptico y anestésico (Instillagel, clorhidrato de lidocaína 2 %, solución de gluconato de clorhexidina 0.25 %) en las zonas de contacto con el animal. Durante todo el experimento, las constantes del animal (EEG, ECG, CO₂ expirado y temperatura) fueron monitorizadas y, en caso necesario, modificados para controlar el estado de la anestesia del animal. Las pupilas de los ojos se dilataron mediante metonitrato de atropina y clorhidrato de fenilefrina; además se recubrieron los ojos con unas lentillas sin graduación y se irrigaron con suero fisiológico para evitar su deshidratación.

³El tiempo de reacción es definido como el tiempo que tarda el animal en realizar la sacada tras la aparición del estímulo.

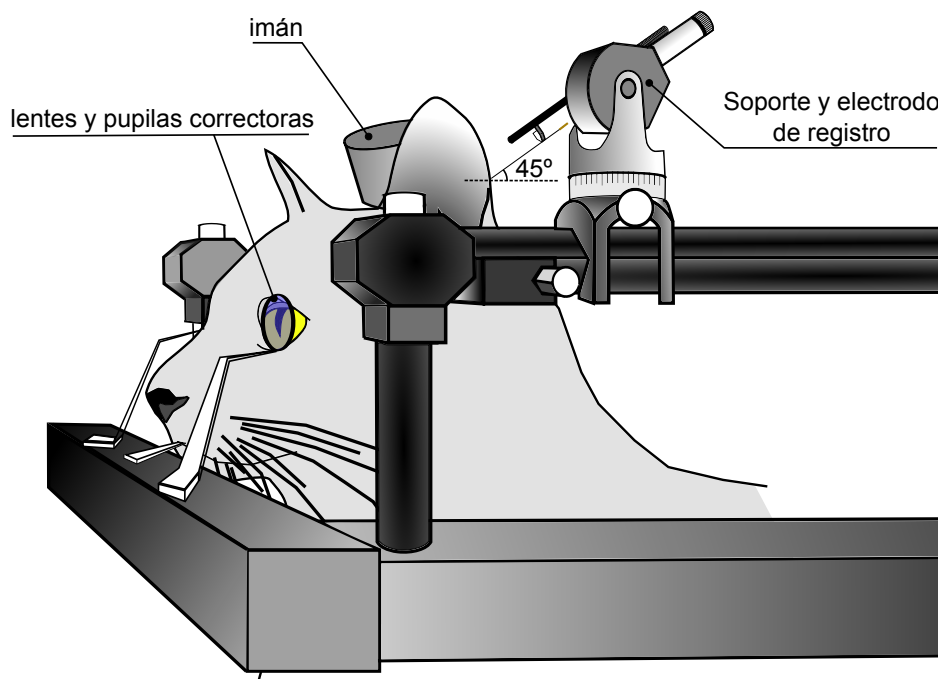


Figura 5.4: Representación esquemática del setup para los experimentos realizados en gato: el animal, anestesiado y paralizado, se coloca en un marco estereotáxico, con la cabeza fijada a 57 cm del monitor en el que se presentan los estímulos. El electrodo de registro incide sobre la corteza visual primaria (V1) con un ángulo de 45 grados, y el imán se coloca sobre el polo occipital desplazado hacia uno de los lados, de tal manera que afecta principalmente a un hemicampo visual.

5.4.2.1. Registro electrofisiológico

Una vez finalizada la colocación del gato en el estereotáxico, se preparó la zona posterior de la cabeza del animal para posibilitar los registros electrofisiológicos de células de la corteza visual primaria (V1). Para ello, se rasuró la zona y se practicó una incisión de unos 5 cm de longitud. Se retiró el tejido epitelial hasta descubrir el cráneo del animal, y se realizó una craneotomía mediante un motor eléctrico (Micromotor Nawfram, modelo 5751) retirando la dura madre.

Se realizaron registros unitarios y extracelulares de V1 en ambas gatas consiguiendo un total de 15 células. Cada célula registrada respondía a una

orientación preferente que fue determinada mediante la estimulación visual con gratings sinusoidales⁴ de frecuencias espaciales y temporales óptimas. Se utilizaron microelectrodos de tungsteno (FHC, Estados Unidos) con una impedancia media de 12 M Ω , que se introdujeron en dirección posterior-anterior con un ángulo de incidencia de 45°⁵ y cuya respuesta se registró en todo momento mediante el montaje experimental descrito en la sección 4.2.

5.4.2.2. Tarea visual y protocolo de trabajo

Dado que el animal estaba paralizado, se colocaron delante de los ojos unas lentes con una potencia determinada y unas pupilas de 2 mm de diámetro para conseguir una focalización correcta en una pantalla situada a 57 cm de los ojos. Sobre esta pantalla se proyectó el fondo de ojo utilizando un oftalmoscopio y se localizó la posición aproximada de los campos receptores. Con el fin de caracterizar la respuesta de la célula y obtener con precisión el tamaño y localización del campo receptor se estimuló el área centralis con gratings sinusoidales de diferentes orientaciones y frecuencias espaciales y temporales.

El estímulo visual empleado en esta tarea fue una barra clara de 1°x4° de tamaño sobre un fondo oscuro (luminancia media de 14cd·m⁻² y frecuencia de muestreo de 128 Hz) que pasaba sobre el campo receptor de la célula de estudio en ambos sentidos y con diferentes orientaciones (cada 22,5°) (figura 5.5), registrando la respuesta a cada una de ellas. Dado que las células de la corteza visual tienen preferencia por la orientación de los estímulos (Hubel y Wiesel, 1959), la respuesta fue mayor en una orientación concreta del movimiento del estímulo, la orientación preferente; sin embargo, para tener un espectro completo de la respuesta neuronal se modificó la orientación de la barra cada 22,5° de forma aleatoria y se repitió el estímulo en cada orientación una media de 20 veces creando una curva de sintonía a la orientación.

El protocolo de trabajo que se siguió para este experimento consistió en realizar un registro de la actividad neuronal en condiciones de control. Seguidamente se colocó el imán sobre la zona expuesta de la corteza visual del animal lo más cerca posible del electrodo y se registró la respuesta neuronal a la tarea visual en periodos de 20 minutos tras la aplicación del

⁴Un grating sinusoidal es un patrón de bandas claras y oscuras cuya luminancia está modulada siguiendo una función seno.

⁵El ángulo de incidencia es de 45° para facilitar posteriormente la colocación del imán sobre la zona de registro.

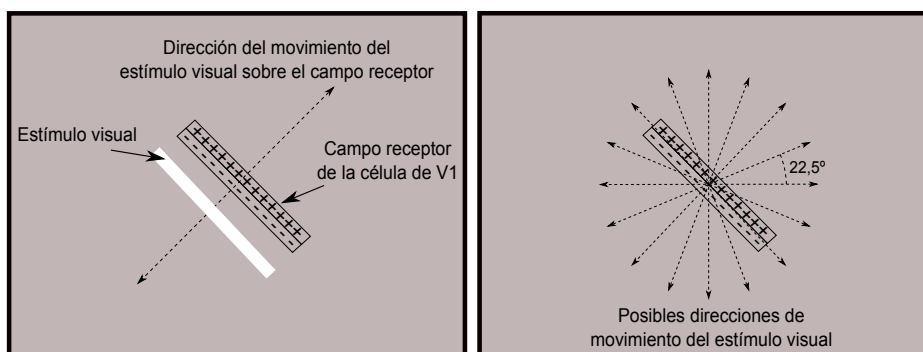


Figura 5.5: Esquema representativo de la tarea visual del experimento I en gato: Localizado el campo receptor de la célula de la corteza visual primaria del gato, se hace pasar un estímulo visual consistente en una barra blanca sobre el campo receptor (izquierda) en ambas direcciones y con diferentes orientaciones (cada 22.5°) (derecha).

campo magnético, hasta un máximo de 80 minutos de exposición. Se retiró el imán e inmediatamente después y cada 15 minutos se realizaron registros de recuperación hasta un máximo de 90 minutos.

Completada la recuperación se movió el electrodo para buscar una nueva célula y se volvió a repetir el protocolo de trabajo. Al final de los experimentos los animales fueron sacrificados por sobredosis del anestésico.

5.5. Estudio II: Influencia de la corteza visual sobre las propiedades espaciales de las células del NGL

El presente experimento tiene como objetivo analizar la influencia del feedback córtico - talámico en la organización de los campos receptores de las células del NGL en animales despiertos, mediante la combinación de registros extracelulares y TMS.

5.5.1. Registro electrofisiológico

Los registros electrofisiológicos realizados en este experimento fueron extracelulares y unitarios, de células de ambos NGL de dos primates adultos. El micromanipulador se fijó con un tornillo en la cámara de registro, y el electrodo se situó en el micromanipulador. En la penetración, el electrodo

permaneció dentro del tubo guía hasta una profundidad de 1 cm desde que se atravesó la duramadre. En ese momento, el electrodo se bajó con el micromanipulador hasta una profundidad que oscila entre los 12000 y 15000 μm mientras se estimuló visualmente al animal bien con una linterna con distintos patrones y frecuencias de encendido, bien con la tarea de localización de los campos receptores, con el fin de identificar una célula talámica que respondiese a los estímulos.

En el polo occipital del animal, en el mismo hemisferio en el que está la cámara de registro, se situó la bobina del estimulador magnético transcranial (TMS) de manera que afectara a la corteza visual primaria (V1) del hemisferio ipsilateral.

El equipo necesario para realizar los registros extracelulares, la estimulación magnética y la monitorización de la respuesta está explicado en la sección 4.1 del capítulo anterior.

5.5.2. Caracterización de la señal electrofisiológica

Se realizó un prefiltrado on-line de los registros modificando el umbral de detección de los potenciales de acción antes de cada protocolo, con la intención de obtener una respuesta más clara a la hora de discernir la ubicación de los campos receptores y de *ver* y *escuchar* la respuesta neuronal a los estímulos visuales. Posteriormente, todos los registros se analizaron off-line mediante la combinación de programas de análisis desarrollados tanto en Spike2 v6 (Cambridge Electronic Design, CED) como en Matlab R2010b (MathWorks) (ver apéndice A).

La forma de onda de los spikes se registró con una frecuencia de muestreo de 40 kHz⁶ mediante Spike2 y se exportó como archivo de datos para poder analizarlos en Matlab. Esta señal se caracterizó calculando el promedio de todos los spikes de cada ensayo para cada célula registrada en condiciones de control. Para cada promedio de spikes de cada registro se realizó un análisis de componentes principales, altura, anchura de la campana a media altura, y pendiente, utilizando un *script* creado en Matlab para este fin y del cual puede verse un extracto en el algoritmo A.3. Para cada una de las componentes obtenidas con el script A.3 se calcularon los índices de correlación de Pearson y la covarianza con el fin de discernir relaciones lineales y de segundo

⁶Esto significa que el programa Spike2 nos proporciona un dato numérico del voltaje de la señal cada 0.04 ms.

orden respectivamente entre ellas, siguiendo la expresión

$$s_{xy} = \frac{1}{(n-1)} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y}). \quad (5.1)$$

5.5.3. Localización de los campos receptores de las células

Una vez identificada la célula del NGL, debíamos averiguar la posición de su campo receptor (CR). El mapeo del CR de una célula del NGL se llevó a cabo mediante una tarea visual en la que el animal debió mantener la mirada en el punto de fijación, con una ventana de 0,5 grados, durante la realización de la tarea. En la primera fase o etapa, la pantalla se dividió en cuatro cuadrantes y en cada uno de ellos apareció un estímulo visual durante un segundo. El estímulo visual consistió en un enrejado de barras blancas sobre fondo negro con diferentes orientaciones que se movía con una frecuencia de 15 Hz, barriendo todo el cuadrante. En la siguiente fase, el cuadrante que consiguió activar a la célula en estudio se dividió de nuevo en cuatro cuadrantes, en los que volvió a aparecer el mismo estímulo visual. El proceso se repitió hasta obtener cuadrantes de 0.6 grados, de manera que se consiguió una localización precisa del CR de la célula.

5.5.4. Tarea visual y protocolo de trabajo

La tarea visual diseñada para este experimento consistió en la presentación de forma aleatoria de cuatro estímulos diferentes situados sobre el CR de la célula en estudio. Los estímulos visuales eran gratings sinusoidales circulares de 0,6 cm y 6 cm de diámetro con la finalidad de estimular el centro y a periferia de los CR de las células del NGL respectivamente. Los estímulos tienen un contraste de Michelson⁷ de 0,6, una frecuencia espacial de 2 Hz y una frecuencia temporal de 4 Hz. Estos gratings circulares podían ser estáticos⁸ o dinámicos, de modo que llamamos GPM al grating pequeño en movimiento, GGM al grating grande en movimiento, GPE al grating pequeño estático y GGE al grating grande estático. La aparición de los estímulos

⁷El contraste de Michelson es utilizado comúnmente cuando las características espaciales y temporales de las bandas claras y oscuras de los gratings son similares (por ejemplo, en un grating sinusoidal). Se define matemáticamente como $\frac{I_{\max} - I_{\min}}{I_{\max} + I_{\min}}$, donde I_{\max} y I_{\min} representan los valores de luminancia de las bandas claras y oscuras respectivamente.

⁸Un grating estático es un grating sinusoidal se define como aquel que tiene una frecuencia temporal nula, por lo que durante la presentación del estímulo, las bandas claras y oscuras del grating permanecerán así sin modificar su luminancia.

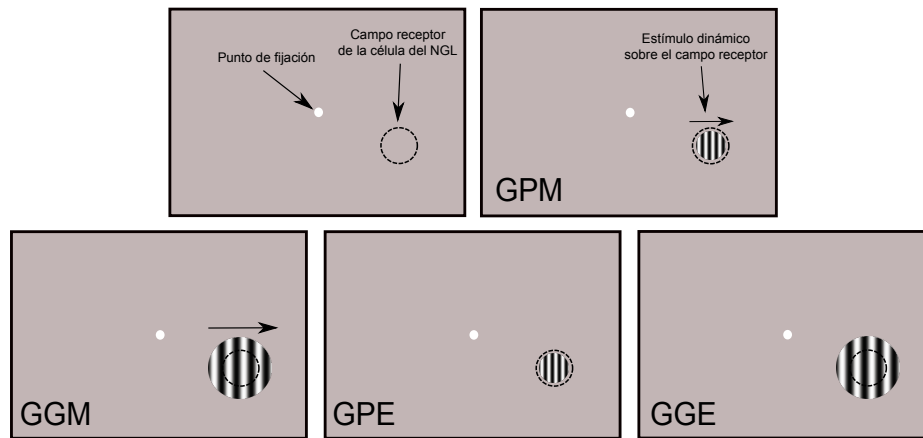


Figura 5.6: Esquema representativo de la tarea visual utilizada en los experimentos del Estudio II. El animal mantuvo la mirada en el punto de fijación mientras el estímulo visual aparecía sobre el CR. El estímulo visual consistió en un grating sinusoidal (ver texto para más detalle). GPM: grating pequeño en movimiento; GGM: grating grande en movimiento; GPE: grating pequeño estático; GGE: grating grande estático. La realización correcta de la tarea fue recompensada con zumo.

se alternó con un trial en el que no aparece ningún estímulo (luminancia media de $17,9\text{cd} \cdot \text{m}^{-2}$) con el fin de registrar la actividad basal de la célula. El animal mantuvo la mirada fija en el punto de fijación durante la presentación de los estímulos con una ventana de fijación de 0,5 grados (figura 5.6).

El protocolo que se siguió en este experimento fue el siguiente: se realizó un registro de control, y a continuación se aplicó estimulación magnética repetitiva durante 4 minutos a una frecuencia de 0,8 Hz y con una intensidad del 60% de la salida del estimulador. Inmediatamente después de finalizar la estimulación magnética, se volvió a pasar la tarea visual y se registró la respuesta para cada estímulo. Pasados 30 minutos, y cada 15 minutos, se realizaron registros de recuperación hasta que se obtuvo una respuesta estadísticamente similar a la obtenida en control.

En algunas ocasiones, no se obtuvo respuesta a los estímulos pequeños, GPM y GPE, de manera que se volvió a mapear el campo receptor de la célula y se volvió a realizar la tarea visual registrando la respuesta a cada estímulo. Se siguieron realizando registros cada 15 minutos hasta que la célula se perdió o el animal dejó de trabajar.

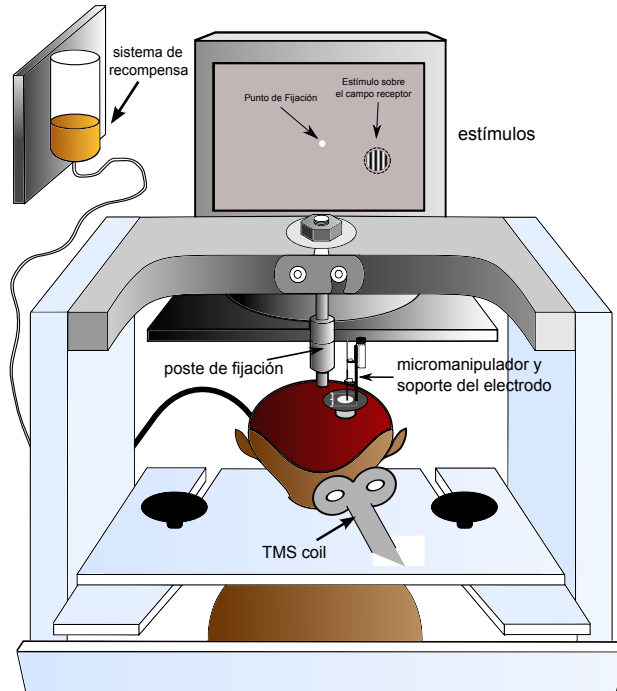


Figura 5.7: Representación esquemática del setup experimental: el primate se coloca en una silla especialmente diseñada para la experimentación con primates, con la cabeza fijada a 57 cm del monitor en el que se presentan los estímulos. La bobina del estimulador magnético se coloca sobre el polo occipital (V1) desplazado hacia uno de los lados, de tal manera que afecta principalmente a un hemicampo visual. Se registran las neuronas del NGL mediante un electrodo situado sobre un manipulador en la cámara de registro.

5.6. Análisis de los datos experimentales

Todos los histogramas realizados en este trabajo han seguido el *teorema de Freedman-Diaconis* (Freedman y Diaconis, 1981), que calcula el número de bins óptimo mediante la expresión

$$\text{número de bins} = 2[Q_3 - Q_1]n^{-1/3}, \quad (5.2)$$

donde Q_1 y Q_3 son los cuartiles primero y tercero (rango intercuartílico) y n es el número de datos de la muestra (ver script A.4).

En el estudio I se registraron, para el protocolo I, el número de veces que el animal detectaba el estímulo en cada posición para cada uno de los cinco contrastes. Una vez obtenidas las curvas de contrastes, se seleccionó

el contraste del 6,36 % y se realizó el protocolo II, registrando este caso el número de veces que el animal detecta el estímulo para cada posición, así como el tiempo de reacción y la dispersión de las microsacadas durante la aparición del punto de fijación. En cuanto al análisis estadístico, los datos del experimento del primate obtenidos en el protocolo I fueron tratados con un análisis de tres vías de la varianza para medidas repetidas (ANOVA-RM), realizando cuando se consideró necesario la corrección de Greenhouse-Greiser para la condición no esfericidad. Tres factor intra-sujetos fueron utilizados, el factor *condición* con dos niveles (control e imán), el factor *posición* de ocho niveles (A-H) y el factor *contraste* con cinco niveles (1-5). En el caso de diferencias significativas, se aplicó un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey.

En el protocolo II, los datos del tiempo de reacción a 6,36 % de contraste se trataron con un análisis de dos vías de la varianza para medidas repetidas (ANOVA-RM), haciendo cuando se consideró necesario la corrección de Greenhouse-Greiser para la condición no esfericidad. Dos factores intra-sujetos fueron utilizados, el factor *condición* con tres niveles (control, imán y recuperación) y el factor *posición* de ocho niveles (A-H). En el caso de diferencias significativas, se aplicó un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey. El efecto del *sham* para un contraste del 17,32 % fue tratado con un análisis de dos vías de la varianza para medidas repetidas (ANOVA-RM). Dos factores intra-sujetos, factor *condición* con dos niveles (control y *sham*) y factor *posición* con ocho niveles (A-H). En todos los casos, los resultados se consideraron significativos para valores de $p < 0,05$.

En el estudio II, se registró la respuesta de una neurona del NGL a un estímulo visual para cada etapa del protocolo. Se realizó un análisis de componentes principales para caracterizar la señal y un análisis gamma para verificar que la neurona registrada es la misma en cada etapa del protocolo 5.6.1. Estadísticamente, los datos fueron tratados con un análisis de varianza de medidas repetidas (ANOVA-RM) realizando cuando se consideró necesario la corrección de Greenhouse-Greiser para la condición no esfericidad. Tres factor intra-sujetos fueron utilizados, el factor *condición* con cuatro niveles (control, rTMS, recuperación y NCR), el factor *primate* de dos niveles (F2 y F3) y el factor *estímulo* con cuatro niveles (GPM, GGM, GPE y GGE). En el caso de diferencias significativas, se aplicó un análisis post-hoc mediante la prueba de Tukey. Las diferencias en la latencia fueron tratadas con un t-test comparando control y rTMS. En todos los casos, los resultados se

consideraron significativos para valores de $p < 0,05$.

5.6.1. Comparación de spikes: cálculo del índice γ

El protocolo utilizado para los experimentos del estudio II tiene varias partes (mapeo del campo receptor, registro control, estimulación magnética, etc.), de manera que se realizan registros celulares de larga duración, llegando a tener registros de varias horas. Con el fin de comprobar si en las últimas etapas del protocolo la célula que se está registrando sigue siendo la misma que al principio de la sesión de trabajo se ha diseñado un análisis de la forma de onda de los spikes de los registros basado en el análisis del *índice gamma* utilizado en radiofísica para comparar perfiles de dosis de radiación (Low et al., 1998).

Supongamos dos distribuciones de datos: una distribución A, de referencia, y una distribución B con la que queremos realizar la comparación. La idea de este análisis consiste aplicar un valor de tolerancia permitido para el tiempo (eje x) y para el voltaje (eje y), definiendo así una *elipse de tolerancia* en cada uno de los puntos de la función de referencia A. Así, un punto de la distribución A pasará la prueba si algún punto de la distribución de referencia B pasa por dentro o toca la elipse centrada en él. De este modo, el índice γ pasa a ser un indicador que relativiza la diferencia entre distribuciones, permitiendo un margen de error definido precisamente por la elipse de tolerancia (ver figura 5.8).

Matemáticamente, la elipse de tolerancia viene dada por la expresión

$$1 = \sqrt{\frac{\tau(t_0, t)^2}{\Delta T_t^2} + \frac{v(t_0, t)^2}{\Delta V_t^2}} \quad (5.3)$$

siendo $\tau(t_0, t) = t - t_0$ y $v(t_0, t) = v(t) - v_0(t_0)$ ⁹, y ΔT_t y ΔV_t los valores de tolerancia de tiempo y voltaje respectivamente, que en nuestro caso van a ser el 3% de tolerancia para el tiempo y 0,025 mV de tolerancia en voltaje. El primer término de la expresión (5.3) hace referencia a la diferencia de tiempo de los puntos, mientras que el segundo término hace referencia a la diferencia de voltaje, de manera que se define un criterio de aceptación que implica ambas variables.

⁹La notación utilizada denota $v_0(t_0)$ el voltaje v de un punto en un tiempo t , y el subíndice 0 indica que nos referimos a un punto de la distribución de referencia y el subíndice 1 a puntos de la distribución a comparar.

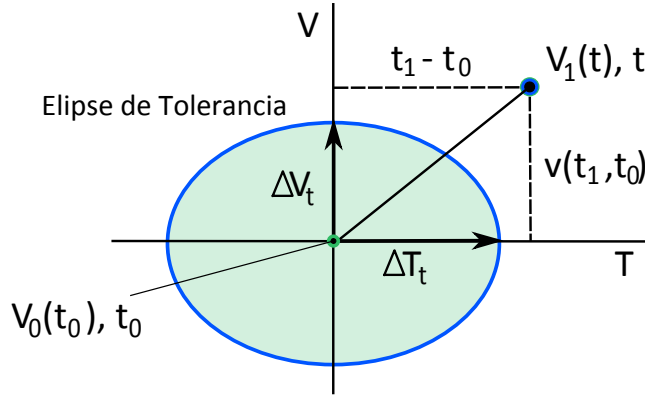


Figura 5.8: Esquema explicativo del análisis γ . En cada punto de la distribución de referencia se crea una elipse de tolerancia y los puntos de la distribución a comparar que estén dentro de dicha elipse tendrán un índice γ menor que 1 y pasarán el test.

La cantidad a la derecha de la igualdad en la expresión (5.3) puede utilizarse para calcular el índice de calidad γ evaluado para un punto de la distribución de referencia $(t_0, v_0(t_0))$:

$$\gamma(t_0) = \min \{ \Gamma(t_0, t_1) \} \forall \{ t \}, \quad (5.4)$$

siendo

$$\Gamma(t_0, t_1) = \sqrt{ \frac{\tau(t_0, t_1)^2}{\Delta T_t^2} + \frac{v(t_0, t_1)^2}{\Delta V_t^2} }. \quad (5.5)$$

La expresión (5.4) evalúa un punto $(t_0, v_0(t_0))$ de la distribución de referencia con todos los puntos de la distribución a comparar, y elige el mínimo punto del conjunto de valores obtenido. De este modo, para cada punto de la distribución de referencia, el criterio de aceptación resulta

$$\gamma(t_0) \leq 1 \rightarrow \text{Pasa el test} \quad (5.6)$$

$$\gamma(t_0) > 1 \rightarrow \text{No pasa el test} \quad (5.7)$$

Finalmente, si al menos el 85 % de los puntos tiene un índice $\gamma > 1$, la comparación pasa el test y podemos afirmar que la distribución A es similar a la distribución B.

Una ventaja de este método es que puede calcularse de manera inmediata una *distribución gamma* que gráficamente nos aporta la información necesaria para saber si una comparación de distribuciones pasa el test o no

lo pasa. Por tanto, este análisis supone una potente herramienta a la hora de comparar formas de onda de spikes obtenidas en las diversas etapas de un protocolo.

Parte III

Exposición de los resultados

Capítulo 6

Resultados

*Si he logrado ver mas lejos ha sido
porque he subido a hombros de gigantes*

Sir Isaac Newton

Para la obtención de los resultados experimentales de este trabajo se han utilizado dos primates adultos *Macaca mulatta* (F2 y F3) y dos gatas adultas *Felis silvestris catus*. Todos los experimentos han seguido la normativa de la Sociedad Española de Fisiología, del International Council for Laboratory Animal Science, así como de la Unión Europea (Estatuto nº 86/809), fueron aprobados por los Comités Éticos de la Universidad de A Coruña y del Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC) y fueron realizados bajo la supervisión del personal del Centro Tecnológico de Formación (CTF).

6.1. Efectos de campos magnéticos estáticos aplicados sobre la corteza visual en animal despierto y anestesiado

Se realizaron un total de 40 sesiones experimentales con primates para este experimento repartidas entre los dos protocolos de trabajo (ver sección 5.4 del capítulo 5) y los dos primates. En el protocolo I, se realizaron en total 16 sesiones experimentales. En cada una de ellas, el estímulo visual aparecía 10 veces en cada una de las 8 posiciones espaciales (A-H) para cada uno de los 5 contrastes posibles (1-1.565 %, 2-3.125 %, 3-6.36 %, 4-7.87 %, 5-17.32 %), lo que conlleva en total 400 ensayos por registro. Dado que se repetía la tarea

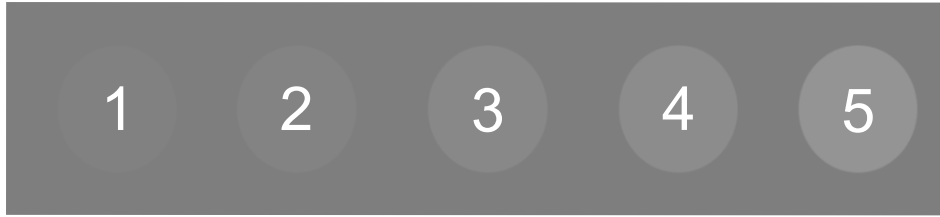


Figura 6.1: Contrastes utilizados en las sesiones experimentales. Cada número tiene asociado un contraste determinado con respecto al fondo: 1-1.565 %, 2-3.125 %, 3-6.36 %, 4-7.87 %, 5-17.32 %.

	Primate F2	Primate F3	Total sesiones
Protocolo I	8	8	16
Protocolo II	13	11	24
Total sesiones	21	19	40

Tabla 6.1: En total se realizaron 40 sesiones experimentales, 16 en el protocolo I y 24 en el protocolo II. En esta tabla se detalla el número de sesiones de trabajo para cada protocolo y para cada primate.

visual 4 veces (una para cada etapa del protocolo: control, imán a los 30 y 60 minutos, y recuperación) se realizan un total de 1600 ensayos por sesión de trabajo. En el protocolo II se realizaron 24 sesiones experimentales. Al igual que en el protocolo anterior, el estímulo visual apareció 10 veces en cada posición espacial, y dado que en esta ocasión el estímulo visual tiene un sólo contraste, se realizaron 80 ensayos por registro. La tarea visual se repitió 5 veces por sesión (control, imán a diferentes intervalos y recuperación), de modo que se realizaron un total de 400 ensayos por sesión de trabajo. En la tabla 6.1 se detalla el número de sesiones experimentales para cada animal y protocolo.

6.1.1. El campo magnético estático interfiere con la percepción visual

Durante las sesiones experimentales se llevó a cabo el recuento del número de aciertos del animal durante la realización de la tarea visual (ver sección 5.4.1) mediante un script realizado en Matlab para este fin (ver A.1). En

la figura 6.2 se muestra la tasa de acierto normalizada para cada uno de los 5 contrastes utilizados en el protocolo I en control (línea negra) y a los 60 minutos de exposición al imán (línea roja discontinua). Los datos corresponden a 8 sesiones promediadas para el primate F3.

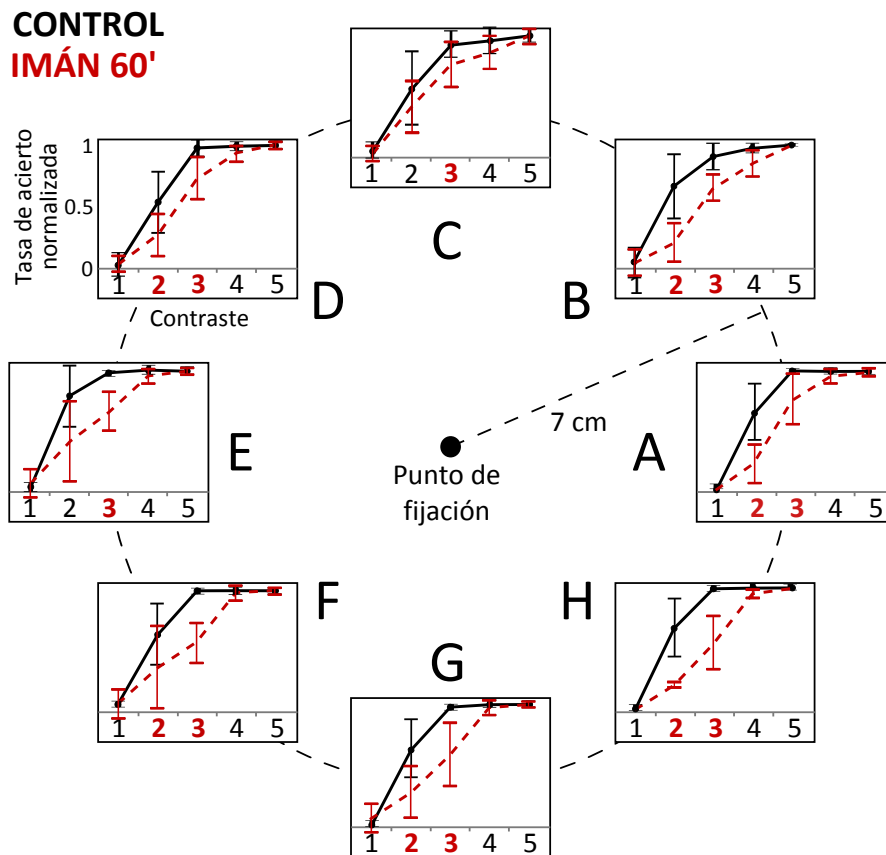


Figura 6.2: Representación de la tasa de detección promedio de 8 sesiones para el primate F3 y normalizada de cada contraste (1-5, figura 6.1) en control (negro) y transcurridos 60 minutos de exposición al imán en V1 (rojo discontinuo). En la figura se muestran las barras de la desviación estándar de los puntos y los números en rojo indican la significación ($p < 0,05$).

El contraste del 6.36 % (el número 3) tiene en control una tasa de detección del 100 %, mientras que tras una hora de exposición al imán la tasa de detección se reduce significativamente (p -valor < 0.05 , ANOVA-RM) en todas las posiciones espaciales. Para el contraste del 3.125 % (número 2) la tasa de detección del estímulo también se ve afectada bajo la influencia del campo

magnético comparado las respuesta con las obtenidas en control, siendo este decaimiento significativo en la mayoría de posiciones espaciales (menos la C y la E). La respuesta a los estímulos con contrastes del 1.565 % (número 1) y 17.32 % (número 5), al ser situaciones límite, no se ve afectada por el campo magnético y ambos tiene la misma respuesta que en control.

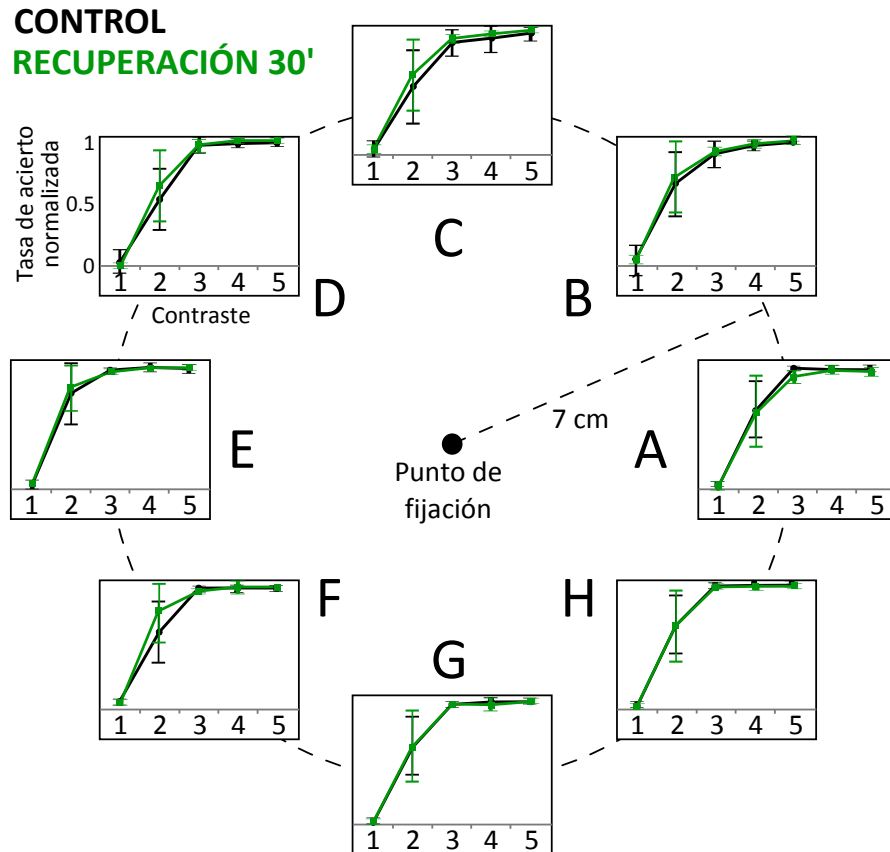


Figura 6.3: Representación de la tasa de detección promedio de 8 sesiones para el primate F3 y normalizada de cada contraste (1-5, figura 6.1) en control (negro) y transcurridos 60 minutos de exposición al imán en V1 (verde).

En la figura 6.3 muestra una comparación de la tasa de acierto normalizada para cada uno de los estímulos en control (línea negra, los mismos datos que en la figura 6.2) y transcurridos 30 minutos de recuperación (línea verde). Los datos se corresponden con las mismas sesiones experimentales que la figura 6.2. En ella se aprecia que el efecto de la estimulación magnética estática sobre V1 observado en la tasa de acierto ha desaparecido transcurridos

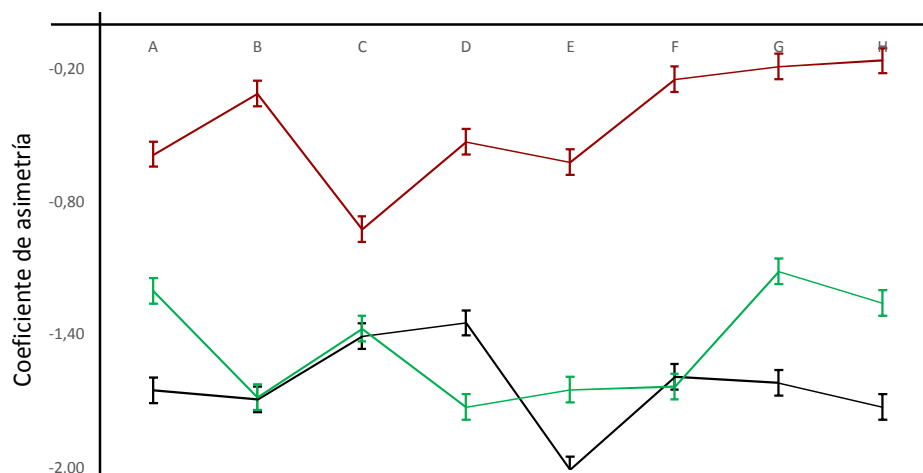


Figura 6.4: Representación del coeficiente de asimetría para cada posición espacial correspondiente a los datos de las figuras 6.2 y 6.3. En negro el coeficiente de asimetría control, en rojo el valor del coeficiente de asimetría a los 60 minutos de exposición al campo magnético y en verde el valor del coeficiente de asimetría tras 30 minutos de recuperación.

30 minutos desde que se retiró el imán de la corteza visual.

Dada la configuración de las figuras 6.2 y 6.3, el efecto del campo magnético puede medirse calculando el *coeficiente de asimetría* de las distribuciones control, imán y recuperación de ambas figuras para cada posición espacial. Este coeficiente mide el grado de simetría de una distribución de puntos respecto a su media aritmética, y viene dado por la expresión

$$\gamma = \frac{\mu - moda}{\sigma}, \quad (6.1)$$

siendo μ el valor medio y σ la desviación estándar de la distribución. Un valor positivo de este índice implica que la distribución está desplazada hacia la izquierda, mientras que un valor negativo implica que la distribución está desplazada hacia la derecha. En nuestro caso, un desplazamiento hacia la derecha de los valores de las curvas de las figuras 6.2 y 6.3 implica un mayor efecto del campo magnético; es decir, cuanto mayor es el valor del coeficiente de asimetría, menor es la tasa de acierto. Por tanto, se establece una relación directa entre el efecto del campo magnético estático y el valor del coeficiente de asimetría para cada posición espacial. En la figura 6.4 se

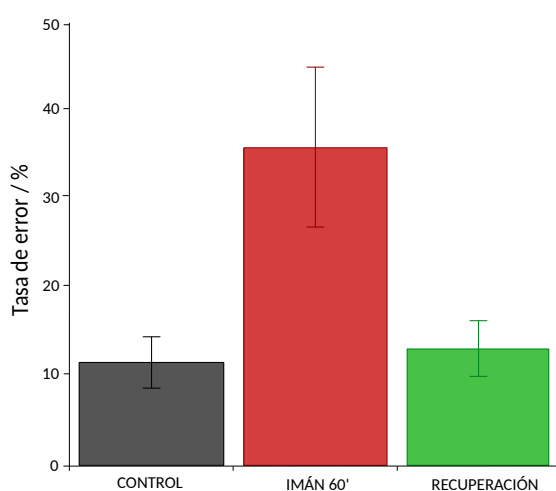


Figura 6.5: Representación de la tasa de error promedio de todas las sesiones del protocolo II. En negro el coeficiente de asimetría control, en rojo el valor del coeficiente de asimetría a los 60 minutos de exposición al campo magnético y en verde el valor del coeficiente de asimetría tras 30 minutos de recuperación.

muestra el coeficiente de asimetría de las curvas de las figuras 6.2 y 6.3 para cada posición espacial. Se observa que el coeficiente de asimetría es mayor para todas las posiciones durante el efecto del campo magnético estático, lo que implica que la curva está más desplazada hacia la derecha con respecto a la media de los valores de la curva y por tanto la tasa de acierto es menor.

El campo magnético estático afecta al desarrollo de la tarea visual no sólo a la detección de los estímulos con menos contraste, sino a la propia realización de la tarea. La figura 6.5 muestra la tasa de error de los dos primates promediado para todas las sesiones de trabajo ($N=40$), pasando de un $(11,23 \pm 6,41) \%$ de error en control a un $(35,38 \pm 19,89) \%$ de error durante la influencia al campo magnético. Es importante no confundir este error con la “no detección” de los estímulos de contraste más bajo, ya que éste es considerado a la hora de calcular la tasa de detección; este error supone la predisposición del animal a realizar correctamente la tarea visual al aparecer el punto de fijación en la pantalla (ver sección 5.4.1). En la recuperación, la tasa de error vuelve a tomar un valor cercano a control, siendo éste un $(13,10 \pm 7,53) \%$ de error.

6.1.2. El efecto del campo magnético estático se desarrolla en el tiempo

El efecto del campo magnético produce un déficit temporal de la percepción visual (figura 6.2) que evoluciona en el tiempo, haciéndose más pronunciado mientras dura la exposición al campo.

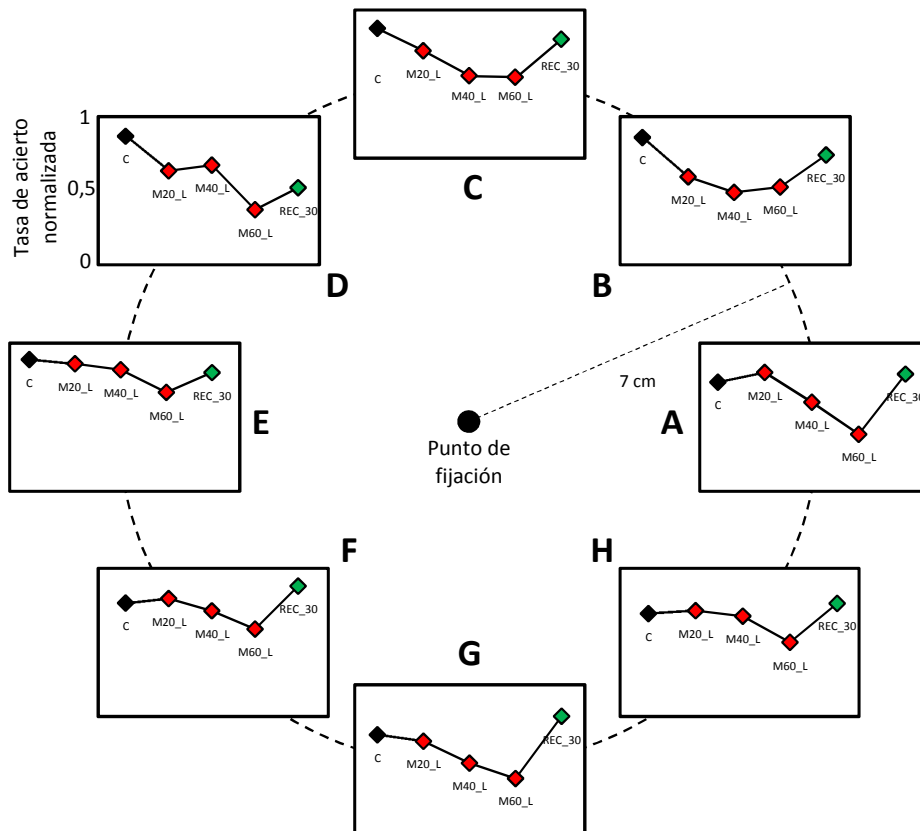


Figura 6.6: Representación de la tasa de acierto normalizada (eje Y) promediada de 13 sesiones experimentales del primate F3 para cada etapa del protocolo en las diferentes posiciones del espacio (A-H). En negro se representa el control, en rojo las diferentes etapas en las que se estimuló con el imán, y en verde la recuperación. Se utilizó un contraste del 6,36%.

En la figura 6.6 se muestra la tasa de detección del estímulo utilizado en el protocolo II (con un contraste del 6.36%) para cada posición espacial con respecto a cada una de las etapas del protocolo (control, imán a diferentes intervalos de tiempo y recuperación). El punto negro indica la respuesta en control, y los puntos rojos la respuesta bajo la influencia del campo magnético estático: el punto con la leyenda M20 indica la respuesta tras 20 minutos de exposición al campo magnético, y análogamente los puntos M40 y M60 las respuestas transcurridos 40 y 60 minutos desde la colocación del imán sobre V1 respectivamente. Se observa que en todas las posiciones el efecto del imán se desarrolla en el tiempo, aumentando en promedio el efecto del mismo y

disminuyendo consecuentemente la tasa de acierto. Así, la tasa de detección del estímulo visual es menor a los 60 minutos de exposición al campo que a los 20 minutos. Igualmente, transcurridos 30 minutos desde que se retira el imán se aprecia una recuperación en todas las posiciones espaciales.

6.1.3. La posición del imán determina la localización del déficit en el espacio visual

Existe una relación directa entre la posición del imán y la localización del déficit en el espacio visual. En nuestros resultados, el campo magnético tiene un efecto promedio mayor en el campo visual opuesto al estimulado con el campo magnético estático. En la figura 6.7 se puede apreciar el efecto de diferentes tiempos de exposición al imán sobre V1 en la capacidad del animal para detectar los estímulos en 4 posiciones del espacio visual contrapuestas.

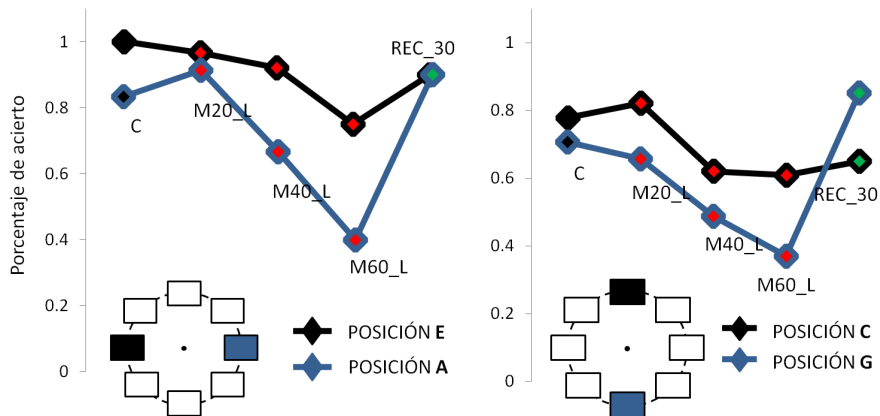


Figura 6.7: La figura de la izquierda muestra la comparación entre las posiciones E y A, mientras que la figura de la derecha entre las posiciones C y G. Todos los registros pertenecen a la misma sesión, utilizando un estímulo visual con un contraste del 6.36%, y con el imán situado en la zona izquierda del polo occipital.

La figura representa la tasa de acierto tomando una sesión experimental como ejemplo, y se compara la tasa de acierto normalizada para dos localizaciones espaciales del estímulo diferentes y contrapuestas. Así, la figura de la izquierda muestra la comparación entre las posiciones espaciales E y A (izquierda y derecha, respectivamente), viéndose más afectada la zona derecha del espacio visual al estar el imán colocado sobre la corteza visual primaria

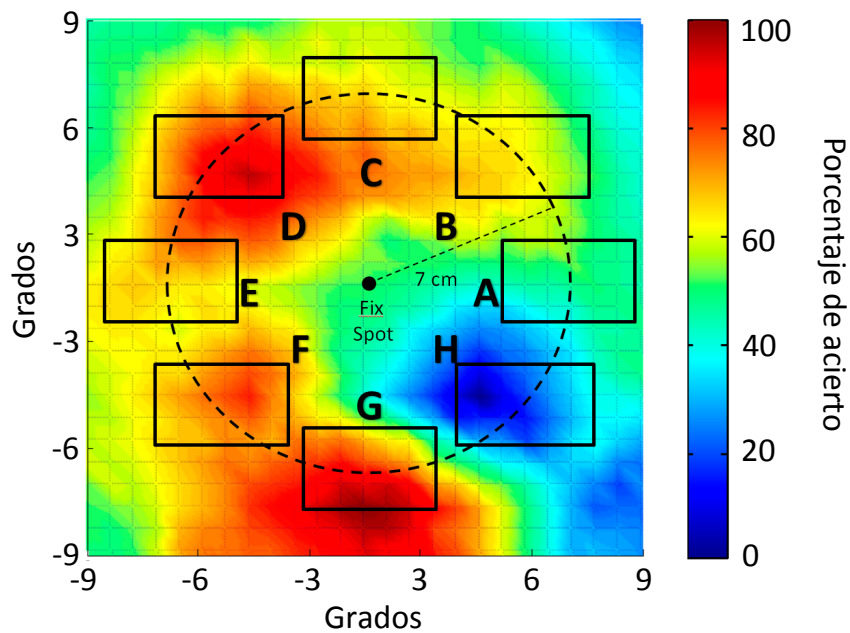


Figura 6.8: La figura representa un campo visual de 9x9 grados centrado sobre el punto de fijación. El color indica el porcentaje de acierto en la detección del estímulo en las distintas posiciones del espacio. La figura de la izquierda se obtuvo después de 60 minutos de exposición al imán en la zona izquierda del polo occipital para un contraste 6,36 %.

izquierda. La figura de la derecha muestra la comparación entre las posiciones C y G (superior e inferior, respectivamente), observándose un efecto mayor en la zona inferior del espacio visual. Análogamente, ésta diferencia entre posiciones enfrentadas se repite para el resto de comparaciones (B-F y D-H).

En la figura 6.8 se presenta un campo visual de 9x9 grados centrado sobre el punto de fijación en la que el color mide la tasa de detección al estímulo (cuanto más rojo mayor es la tasa de acierto, y conforme más azul menor es la tasa de detección) transcurridos 60 minutos de estimulación magnética en el hemisferio izquierdo con un contraste del 6.25 %. Estos datos se corresponden a una sesión experimental ejemplo del protocolo II. El efecto del campo magnético es notable, viéndose más afectado el hemisferio opuesto al que se ha colocado el imán.

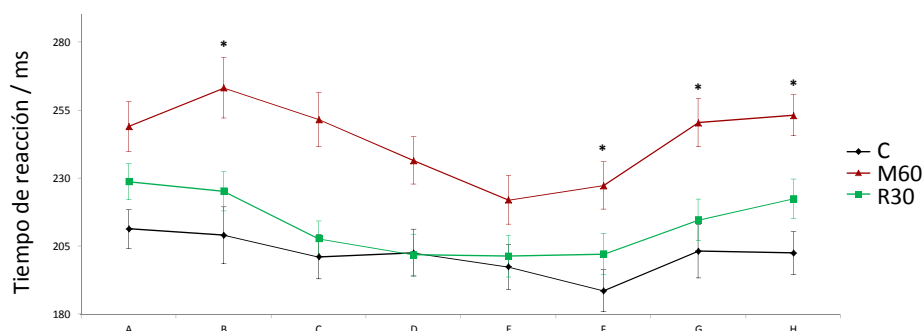


Figura 6.9: Representación del tiempo de reacción en ms promediado de las 24 sesiones experimentales del protocolo II (ambos primates) en las diferentes posiciones del espacio (A-H) en control (negro), 60 minutos de exposición al campo magnético estático (rojo) y tras 30 minutos de recuperación (verde) para un contraste del 6,36%. Las diferencias significativas (p -valor $<0,05$) son mostradas con un asterisco.

6.1.4. El tiempo de reacción aumenta bajo la influencia de un campo magnético estático

El tiempo de reacción se definió como el tiempo que tarda el primate en hacer un movimiento sacádico desde el punto de fijación en el centro de la pantalla hasta el estímulo, una vez aparece éste. Para las sesiones en las que se aplicó el protocolo II, el tiempo de reacción a los estímulos fue medido para cada posición y condición.

El resultado promedio de estas medidas se muestra en la figura 6.9, en la que la línea negra representa el tiempo de reacción para cada posición en control y la línea roja tras 60 minutos de exposición al campo magnético estático. Observando la figura se aprecia un claro aumento del tiempo de reacción en todas las posiciones en las que apareció el estímulo (A-H) bajo el efecto del campo magnético, llegando a ser esta diferencia significativa en las posiciones B, F, G y H (p -valor <0.05 , ANOVA-RM). La línea verde representa el tiempo de reacción para cada posición transcurridos 30 minutos de recuperación.

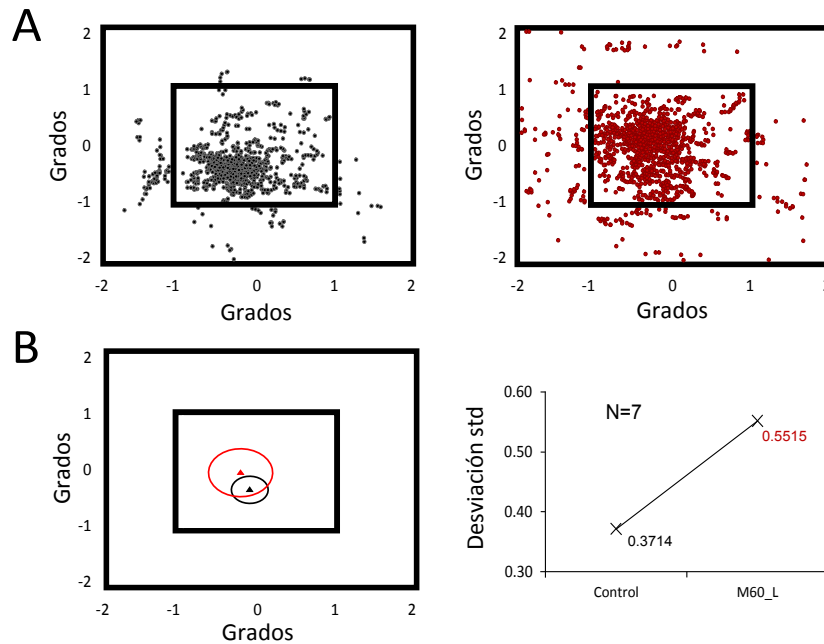


Figura 6.10: A. Posición de los ojos durante la fijación en control (negro) y después de haber estado sometida la corteza al campo magnético durante 60 minutos (rojo). B. En la izquierda se muestra el valor de la desviación estándar bidimensional como una circunferencia centrada en el punto medio de la densidad de puntos. En la figura de la derecha, promediando 7 sesiones experimentales vemos que la desviación estándar de las microsacadas producidas en la fijación tras la exposición al imán aumenta significativamente.

6.1.5. El campo magnético estático aumenta la dispersión de las microsacadas

Las microsacadas son unos movimientos constantes e involuntarios que se realizan con los ojos cuando se mira fijamente a un punto concreto de una imagen. Son movimientos de baja amplitud (no suelen superar el minuto de arco de amplitud) necesarios para que los fotorreceptores de la retina sean capaces de detectar cambios de luminancia en la información visual que reciben.

Durante la realización de la tarea visual se midió la posición de los ojos del primate mientras mantenía la mirada en el punto de fijación durante 500 ms en una ventana de tolerancia de 2x2 grados. Una parte del código escrito para analizar los datos de las posiciones de los ojos durante la fijación puede

verse en el apéndice A.2.

La figura 6.10a muestra la posición de los ojos en control (izquierda, en negro) y tras 60 minutos de exposición al campo magnético estático (derecha, en rojo) durante el tiempo de fijación previo a la aparición del estímulo promediada para todas las sesiones experimentales del protocolo II de ambos primates (N=24). Observando la figura se aprecia que los puntos rojos están menos concentrados dentro de la ventana de fijación e incluso aumenta notablemente el número de puntos fuera de la ventana (que repercute en el aumento de la tasa de error al realizar la tarea mencionado anteriormente) con respecto al control.

Para tener una medida cuantitativa del aumento de la dispersión de las microsacadas con el efecto del imán se calculó el promedio bidimensional de las posiciones de los ojos y la desviación estándar bidimensional de los mismos, que se muestran en la figura 6.10b. La desviación estándar bidimensional de la posición de los ojos estando sometida la corteza al campo magnético durante 60 minutos es significativamente mayor ($p < 0.01$, t-test), pasando de un valor de $0,371 \pm 0,032$ a $0,552 \pm 0,101$, que supone un aumento del 48,7%.

6.1.6. La exposición del campo magnético en V1 provoca una disminución de la actividad cortical

Se realizaron registros unitarios de 15 células de la Corteza Visual Primaria de dos gatos anestesiados. Las células registradas fueron filtradas mediante el software PlexControl (Plexon Inc.), que realiza un análisis de grupos *online* que permite identificar los potenciales de acción de las células en tiempo real. La figura 6.11 muestra el resultado del análisis de clústers y la estabilidad de una de las células registradas durante la realización de la tarea visual. En la figura de la izquierda que, como resultado del análisis online de componentes principales, se diferencian dos clusters; en amarillo la célula que estamos registrando, y en gris el resto de spikes producidos por el ruido de la señal. En la figura de la derecha aparece el promedio de la forma de onda de los potenciales de acción de la célula registrada durante todo el tiempo de registro.

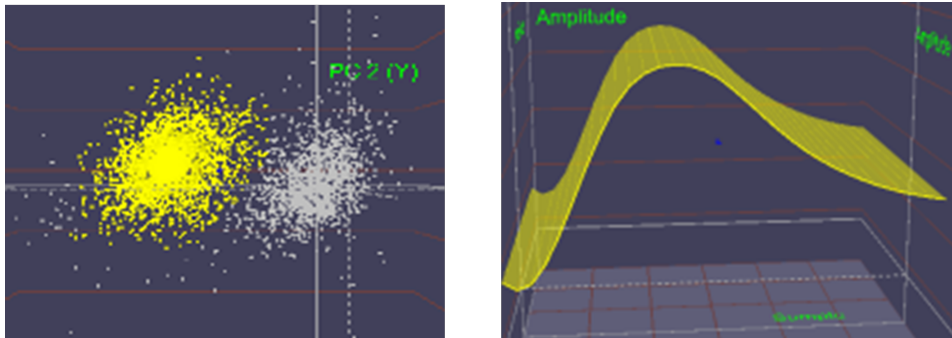


Figura 6.11: Representación del análisis de clústers realizado en tiempo real mediante el software PlexControl (Plexon Inc.) de una célula de la corteza V1 de un gato anestesiado durante el protocolo visual.

La tasa de disparo de las células de la corteza visual disminuyó en promedio después de un tiempo variable a la exposición del imán (de 20 a 60 minutos). La figura 6.12 muestra la respuesta de una célula de V1 (potenciales de acción por segundo) a una barra en movimiento con diferentes orientaciones.

A la izquierda se muestra la respuesta control (negro) y las obtenidas a los 20 (rojo pálido) y 40 (rojo fuerte) minutos después de que el imán se colocara sobre V1. La figura de la derecha muestra la progresión de la recuperación, 20, 40 y 70 minutos después de que se retirara el imán.

La respuesta visual sufrió una disminución de aproximadamente el 27 % después de 20 minutos de exposición al campo magnético estático y se redujo en un 70 % a los 40 minutos de exposición. Tras 20 minutos desde que se retiró el imán (gris), el efecto alcanza el máximo, un 83 % de disminución en comparación con la respuesta de control. Transcurrido este período, la célula comenzó una recuperación que se completó aproximadamente 70 minutos después de que el imán se retirara de la corteza (verde oscuro). Este es un ejemplo particularmente interesante debido a que la célula presenta una fuerte preferencia en cuanto a dirección y orientación del estímulo en control, y ambas propiedades se mantuvieron estables durante todo el proceso. De hecho, la especificidad de la respuesta permanece inalterada en el 80 % de la muestra total. En la figura 6.13 se muestra la tasa de disparo promediada para otra célula en la que se observa un decremento de la actividad tanto visual (línea continua) como espontánea (línea discontinua) debido al efecto de la SMS y una recuperación satisfactoria a los 30 minutos de recuperación.

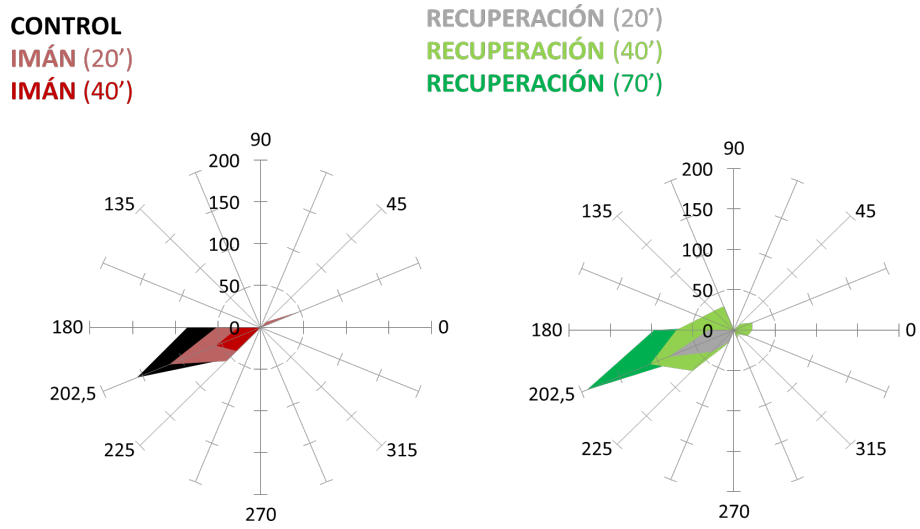


Figura 6.12: Diagramas polares que representan la respuesta (potenciales de acción/sg) registrada de una célula de la corteza visual (V1) de un gato anestesiado a una barra con diferentes orientaciones (cada 22.5 grados entre 0 y 360 grados) que se desplaza sobre su campo receptor en diferentes condiciones experimentales. El eje radial indica el número de potenciales de acción para cada orientación del estímulo.

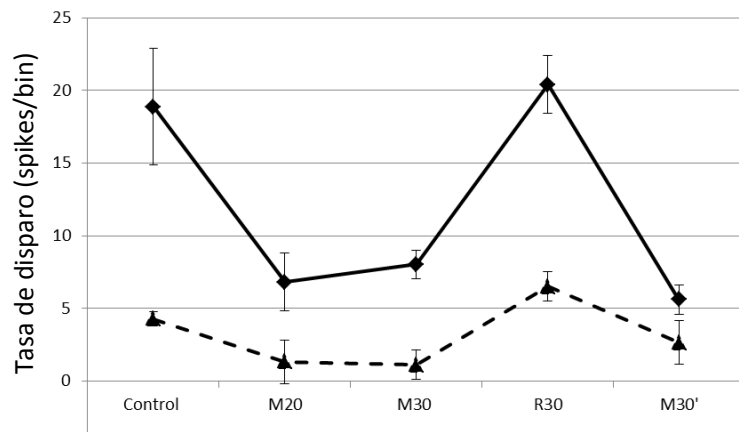


Figura 6.13: Tasa de disparo promediada de la actividad visual (línea continua) y espontánea (línea discontinua) en diferentes condiciones experimentales una célula ejemplo de V1. Tanto la actividad visual como la actividad espontánea fueron moduladas por el efecto de la SMS.

6.2. Influencia del *feedback* córtico-talámico en la organización de los campos receptores de las células del NGL

Se registraron un total de 75 células parvocelulares del NGL de dos primates *Macaca mulatta*, F2 y F3. En el primate F2 se registraron un total de 50 células del NGL del hemisferio izquierdo y 10 células del NGL del hemisferio derecho, mientras que en el primate F3 se registraron 15 células, todas ellas del NGL izquierdo.

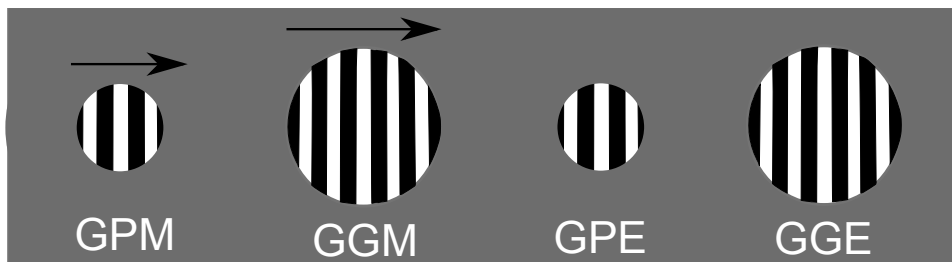


Figura 6.14: Figura que ilustra los estímulos visuales utilizados en las sesiones experimentales: GPM: grating pequeño en movimiento; GGM: grating grande en movimiento; GPE: grating pequeño estático; GGE: grating grande estático. Los gratings tienen un diámetro de 0.6° los pequeños y 6° los grandes (con la finalidad de estimular el centro y a periferia de los CR de las células del NGL respectivamente), una frecuencia espacial de 2 ciclos/grado, una frecuencia temporal de 6 Hz y un contraste de Michelson de 0,6.

En cada sesión experimental se mapeó el campo receptor (CR) de una célula del NGL y se aplicó uno de los cuatro estímulos visuales mostrados en la figura 6.14 sobre la ubicación del CR 10 veces, haciendo un total de 40 ensayos. Dado que la tarea visual se repetía en cada etapa del protocolo (control, rTMS, recuperación y, si procede, nueva ubicación del CR), como mínimo se realizaban 160 ensayos por tarea visual. Además, durante la búsqueda de la localización del CR se realizan un número variable de ensayos que oscila entre los 75 y los 150 ensayos. De este modo, se realizan un mínimo de 300 ensayos por sesión experimental.

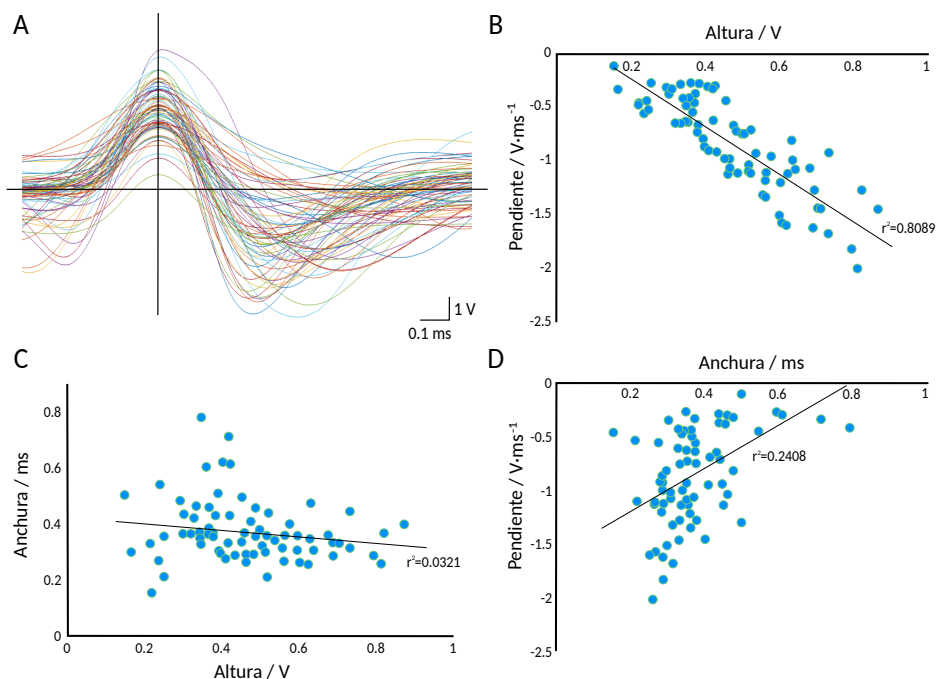


Figura 6.15: La figura A muestra el promedio de todos los spikes en control para cada una de las 75 células registradas. En la figura B se representa la pendiente de los spikes frente a la altura de los mismos, así como la línea de tendencia que siguen, lo que sugiere una relación lineal entre ambas. En las figuras C y D se representan la pendiente y la altura frente a la anchura respectivamente, así como las líneas de tendencia y los valores numéricos de los índices de Pearson.

6.2.1. Caracterización de los potenciales de acción

Cada uno de los potenciales de acción de las células registradas fue caracterizado *offline* realizando un análisis de componentes principales (en inglés, Principal Components Analysis, PCA) para verificar la estabilidad del registro durante todo el protocolo. La figura (6.15) muestra una representación de los potenciales de acción promedios para cada célula registrada. Para cada una de las componentes obtenidas (anchura, altura y pendiente) se calcularon los índices de correlación de Pearson con el fin de discernir relaciones lineales entre ellas. Entre las variables altura y pendiente existe una relación lineal con un índice de correlación $r^2 = 0,8089$ (figura 6.15), mientras que la anchura no muestra correlación lineal con ninguna de las otras dos va-

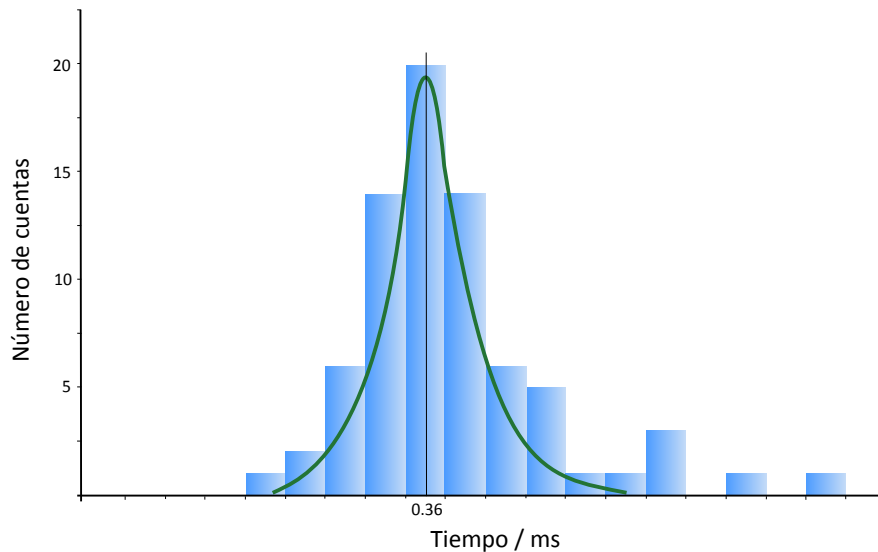


Figura 6.16: Histograma calculado a partir de las anchuras de los spikes de las células registradas. En él se muestra además la Función de Gauss a la que se ajustan los datos (verde) y el valor promedio obtenido para la anchura: $(0,36 \pm 0,02)$ ms. El bin del histograma, 0,045 ms, fue calculado de acuerdo con el teorema de Freedman-Diaconis.

riables ($r^2 \leq 0,25$). Para estudiar relaciones de mayor orden entre variables estudiamos la covarianza entre ellas a partir de la ecuación (5.1), obteniendo unas covarianzas negativas y cercanas a cero en ambos casos ($\approx -0,1$) confirmando los resultados obtenidos. Podemos pues decir que la anchura de los spikes es una variable independiente de la altura y la pendiente, que sí están correlacionadas linealmente entre sí.

Se estudió la anchura de los potenciales de acción de manera independiente realizando un histograma de los resultados obtenidos. Para el cálculo del tamaño de bin se ha utilizado el *teorema de Freedman-Diaconis* (ver expresión 5.2), obteniendo como resultado un tamaño óptimo de bin de 0.045 ms (ver figura 6.16). El histograma realizado se muestra en la figura 6.16, el cual revela la presencia de un pico en la distribución centrados en $a = (0,36 \pm 0,02)ms$. Un ajuste de los puntos a una Función de Gauss centrada en el valor máximos de distribución nos proporciona un grupo de puntos que cumplen el criterio $x \in [a - 3\sigma \geq 0 \geq a + 3\sigma]$, creando una distribución gaussiana de puntos.

Así mismo, la comparación de la forma de onda de los potenciales de

acción para cada etapa del protocolo experimental superó el test de índice gamma explicado en la sección 5.6.1 del capítulo anterior.

6.2.2. El bloqueo cortical modifica la respuesta de las células del NGL

De las 75 células registradas en total, el 66.67% (50 células) muestran una disminución significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual a todos los estímulos inmediatamente después de la estimulación magnética repetitiva (rTMS) sobre la corteza visual primaria. En la figura 6.17 se muestra una célula ejemplo de este grupo muestral, en la que se representa la respuesta a cada estímulo visual¹ en control e inmediatamente después de la estimulación magnética. En este ejemplo, la respuesta disminuye un 48,45% para el grating pequeño en movimiento (GPM), un 45.92% para el grating grande en movimiento (GGM), un 50,77% para el grating pequeño estático (GPE) y un 43,96% para el grating grande estático (GGE). La reducción de la tasa de disparo, señalada en la figura, fue significativa ($p < 0.001$, ANOVA-RM) para los cuatro estímulos visuales.

Los estímulos utilizados fueron elegidos precisamente porque ponen en funcionamiento circuitos específicos de procesamiento visual (centro-periferia-movimiento), de manera que vamos a analizarlos por separado para ver el efecto del bloqueo cortical sobre cada uno de ellos.

Para el GPM, el 78,67% de la muestra (59 células) experimenta una disminución significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual inmediatamente después de la rTMS. La respuesta visual cae en promedio un 62,26% con respecto al control, siendo esta disminución significativa ($p < 0.001$, ANOVA-RM). Transcurridos 30 minutos de recuperación, la respuesta se recuperó satisfactoriamente (ver figura 6.18a).

En el GGM, el 66,67% de la muestra (50 células) experimenta una disminución significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual tras la rTMS, siendo esta disminución en promedio de un 53,22% ($p < 0.001$, ANOVA-RM). (ver figura 6.18b). Para el GPE, el 84% de la muestra (63 células) experimenta una disminución significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta con el bloqueo cortical. Esta disminución en promedio es muy significativa y llega a ser de un 58.26% (ver figura 6.18c). Finalmente, para

¹La respuesta al estímulo visual fue calculada como la tasa de disparo (en inglés, firing rate) de la célula durante el período de tiempo de estimulación visual, y sus unidades son spikes/segundo.

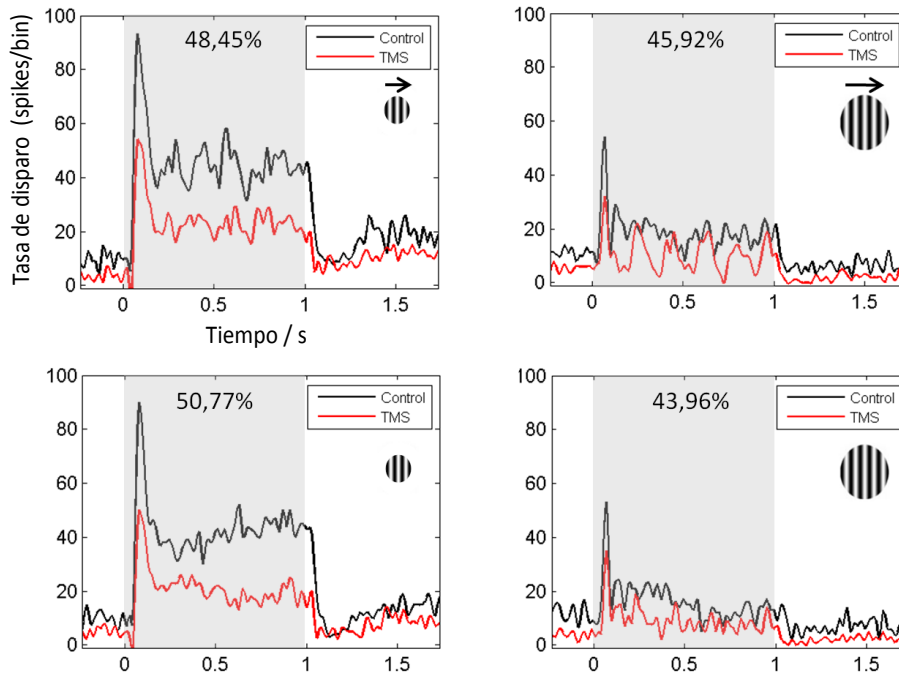


Figura 6.17: Representación de la tasa de disparo para cada estímulo visual de una célula ejemplo que reduce su respuesta para cada estímulo tras el bloqueo cortical. En negro se muestra la respuesta en control y en rojo la respuesta inmediatamente después de la rTMS. El sombreado en gris muestra el periodo de estimulación visual. En la figura se muestra también el porcentaje en el que se reduce la tasa de disparo tras la rTMS para cada uno de los estímulos visuales. Se observa que la reducción es mayor estimulando el centro del CR (gratings pequeños) que estimulando su periferia (gratings grandes).

para el estímulo GGE, el 70,67 % de la muestra (53 células) experimenta una disminución significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual con la rTMS. Al igual que con los otros estímulos, la caída de la respuesta es muy significativa y llega a ser del 50.94 % (ver figura 6.18d). En la figura 6.19 se muestra a caída de la respuesta inmediatamente después de la rTMS para cada uno de los cuatro estímulos visuales.

Por otro lado, una pequeña muestra de la población, la respuesta visual experimenta un aumento de la respuesta que en algunos casos llega a ser significativo. El 6,67 % de la muestra (5 células) experimenta un aumento significativo ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual, en promedio del

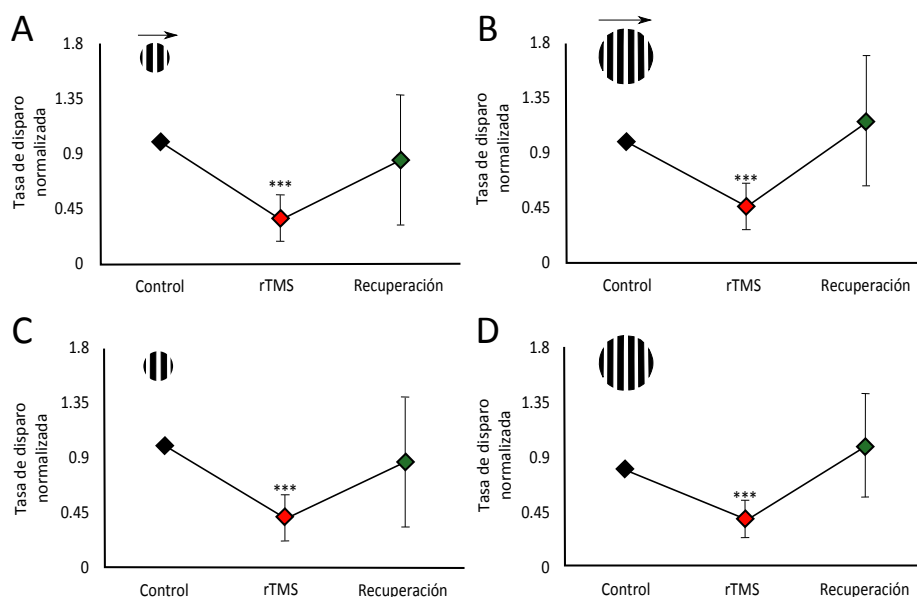


Figura 6.18: Reducción promedio de la tasa de disparo normalizada tras la rTMS para cada uno de los estímulos visuales utilizados: GPM: grating pequeño en movimiento; GGM: grating grande en movimiento; GPE: grating pequeño estático; GGE: grating grande estático. Los asteriscos muestran la significación de la reducción de la respuesta (p -valor <0.001 , ANOVA-RM). Al cabo de 30 minutos, la tasa de disparo se recupera satisfactoriamente para los cuatro estímulos.

24.75 %, al estímulo GPM inmediatamente después de la rTMS (ver figura 6.20a). Para el GGM, el 12 % de la muestra (9 células) experimenta un aumento significativo ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual. En este caso, la respuesta aumentó significativamente un 144 % con respecto a la respuesta visual en control (ver figura 6.20b). En el GPE, el 5,33 % de la muestra (4 células) experimenta un aumento significativo ($p < 0.05$, ANOVA-RM) del 58.26 % de la respuesta con respecto al control (ver figura 6.20c). Finalmente, el 12 % de la muestra (9 células) experimenta un aumento significativo ($p < 0.05$, ANOVA-RM) de la respuesta visual del 149 % con respecto a la obtenida en control (ver figura 6.20d).

Finalmente, en 3 células, tras el bloqueo cortical con la rTMS se experimenta una fuerte inhibición de la respuesta visual a los estímulos visuales grandes, tanto estáticos como en movimiento, eliminándola casi por completo. En la figura 6.21 se muestran las tasas de disparo de la actividad

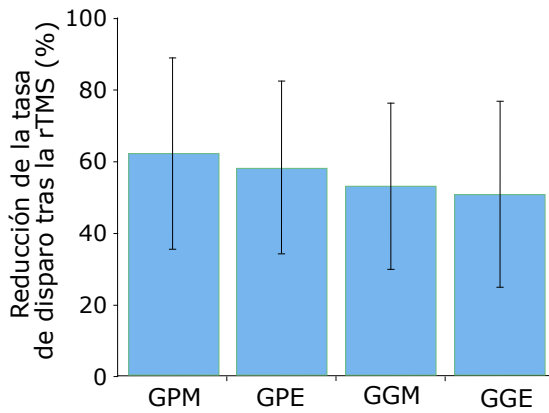


Figura 6.19: Representación de la caída de la respuesta inmediatamente de la rTMS con respecto al control previo para cada uno de los estímulos visuales utilizados: GPM: grating pequeño en movimiento; GGM: grating grande en movimiento; GPE: grating pequeño estático; GGE: grating grande estático.

visual para estas células en respuesta a los gratings grandes estático y dinámico. Esta inhibición fue temporal y las células volvieron a mostrar un comportamiento similar al obtenido en control transcurridos 30 minutos de recuperación.

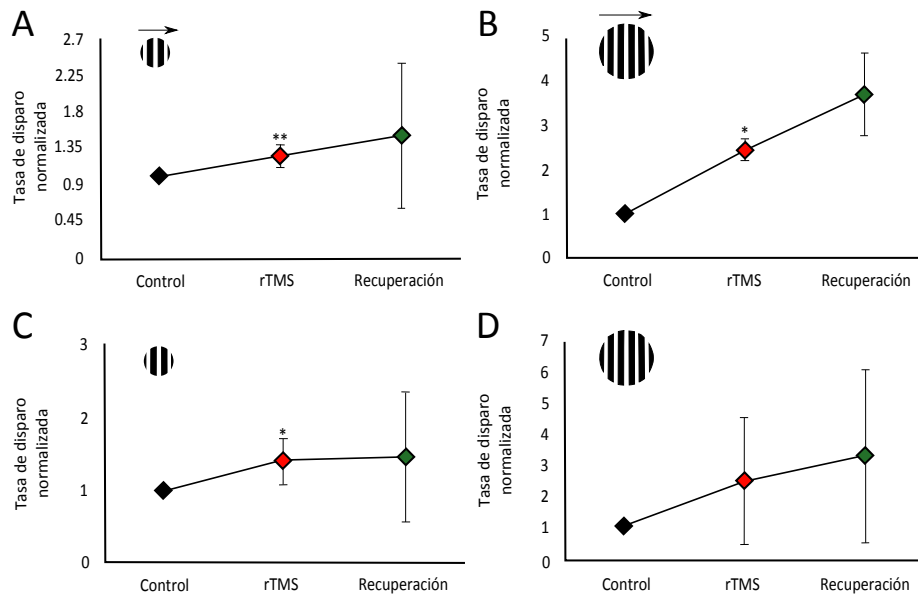


Figura 6.20: Aumento promedio de la tasa de disparo normalizada tras la rTMS para cada uno de los estímulos visuales utilizados: GPM: grating pequeño en movimiento; GGM: grating grande en movimiento; GPE: grating pequeño estático; GGE: grating grande estático. Los asteriscos muestran la significación del aumento de la respuesta (*: p-valor<0.05; **: p-valor<0.01, ANOVA-RM).

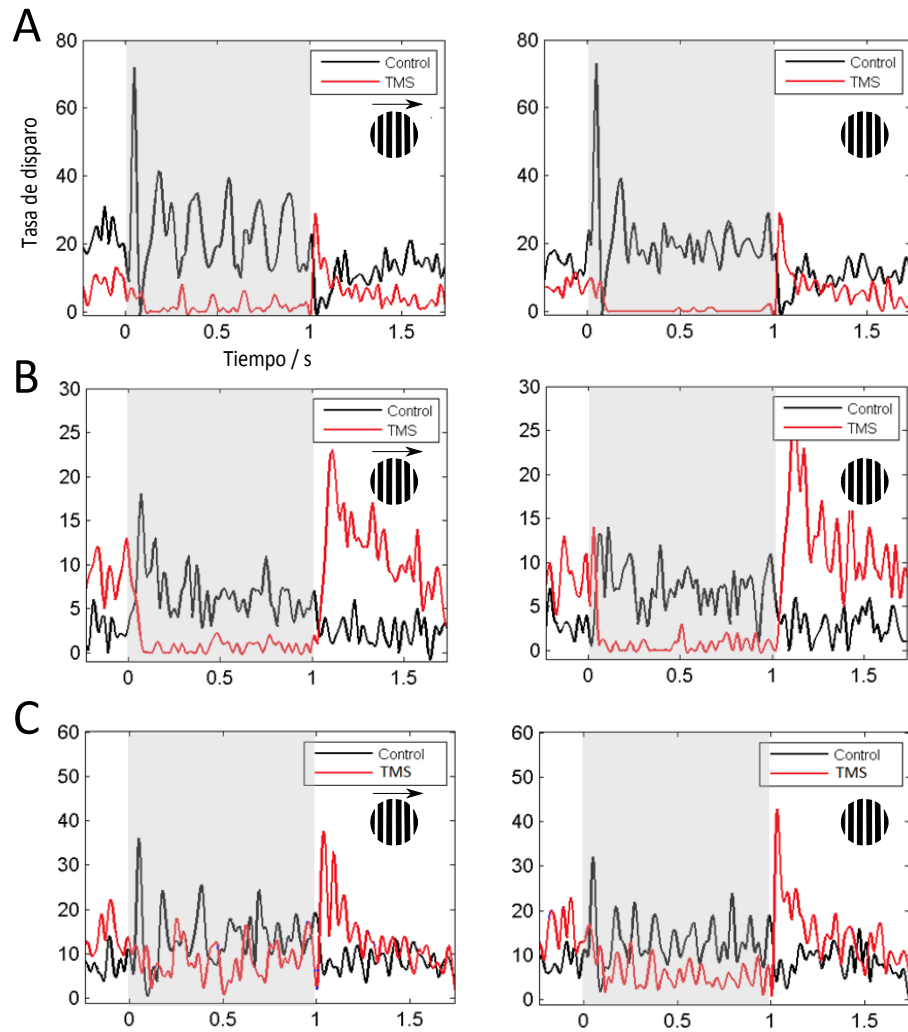


Figura 6.21: Respuesta a los estímulos grandes estático y dinámico de las tres células (A, B y C) que experimentan una fuerte componente inhibitoria tras la estimulación magnética (rojo) comparado con la respuesta en control (negro). La zona sombreada corresponde a la aparición del estímulo visual.

6.2.3. Modificación de la ubicación del CR de las células del NGL tras el bloqueo cortical

De la muestra total de 75 células registradas, el 33.3% (25 células) experimentó un cambio en la ubicación de su campo receptor tras la rTMS aplicada sobre V1. La figura 6.22 presenta un ejemplo de un registro de la célula mostrado a la derecha en la que se aprecia la respuesta a la estimulación visual en la posición inicial antes (arriba) y después (medio) de la rTMS, así como a la estimulación visual en la nueva posición del campo receptor (abajo).

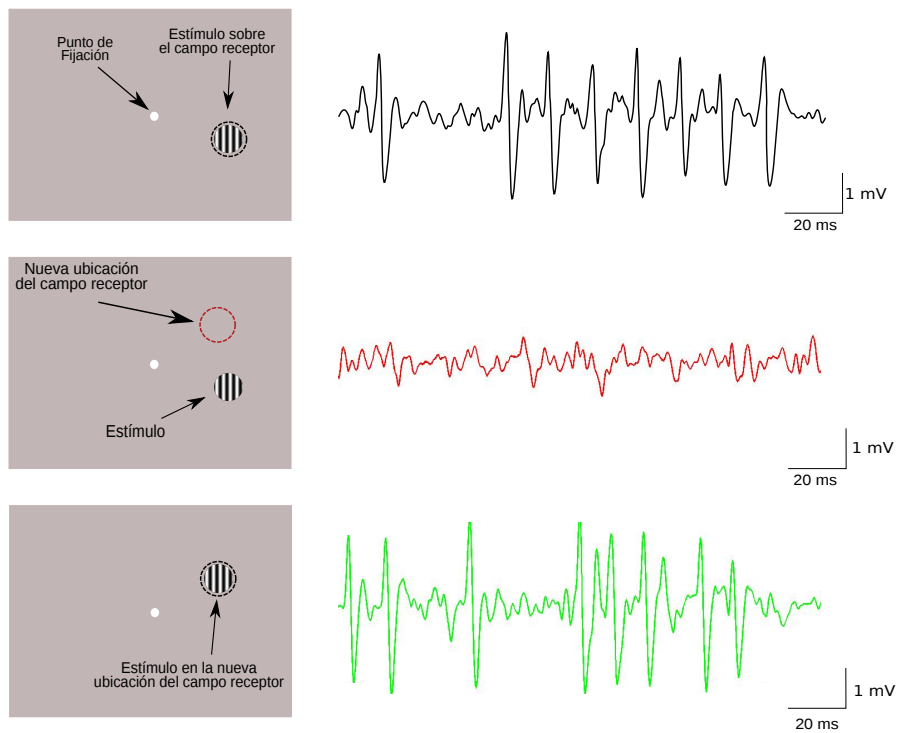


Figura 6.22: Esquema que muestra la ubicación del estímulo y del campo receptor a la izquierda y su respuesta en un registro real de una célula ejemplo a la derecha. En la figura se aprecia la respuesta a la estimulación visual en la posición inicial antes (arriba) y después (medio) de la rTMS, así como a la estimulación visual en la nueva posición del campo receptor (abajo).

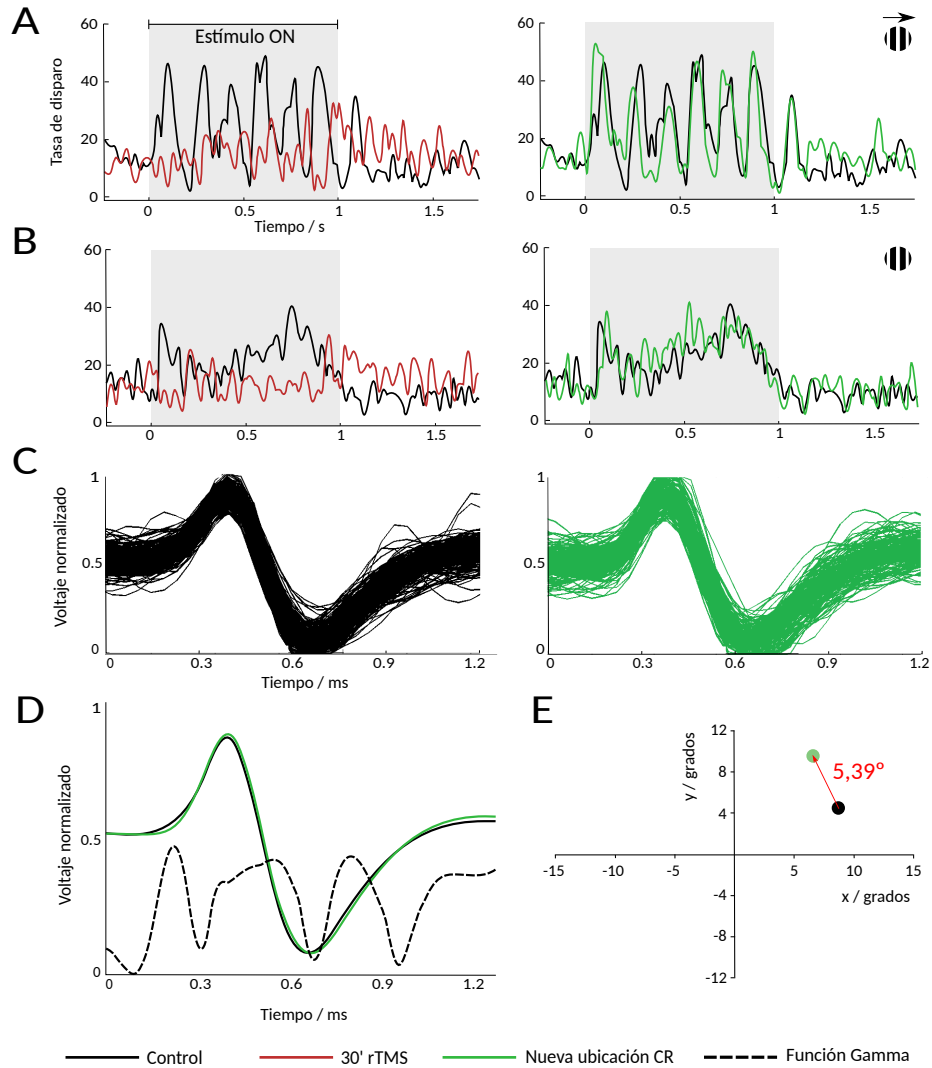


Figura 6.23: Respuesta visual a los estímulos pequeños en movimiento (A) y estático (B) de una célula ejemplo que modifica su campo receptor tras la estimulación magnética en control (negro), 30 minutos después de la rTMS (rojo) y en la nueva ubicación del campo receptor (verde). También se representan todos los spikes para control (C, izquierda) y en la nueva ubicación de campo receptor (C, derecha), así como el promedio de ambos y el resultado del análisis gamma de la comparación de ambas formas de onda (D). El campo receptor estaba situado originalmente en las coordenadas (9.50, 4.88) y 30 minutos después de la rTMS su ubicación era (7.20, 9.77), desplazándose el CR 5.39° (E).

En la figura 6.23 se muestra la respuesta de una de estas células para cada uno de los estímulos visuales. En la columna de la izquierda se compara la respuesta en control (negro) y tras 30 minutos de la estimulación magnética (rojo), mientras que en la columna de la derecha se compara la respuesta en control y la obtenida en la nueva ubicación del campo receptor (verde). En la respuesta en control para el estímulo GPM (figura 6.23a) se observa la modulación de la respuesta debida a la frecuencia temporal del grating, modulación que desaparece en la respuesta transcurridos 30 minutos desde la rTMS. Algo similar ocurre con la respuesta al GPE (figura 6.23b), ya que tras la estimulación magnética se pierde completamente la respuesta visual. Con ambos estímulos la respuesta visual vuelve a aparecer al situar el estímulo visual en la nueva ubicación mapeada del campo receptor. En la figura 6.23c se muestra la forma de onda de los potenciales de acción registrados durante la tarea visual en control (negro) y en la nueva ubicación del campo receptor (verde). En la figura 6.23d) se muestra el promedio de los potenciales de acción presentes en 6.23c así como el resultado del análisis γ comparativo explicado en el apéndice 5.6.1. Como resultado de este análisis, la función γ no supera la unidad en ningún momento, por lo que el 100 % de los puntos tienen un índice gamma inferior a la unidad y podemos concluir que ambas formas de onda son la misma, y que por tanto pertenecen a la misma célula.

En este caso, el campo receptor fue encontrado a 5.42° de la ubicación original tras la estimulación magnética. El módulo del desplazamiento del campo receptor fue calculado a partir de la definición de distancia euclídea:

$$d = \sqrt{(x_1 - x_0)^2 + (y_1 - y_0)^2}, \quad (6.2)$$

donde (x_0, y_0) y (x_1, y_1) representan respectivamente las posiciones del campo receptor original y tras la rTMS, calculando así tanto el módulo del desplazamiento como la orientación del mismo para cada célula. Se realizó un histograma de cada variable calculando el tamaño de bin óptimo a partir del método de Freedman-Diaconis (ver ecuación 5.2), obteniendo un desplazamiento medio $\rho = (4,53 \pm 1,95)^\circ$ (ver figura 6.24a) y dos direcciones principales de desplazamiento, $\vartheta_1 = (111,87 \pm 16,43)^\circ$ (subgrupo A) y $\vartheta_2 = (43,14 \pm 22,66)^\circ$ (subgrupo B) (ver figura 6.24b).

Para ambos subgrupos (A y B) se estudió la profundidad con respecto a la superficie cortical a la que se localizan las neuronas registradas y la excéntrica de sus CR. No se muestran diferencias significativas con respecto a la profundidad de registro (ver figura 6.25a); sin embargo, sí existen diferencias

significativas ($p < 0.05$, t-test) en la excentricidad de los campos receptores de ambos grupos, obteniéndose una excentricidad media de $(8,51 \pm 4,55)^\circ$ para el subgrupo A y $(4,88 \pm 3,54)^\circ$ para el subgrupo B (ver figura 6.25b).

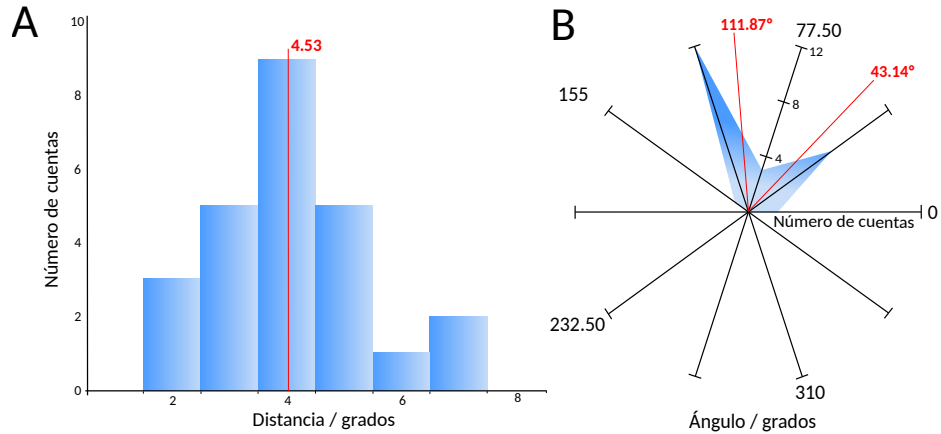


Figura 6.24: A. Histograma del módulo de desplazamiento de los CR tras la rTMS realizado con un bin de 1.48° que refleja una distancia promedio de 4.53° ; B. Histograma en coordenadas polares de la orientación del vector desplazamiento de la posición de los CR con un bin de 38.75° , que refleja dos orientaciones de desplazamiento: 111.87° y 43.14° .

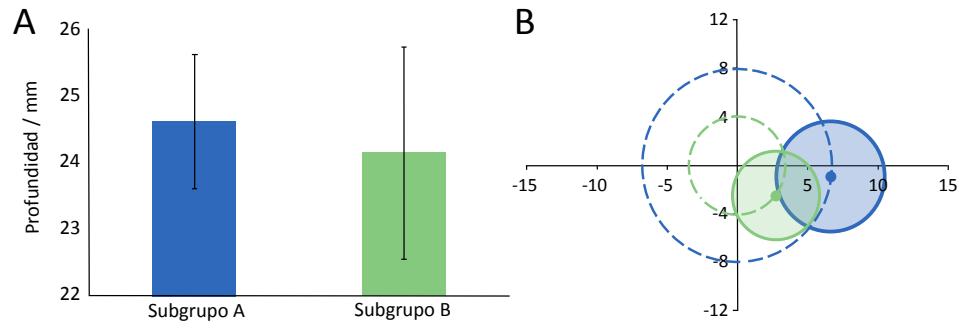


Figura 6.25: A. Comparación de los valores medios de las profundidades de registro para los subgrupos A (que desplazan su CR una orientación de 118.87°) y B (que desplazan su CR con una orientación de 43.14°). B. Representación de los valores medios de las excentricidades de ambos subgrupos con sus respectivas desviaciones estándar bidimensionales.

Finalmente se realizó una comparación de la excentricidad media de los CR de las células que modifican su ubicación tras la rTMS y las que no,

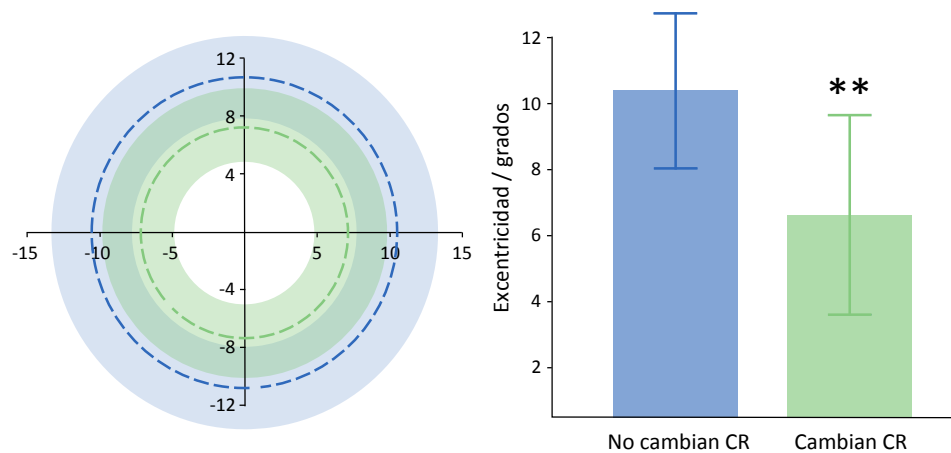


Figura 6.26: La figuras muestran la excentricidad media de las neuronas que cambian su ubicación espacial con la rTMS (verde) y las que no (azul). La figura de la izquierda muestra la excentricidad media de ambos grupos (línea discontinua) en el campo visual y sus desviaciones estándar (zona sombreada) mientras que la figura de la derecha muestra una comparación visualmente más directa de ambas excentricidades en las que se refleja la significación ($p < 0,01$; t-test).

siendo éstas $(6,85 \pm 3,95)^\circ$ y $(10,08 \pm 4,35)^\circ$ respectivamente, por lo que la excentricidad de los CR de las células que modifican su posición es significativamente menor ($p < 0,01$; t-test) que las que no modifican su posición espacial (ver figura 6.26).

6.2.4. La estimulación magnética aumenta la latencia de la respuesta del NGL

La latencia de la respuesta, o simplemente latencia, es el tiempo que existe entre la aparición de un estímulo y la consecuente respuesta neuronal. En nuestro estudio, la latencia se definió como el tiempo que existe entre la aparición del estímulo visual y el máximo de la respuesta visual en un intervalo de 100 ms (ver figura 6.27a).

La latencia fue obtenida y promediada para cada neurona registrada en control e inmediatamente después de la rTMS para los estímulos visuales estáticos pequeño y grande. Tras el bloqueo cortical, se produjo un aumento significativo ($p < 0.05$, t-test) de la latencia promedio de ambos estímulos,

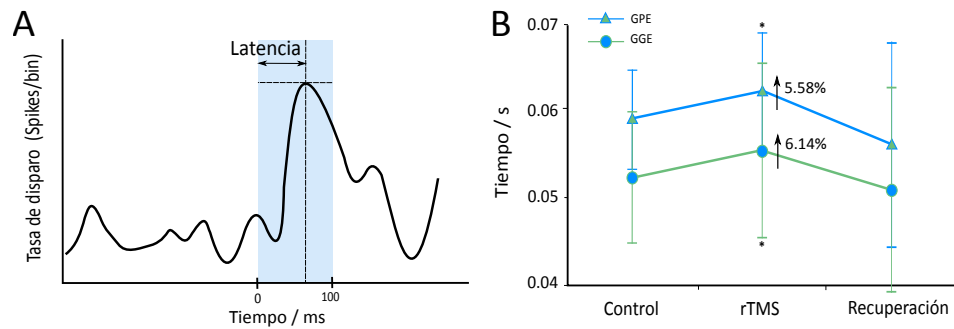


Figura 6.27: A. La latencia de la respuesta a los estímulos visuales fue definida como el máximo de la respuesta dentro de los primeros 100 ms tras la aparición del estímulo visual; B. Cálculo de la latencia de la respuesta a los estímulos visuales estáticos en control, tras la rTMS y después de 30 minutos de recuperación. En ambos estímulos se produce un aumento significativo de la latencia en la respuesta.

llegando a aumentar un 5.58 % para el GPE (grating pequeño estático) y un 6.14 % para el GGE (grating grande estático). Transcurridos 30 minutos de recuperación, la latencia promedio de ambos estímulos descendió a niveles obtenidos previamente en control (ver figura 6.27b). En la figura 6.28 se muestra un ejemplo de una sesión experimental en la que se compara registro en control (línea negra) e inmediatamente después de la rTMS (línea roja), aumentando la latencia de la respuesta de 59,09 ms a 61,90 ms para el GPE y de 50,23 ms a 55,35 ms.

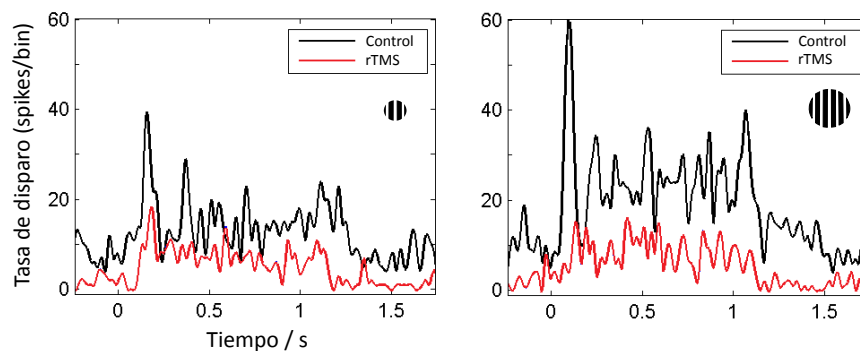


Figura 6.28: Ejemplo de un registro de una célula del NGL en control (línea negra) e inmediatamente después de la rTMS (línea roja) en respuesta al GPE (izquierda) y al GGE (derecha).

Capítulo 7

Discusión

*El hombre es un Dios cuando sueña y un
mendigo cuando reflexiona*

Friedrich Hölderlin, poeta alemán

El cerebro puede ser considerado como un sistema eléctrico complejo, y como tal, podemos influir en su actividad eléctrica y alterar su comportamiento utilizando diversas técnicas denominadas *neuromoduladoras*. De los diversos tipos de neuromodulación que existen, la estimulación magnética ha tenido un gran auge en los últimos años. Parte del motivo de la elección de la estimulación magnética como técnica neuromoduladora preferente es su simplicidad y rapidez a la hora de realizar los experimentos y el efecto tan señalado que produce sobre la actividad cortical de la zona de aplicación.

7.1. Técnicas de neuromodulación: TMS vs SMS

Este trabajo aborda el estudio del sistema visual, y concretamente el estudio de la conexión de retroalimentación existente entre la corteza visual primaria (V1) y el núcleo geniculado lateral (NGL) del tálamo y el papel que la propia corteza V1 ejerce en el procesamiento visual. Para ello se han utilizado las dos técnicas de neuromodulación mediante campos magnéticos desarrolladas hasta el momento, la estimulación magnética transcraneal (TMS) y la estimulación con campos magnéticos estáticos (SMS), para bloquear de algún modo la actividad de una zona de la corteza y observar cambios tanto en la actividad neuronal del NGL y de la propia V1, como en la realización de una tarea psicofísica de detección de estímulos.

Aunque en ambas técnicas se modula la actividad cortical mediante campos magnéticos, los mecanismos de acción son diferentes debido a la naturaleza del campo que crean y por consiguiente sus efectos son diferentes. Por un lado, numerosos trabajos demuestran que la TMS repetitiva (rTMS) a baja frecuencia reduce la actividad cortical, de modo que se propuso utilizarla como herramienta para bloquear la corteza y observar cambios en la actividad de las células del NGL siguiendo estudios anteriores realizados en nuestro grupo (De Labra et al., 2007; Espinosa et al., 2011; Ortuño et al., 2014). La rTMS genera pulsos eléctricos para crear variaciones puntuales del flujo de campo magnético a través de una bobina. Cada una de estas variaciones origina una fuerza electromotriz inducida en la corteza (ver sección 2.8), de manera que los cambios que se produzcan en la actividad cortical están asociados directamente con la inducción de una corriente eléctrica (Edgley et al., 1997; Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). En nuestro caso concreto, el tipo de bobina utilizada fue una bobina tipo-8 con un radio de 25 mm diseñada especialmente por Magstim para la estimulación con animales por su tamaño (Ueno et al., 1988; Weissman et al., 1992). Para este tipo de bobinas, el campo eléctrico inducido en la corteza cerebral siguiendo la ley de Faraday (expresión 2.24) es máximo en su superficie (2.4 T^1), y decae rápidamente con la distancia ($B \propto 1/r$, ver ecuación 2.21), al igual que la focalidad de la misma (ver figura 4.5). Calcular con exactitud la zona de la corteza estimulada y la intensidad de las corrientes eléctricas inducidas es una tarea tediosa y casi imposible sin utilizar sensores de medición o combinando la estimulación magnética con resonancia magnética funcional (fMRI). Numerosos estudios aproximan éstas mediciones mediante cálculos y simulaciones (Roth et al., 2007; Rotha et al., 2007; Deng et al., 2013), mostrando que para el tipo de bobina utilizado, a 1 cm aproximadamente, el campo eléctrico inducido en la corteza cerebral decaería a la mitad de su valor máximo (1.2 T) estimulando un área cortical de 6 cm^2 . Evidentemente, un área mayor de la corteza cerebral se ve afectada, pero la intensidad de las corrientes eléctricas es mucho menor debido a que el campo magnético, y consecuentemente la fuerza electromotriz inducida, decaen igualmente en todas direcciones del espacio. Suponiendo por tanto que a 1 cm de la bobina el campo magnético es $B \approx 1,2T$ y atraviesa una superficie de 6cm^2 , se genera un flujo magnético $\phi = B \cdot S \approx 7,2 \times 10^{-4} \text{Wb}$. Según la expresión (2.24), y teniendo en cuenta

¹La bobina genera 2.4 T en su superficie, el 60% de la intensidad máxima del estimulador, 4 T.

ta que los pulsos de la TMS tienen una duración media de 1 ms, la fuerza electromotriz inducida ε tendría un valor aproximado de -72 mV, capaz de interactuar con el potencial de membrana neuronal y potenciar o bloquear consecuentemente la generación de potenciales de acción.

Por otro lado, el uso de la SMS supone un intento de caracterizar esta nueva técnica neuromoduladora. En un principio, esta técnica sólo había sido utilizada en la corteza motora de humanos sanos con protocolos de tiempo breves (máximo 10 minutos) (Oliviero et al., 2011), observando una reducción del potencial motor evocado. Este trabajo, pionero en el uso de la SMS, abrió las puertas a otros trabajos en corteza visual tanto de primates (Aguila et al. (2014), este trabajo) como de humanos (González-Rosa et al., 2015) con diferentes tipos de protocolos de mayor duración (Oliviero et al., 2014). La SMS genera un campo magnético estático de 0.5 T, sin variaciones en su flujo, por lo que los efectos que produce no son por la creación de corrientes en la superficie cortical, sino que deben estar relacionados con algún tipo de fenómeno magnético. Además, la extensión de superficie cortical estimulada y el efecto que el campo tiene en esa zona también difieren en ambas técnicas. El diseño de la bobina mencionado para la TMS permite obtener un campo magnético muy focalizado (Ueno et al., 1988; Zimmermann y Simpson, 1996; Deng et al., 2013). Sin embargo, el diseño del imán empleado en este trabajo supone un área afectada de 4.5 cm en la superficie del imán, y dado que estamos a una distancia de 3 cm de la corteza, el área de estimulación podría extenderse hasta los 10-12 cm². Con un campo máximo en el eje axial del imán, y a esa distancia, el campo decaería exponencialmente hasta un valor de $B \approx 0.2$ T (Rivadulla et al., 2014).

Siguiendo esta línea de pensamiento, podemos justificar el tiempo de estimulación necesario en cada una de las técnicas interpretando el campo magnético como una corrección relativista del campo eléctrico (Landau et al., 1984). Recordando la expresión (2.10), la fuerza magnética es proporcional al cociente v/c , es decir,

$$F_m = F_e \left(\frac{v}{c} \right)^2, \quad (7.1)$$

donde v es la velocidad del medio y c es la velocidad de la luz. Teniendo en cuenta que la velocidad con la que se mueven las partículas que forman el tejido nervioso (y los tejidos en general) son mucho menores que la velocidad de la luz, los efectos de un campo magnético siempre serán mucho menores que los efectos de un campo eléctrico aplicado en la misma zona (sólo en medios con velocidades relativistas podrían ser comparables). Esto implica

que la susceptibilidad eléctrica es varios órdenes de magnitud mayor que la susceptibilidad magnética (del orden de 10^5 veces mayor), lo que significa que es más “fácil” obtener un efecto debido a una interacción eléctrica que a una interacción magnética. Este razonamiento es perfectamente congruente con nuestros resultados, ya que durante la estimulación magnética estática fue necesario un tiempo de exposición de media hora (y en ocasiones mayor) para obtener una disminución de la actividad cortical en V1 (figura 6.12). Por el contrario, tan solo 4 minutos de rTMS a 0.7Hz sobre V1 bastaron para generar una disminución significativa del 69.44 % de las células registradas en el NGL, lo cual es probablemente debido a una disminución de la actividad de las aferencias córtico-talámicas fruto de un decremento de la actividad en V1 (Maccabee et al., 1990; Chen et al., 1997; Boroojerdi et al., 2000; Gangitano et al., 2002; De Labra et al., 2007; Di Lazzaro et al., 2011).

7.2. Reducción de la actividad cortical durante la SMS

Nuestros resultados muestran que el valor de campo magnético aplicado durante la SMS, $0,2T$, es capaz de reducir la respuesta visual en V1 de un gato anestesiado hasta un 83 %, tal y como se observa en la figura 6.12, además de modificar la realización de una tarea psicofísica. De acuerdo con esto, algunos estudios han encontrado que campos magnéticos de 0.12 T pueden producir un decaimiento de la respuesta en el potencial evocado registrado en V1 después de estimular eléctricamente el tálamo (Rosen y Lubowsky, 1987, 1990).

Este efecto ha sido detectado también en otras áreas del cerebro, como en la corteza motora (Oliviero et al., 2011; Silbert et al., 2013), donde utilizando un imán de las mismas características que el utilizado en nuestros experimentos, se obtuvo una reducción del potencial motor evocado del 25 % que duró hasta 6 minutos, aunque sin efectos aparentes en el movimiento. En un trabajo reciente (González-Rosa et al., 2015) se ha utilizado la SMS en la corteza visual de humanos con unos tiempos de exposición de 10 minutos mostrando un empeoramiento en el rendimiento durante la realización de una tarea de detección de estímulos, además del aumento de las oscilaciones α en el lóbulo occipital durante la exposición al imán. En nuestros experimentos, la intensidad de los resultados parece ser mayor y afectan a la realización de una tarea psicofísica por parte del animal (Aguila et al.,

2014). Lo más probable es que el efecto mayor sea debido al aumento de los tiempos de exposición al campo, que en nuestros experimentos era de una hora frente a los 10 minutos de exposición en los trabajos previos citados. Del mismo modo, el tiempo de recuperación también fue mayor en nuestros experimentos, siendo de 30 minutos en los experimentos con primates y llegando en algunos casos hasta los 70 minutos en los experimentos con gatos. Esta diferencia puede ser debida en parte a que en ambos experimentos se utilizó deliberadamente el mismo tipo de imán, y el tamaño de la corteza visual en ambos animales es claramente diferente, lo que consecuentemente hace que los efectos en el experimento del gato sean más fuertes. No obstante, no se encontró ningún tipo de efecto secundario en ninguno de los dos modelos animales debido a la exposición continuada al imán durante las numerosas sesiones experimentales, a diferencia de los resultados previos obtenidos en roedores (Amara et al., 2009, 2010). En un trabajo reciente en humanos sanos (Oliviero et al., 2014) se expone la corteza occipital a 2 horas de campo magnético sin encontrar alteraciones cognitivas ni cambios en los marcadores de daño neuronal y glial.

La reducción de la actividad cortical durante la exposición al imán produjo un escotoma reversible (ver figuras 6.2 y 6.3) que puede ser debido a un aumento de la inhibición o a una reducción de la excitación. Aunque nuestros experimentos no permiten determinar cuál de las posibilidades es la acertada, los datos sugieren una retirada no específica de la excitación que resulta en una caída en la actividad, dejando las propiedades específicas de las neuronas en gran medida sin cambios. Por otra parte, el escotoma debe tener consecuencias en la organización de los campos receptores de las neuronas periféricas (Gilbert y Wiesel, 1992; Pettet y Gilbert, 1992). Además, como ya hemos visto, el campo magnético producido por el imán tiene un área de acción de unos 10 cm², de manera que se verían afectadas otras áreas de la corteza que podrían cambiar las propiedades visuales en muchas formas más complejas que induciendo simplemente un aumento o una reducción de la respuesta.

Una gran cantidad de mecanismos han sido propuestos para explicar los efectos de la SMS descritos, aunque por el momento ninguno de ellos es totalmente convincente. Se ha sugerido que campos magnéticos estáticos podrían cambiar la distribución de los iones a lo largo de la membrana, lo cual podría afectar al potencial de membrana y consecuentemente al umbral de disparo. Este mecanismo no parece ser compatible con los largos periodos

de tiempo necesarios para observar los efectos del campo magnético. Además, la susceptibilidad diamagnética de los iones es muy pequeña, $\approx 10^{-5}$, y las fuerzas de repulsión diamagnéticas serían muy pequeñas (ver sección 2.9), casi despreciables, para llegar a modificar la concentración iónica en la célula.

Otro fenómeno a considerar sería que la actividad celular se viera comprometida de algún modo por un cambio en el flujo de sangre en la corteza. La sangre tiene una alta concentración de hemoglobina, y una molécula de hemoglobina contiene cuatro átomos de hierro, de modo que podemos calcular una susceptibilidad magnética con una componente paramagnética (debida precisamente a los iones Fe^{2+}) (Taylor y Coryell, 1938) y una componente diamagnética asociada al resto de átomos que componen la molécula (Vieck, 1965; Melville et al., 1975; Kinouchi et al., 1988; Schenck, 2005). De este modo, podemos asociar una imanación a la hemoglobina (ver ecuación 2.13), y por consiguiente, las moléculas de hemoglobina expuestas a un campo magnético experimentarán una fuerza magnética que tenderá a moverlas en dirección al campo aplicado. Este cambio de orientación de las moléculas de hemoglobina ha sido demostrado *in vitro* para un campo de $0,5T$ (Murayama, 1965, 1966; Murayama et al., 1965). Sin embargo, a pesar de este resultado, la fuerza magnética asociada a la hemoglobina es notablemente inferior a la fuerza gravitatoria (para un campo $B = 0,2T$, $F_m \approx 0,01F_g$), de manera que la fuerza magnética no sería suficientemente grande como para producir efectos fisiológicos *in vivo* (Schenck, 2000, 2005).

El mecanismo que proporciona la explicación más plausible es el cambio en la permeabilidad de los canales de calcio (Rosen y Lubowsky, 1990; Gangitano et al., 2002; Rosen, 2003; Tenuzzo et al., 2006; Rosen y Chastney, 2009; Wang et al., 2010). La membrana celular es una bicapa lipídica que puede ser considerada como un líquido anisótropo, presentando una mayor fluidez en el centro de la bicapa lipídica (Latorre, 1996), lo que facilita el movimiento de los fosfolípidos en la membrana celular. A raíz de las expresiones (2.15) y (2.16) observamos que el momento magnético es proporcional al cuadrado de la intensidad del campo magnético, $T_m \propto B^2$, por lo que un campo magnético de intensidad moderada podría causar la orientación de los fosfolípidos de la membrana debido al momento magnético originado. Esta reorientación causaría una deformación en los canales de calcio embebidos en la membrana, lo que alteraría el flujo iónico. Esta explicación sería compatible con los periodos de recuperación obtenidos tras la SMS en nuestros resultados (en ocasiones de más de 90 minutos), ya que el calcio

es un mediador intracelular muy importante que regula una gran cantidad de mecanismos fisiológicos, como la liberación de neurotransmisores, la permeabilidad de los canales iónicos o la actividad enzimática. Además, este mecanismo también es compatible con la independencia de la polaridad del imán en los resultados (Oliviero et al., 2011), ya que el vector momento magnético (responsable de la orientación de los fosfolípidos de la membrana) cambiaría su sentido con el cambio de polaridad, pero mantendría constante su módulo y su dirección² dada la simetría del imán utilizado. De este modo, la dirección en la que se reorientarían los fosfolípidos que componen la membrana permanecería inalterable, y por tanto la deformación de los canales de calcio seguiría siendo la misma.

7.3. Modificación de la actividad en el NGL tras la rTMS

El mecanismo por el que la TMS modula la actividad cortical supone que la corriente eléctrica inducida despolariza la membrana neuronal e induce un potencial de acción que puede desencadenar una respuesta postsináptica. Al utilizar estimulación magnética repetitiva, las despolarizaciones consecutivas generadas fuerzan un patrón de disparo que altera el ritmo normal de descarga, excitando o inhibiendo la actividad cortical dependiendo de la frecuencia de estimulación utilizada (Kujirai et al., 1993; Pascual-Leone et al., 1993, 1994; Berardelli et al., 1998). Otros estudios sin embargo sugieren que la rTMS genera una plasticidad neuronal, que reorganizaría la actividad funcional de la corteza (Pascual-Leone et al., 1998; O'Malley et al., 2006). También se ha planteado la cuestión de que si el efecto inhibitorio de la rTMS es producido por una supresión de la señal o por un aumento del ruido eléctrico en la señal que disminuiría la calidad de transmisión de la información visual (Harris et al., 2008).

En nuestros experimentos, el principal resultado obtenido durante la estimulación magnética con rTMS a 0,7 Hz fue una disminución de la actividad tanto basal como evocada en las células del NGL. Esta reducción fue significativa ($p < 0.05$, ANOVA-RM) en el 69.44 % de las neuronas registradas con independencia del estímulo visual utilizado.

En estudios llevados a cabo en la corteza motora de humanos se ha demos-

²Un vector se caracteriza por tener un módulo, una dirección y un sentido.

trado que la aplicación de un pulso de campo magnético repetitivo (rTMS) de baja frecuencia (0,1Hz - 1Hz) produce una reducción de la actividad cortical (Chen et al., 1997; Muellbacher et al., 2000) que se extiende al menos 15 minutos después de la estimulación magnética. Estudios similares en corteza visual de gato (De Labra et al., 2007; Espinosa et al., 2011) y primate (Ortuño et al., 2014) también manifiestan una reducción de la actividad cortical tras la rTMS a baja frecuencia. De este modo, el decremento en la actividad del NGL obtenido en nuestros resultados es debido a una reducción de las aferencias córtico-talámicas provocada por la inhibición de la corteza mediante rTMS, ya que es poco probable que la estimulación magnética transcraneal sea capaz de inactivar las estructuras subcorticales directamente (Sack y Linden, 2003; Deng et al., 2013).

Así mismo, una pequeña muestra de las células registradas mostraba un aumento de la respuesta en el NGL tras la rTMS. En estos casos, la diferencia del efecto encontrado puede deberse a la posibilidad de que los campos de las células talámicas y corticales afectados por la rTMS no estuvieran alineados (Tanaka, 1983). En el sistema visual existe una retinotopía que mantiene organizada la estructura de los campos receptores (CR). Si se estimula una zona de la corteza que se corresponde retinotópicamente con la periferia de los CR del NGL se estaría inhibiendo la actividad de esa zona directamente o indirectamente a través del NRT. En ese caso, se estaría inhibiendo una zona periférica del CR, lo que supone una disminución de la inhibición de la zona extra - clásica de los CR (CREC) (Allman et al., 1985). De hecho, el aumento de la respuesta es mayor cuando se estimula la periferia del CR (con los estímulos visuales grandes), lo que sugiere un desequilibrio en las propiedades centro/periferia de los campos receptores clásicos (CRC) (Tanaka, 1983; Xiao et al., 1995, 1997; Webb et al., 2005)

Otro de los resultados obtenidos fue el aumento significativo ($p < 0.05$, t-test) de la latencia tras la rTMS de un 5,58 % (3 ms) cuando se estimuló el centro del CR y de un 6,14 % (3.3 ms) cuando se estimuló la zona periférica del CR. Este resultado podría deberse a una disminución de la velocidad de conducción del sistema nervioso, aunque estudios previos muestran que la intensidad de campo magnético necesario para afectar a la velocidad de conducción es de unos 24 T (Wikswow Jr y Barach, 1980), mucho mayor que la aplicada en nuestros experimentos. Lo más probable es que ese aumento de la latencia se deba a una disminución de la excitabilidad cortical producida por la rTMS a baja frecuencia. La rTMS bloquea una zona cortical

determinada que actúa retinotópicamente sobre el NGL, sin afectar a las zonas adyacentes que consecuentemente actúan sobre las zonas limítrofes de las células del NGL en estudio, excitándolas. Estas zonas limítrofes, a través de conexiones horizontales, disminuyen la excitabilidad de la célula en estudio, hiperpolarizándola y, por tanto, requiriendo un tiempo mayor para alcanzar el potencial umbral necesario para generar potenciales de acción. En estudios previos (Espinosa et al., 2011) se encontró un aumento de 1 ms de la latencia de la respuesta con un protocolo de estimulación magnética a baja frecuencia similar al nuestro (1 Hz). En nuestros resultados el aumento mayor de latencia en comparación con el estudio citado puede ser debido a varios factores: la diferencia del modelo animal utilizado en los experimentos (gato vs primate) así como el estado del mismo (anestesiado vs despierto), la localización de la bobina (que ya hemos comentado que modifica el campo eléctrico efectivo generado en la corteza), la intensidad del estimulador magnético aplicada (un 10 % mayor en nuestros experimentos) o la frecuencia de la estimulación magnética (al estimular con una frecuencia menor en nuestros experimentos, la actividad cortical está más inhibida (Chen et al., 1997) y por tanto los efectos podrían ser mayores).

A nivel celular, se han descrito cambios en la tasa de liberación de calcio en las células de proyección del NGL y del NRT debido a cambios en las conductancias iónicas provocados al inhibir la corteza visual mediante rTMS (LeMasson et al., 1993; Siegel et al., 1994; Giugliano et al., 2001). Además, se han descrito variaciones en el flujo sanguíneo tras la rTMS, aunque dado el poco tiempo de estimulación es probable que sea más una consecuencia de la disminución de actividad cortical que una causa (Allen et al., 2007).

7.4. Organización de los campos receptores en el NGL tras la rTMS

El 33.3 % de las células registradas del NGL mostraron cambios en la ubicación de su CR tras la estimulación magnética de la corteza visual, y consecuentemente la reducción del feedback córtico-talámico.

Diferentes conexiones contribuyen a las propiedades espaciales de las células del NGL, como las aferencias retinianas (tanto inhibitorias como excitadoras), las entradas inhibitorias procedentes del bucle NGL-NRT y de la conexión corteza-NRT-NGL y las entradas excitadoras del feedback córtico-talámico (Uhlrich y Cucchiaro, 1992; Uhlrich et al., 1995; Murphy y Sillito,

1996; Erişir et al., 1997; Murphy et al., 1999; Van Horn et al., 2000; Uhlich et al., 2003; Budd, 2004; Andolina et al., 2007, 2013). El bloqueo cortical mediante rTMS implicaría una reducción de la aferencia glutamatérgica directa de la corteza al NGL, y además una reducción de la inhibición a través del NRT y de las propias interneuronas del NGL, lo que provoca un desajuste en la relación centro/periferia de los campos receptores del NGL. En algunos estudios se han mostrado cambios en las propiedades espaciales de los CR en gatos (Espinosa et al., 2007) y primates (Andolina et al., 2013) anestesiados que implican un aumento del tamaño, deformación, o incluso leves desplazamientos del centro de los CR (muy pequeños, inferiores a 1°). Estos resultados serían compatibles con pequeñas variaciones en la ubicación de los campos receptores obtenidas en nuestros experimentos. Sin embargo, no explicaría los desplazamientos de mayor longitud, ya que en nuestros resultados hemos obtenido un desplazamiento medio de $4,53^\circ$.

La explicación de este fenómeno estaría relacionada con la reorganización de la topología cortical del sistema visual. En todos los sistemas sensoriales existe un mapa topológico organizado de las proyecciones de las entradas sensoriales (retinotopía, somatotopía, etc.) (Cottrell y Fort, 1986; Kaas, 1997; Tootell et al., 1998). Esta organización se mantiene en todas las estructuras del sistema visual, aunque el tamaño y forma de los CR varíe según la etapa en la que nos encontremos mientras en la retina y en el NGL los CR tienen tamaños similares (Lennie, 1980; Malpeli et al., 1996; Tootell et al., 1998; Chen et al., 1999), en la corteza se produce un fenómeno denominado *magnificación cortical*³ que deforma el tamaño y la forma de los CR y modifica propiedades como la selectividad a la orientación o la dirección (Cowey y Rolls, 1974; Virsu y Rovamo, 1979; Levi et al., 1985). Estos mapas, lejos de ser inamovibles, presentan un elevado grado de plasticidad (revisado en Wandell y Smirnakis (2009)), cambiando así la estructura de los CR de la corteza. Estudios en primates han mostrado que el aprendizaje y entrenamiento de determinadas tareas provoca cambios en la estructura cortical, tanto en la corteza somatosensorial (Recanzone et al., 1992) como en la corteza auditiva (Recanzone et al., 1993), aumentando la población cortical que responde al estímulo. Análogamente, numerosos trabajos muestran una plasticidad en la Corteza Visual de los mamíferos adultos tras el entrenamiento

³La Magnificación cortical es una distorsión característica de la representación retinotópica de la corteza. Esta deformación se debe a que en la fovea existe una mayor densidad de receptores que en la periferia de la retina (Wässle et al., 1990).

de los animales en tareas visuales repetitivas, mejorando en varios aspectos la percepción visual (revisado en [Karmarkar y Dan \(2006\)](#)). Otra forma de obtener una reorganización topológica en la corteza es realizando cambios en la actividad sensorial. En el sistema visual, los trabajos de Charles D. Gilbert realizados en la década de los 90 ([Gilbert y Wiesel, 1992](#); [Darian-Smith y Gilbert, 1995](#)) muestran que, tras eliminar la entrada visual realizando una lesión focalizada de ambas retinas (de entre 3 y 5° de diámetro en la zona de la fóvea), se registra un aumento de hasta 5 veces del tamaño del CR de las células cercanas al eje del escotoma retiniano así como cambios de 1° en la localización retinotópica de los CR inmediatamente después de la lesión. El desplazamiento de la posición de los CR aumentaba con el paso del tiempo, llegando a modificar sus localizaciones retinotópicas más de 5° transcurridos 2 meses desde la lesión. Finalmente, lesiones en la propia corteza modifican también la topología cortical. Estudios en gatos anestesiados llevados a cabo por Ulf. T. Eysel ([Eysel et al., 1998](#); [Eysel y Schweigart, 1999](#)) muestran un aumento en el tamaño de los CR de la Corteza Visual tras realizar pequeñas lesiones corticales al inyectar ácido iboténico.

En este trabajo, se ha utilizado la rTMS para crear una disminución temporal de la actividad en una zona concreta de la Corteza Visual. Nuestros resultados muestran que esta “lesión” cortical temporal modifica la organización de los CR en el NGL. Sin duda, esta modificación retinotópica en las células talámicas se debe de algún modo a una redistribución del mapa topológico a nivel cortical. Al quedar mermada la actividad de la zona de V1 estimulada con rTMS, las zonas corticales periféricas asumen la función de la zona afectada. Esta reorganización del mapa cortical provoca que células del NGL no tengan representación topológica en V1, por lo que se pierde la reciprocidad de los CR. Siguiendo esta idea, el feedback cortical modifica la respuesta de las células del NGL, y lo hace en mayor medida que las aferencias procedentes de la retina dado el papel principal del bucle tálamo-córtico-talámico como aferencia moduladora. De este modo, dada la colocación de la bobina de estimulación, centrada sobre V1, y teniendo en cuenta la magnificación que sufren los CR en la corteza, es más que probable que la zona estimulada mediante rTMS coincida con el área cortical que procesa los CR situados en el centro del campo visual, desplazando los CR desde las zonas más centrales del campo visual a zonas activas más periféricas y reorganizando el mapa retinotópico del sistema visual. Esta idea es compatible con nuestros resultados obtenidos, ya que la excentricidad de los

CR de las células que modifican su localización tras la rTMS es significativamente menor ($p < 0.01$, t-test) que la excentricidad de las células cuyos CR no modifican sus propiedades espaciales tras la estimulación magnética (ver figura 6.26). Es posible además que se produzcan cambios no solo en la posición de los CR, sino también en el tamaño de los mismos, como ya se ha mencionado en otros trabajos; sin embargo, éstos no han podido ser reflejados en nuestros resultados debido a las limitaciones técnicas a la hora de mapear el espacio visual. Así pues, nuestros resultados muestran que la retinotopía del sistema visual, a pesar de originarse en la retina, está sometida a un control cortical, regulando la relación centro/periferia de los CR a través del feedback córtico-talámico.

Capítulo 8

Conclusiones

Sólo sé que no sé nada

Sócrates de Atenas, filósofo griego.

1. La aplicación de campos magnéticos estáticos sobre la Corteza Visual Primaria produce una disminución temporal y reversible de la actividad neuronal en la zona cortical afectada.
2. El efecto de la estimulación magnética estática sobre la Corteza Visual Primaria se pone de manifiesto en la realización de una tarea psicofísica en la que la detección de estímulos se ve alterada.
3. Los efectos de la estimulación magnética estática son dependientes del tiempo de aplicación. Tanto la intensidad de los efectos observados como la región afectada aumentan a medida que se prolonga el tiempo de exposición al campo magnético.
4. La modificación de la actividad de la Corteza Visual Primaria mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva a baja frecuencia produce desplazamientos de los campos receptores en el Núcleo Geniculado Lateral.
5. Los campos receptores son estructuras dinámicas y su organización en cada momento está controlada a través de la corteza visual mediante las conexiones córtico-talámicas.

Parte IV

Apéndices

Apéndice A

Scripts MATLAB

A.1. Script I

Programa diseñado para el análisis de las tasas de acierto para cada posición y contraste en las etapas del protocolo I del experimento explicado en la sección 5.4. Este script es válido además para la realización de los análisis estadísticos necesarios.

```
clear;
load('control');
struct2cell(task_contrast_02_10_13_12_09_08_Ch32);
A=ans{6};
T=ans{5};
l=length(A);

aa=0;%aciertos contraste 1 posición 1
for i=3:l
    if and(A(i,1)==161,A(i-2,1)==1)
        aa=aa+1;
    end
end
ab=0;%aciertos contraste 1 posición 2
for i=3:l
    if and(A(i,1)==162,A(i-2,1)==2)
        ab=ab+1;
    end
end
%el script continúa para cada contraste, posición y etapa
del protocolo
```

```

%cómputo de errores en cada posición
aat=0;%errores contraste 1 posicion 1
aatf=0;
for i=3:1
    if and(A(i,1)==160,A(i-1,1)==1) %error de detección
        del estímulo
            aat=aat+1;
        end
        if and(A(i,1)==245,A(i-2,1)==1) %error de fijación
            aatf=aatf+1;
        end
    end
aat=aat+aatf;%los errores totales en cada posición como
    suma de los errores de fijación y los errores de
    detección del estímulo
%errores contraste 1 posicion 2
abtf=0;
abtf=0;
for i=3:1
    if and(A(i,1)==160,A(i-1,1)==2)
        abt=abt+1;
    end
    if and(A(i,1)==245,A(i-2,1)==2)
        abtf=abtf+1;
    end
end
abt=abt+abtf;
%al igual que antes, el script continúa para cada
    contraste, posición y etapa del protocolo, calculando
    el porcentaje en base al número de aciertos en cada
    posición entre el número de aciertos más fallos
aapercent=aa/(aa+aat);
%se crea entonces una matriz M de tasas de acierto
    normalizadas
M=[aapercent, bapercent, capercent, dapercent, eapercent;
    abpercent, bbpercent, cbpercent, dbpercent,
    ebpercent; acpercent, bcpercent, ccpercent, dcpercent
    , ecpercent; adpercent, bdpercent, cdpercent,
    ddpercent, edpercent; aepercent, bepercent, cepercent
    , depercent, eepercent; apercent, bpercent,
    cpercent, dpercent, epercent; agpercent, bgpercent

```

```
    , cgpercent, dgpercent, egpercent; ahpercent,
    bhpercent, chpercent, dhpercent, ehpercent];
%Cálculo del análisis de RM-ANOVA
rm_anova=ranova(M);
```

A.2. Script II

Programa diseñado para el cálculo de las microsacadas oculares durante la fijación en la tarea psicofísica de detección de estímulos utilizada en el protocolo II del experimento 5.4.

```
clear;
%control
load('control');
A=struct2cell(task_contrast_27_08_13_11_45_35_Ch32); %
    nombre del archivo proporcionado por Spike2 en el que
    se guardan las posiciones oculares durante el
    experimento en formato .mat
B=A{5};
A=A{6};
A=A(:,1);

E=struct2cell(task_contrast_27_08_13_11_45_35_Ch1);
F=struct2cell(task_contrast_27_08_13_11_45_35_Ch2);
C=E{9};
D=F{9};

if length(C)>length(D)
    C(1,:)=[];
end
C=[C,D,F{10}];

l1=length(A);
l2=length(C);
z=0;
w=0;
for i=1:l1
    if A(i)==249
        z=z+1;
        for k=1:l2
```

```

        if and(C(k,3)>B(i)-0.5,C(k,3)<=B(i))
            w=w+1;
            Xcontrol(w,z)=C(k,1);
            Ycontrol(w,z)=C(k,2);
        end
    end
    w=0;
end
end
end

```

A.3. Script III

Ejemplo de programa de Matlab diseñado para el cálculo de las componentes principales de los spikes de las células registradas en el NGL de dos primates despiertos: altura, anchura a media altura y pendiente.

```

%Para encontrar la Amplitud

[YmaxC,maxSCposition]=max(SC');
for i=1:m
    XmaxC(i)=xx(find(SC(i,:)==YmaxC(i)));
end
for i=1:m
    for j=1:62500
        SCcut1(i,j)=SC(i,j);
    end
end
for i=1:m
    for j=1:n-62500
        SCcut2(i,j)=SC(i,j+62500);
    end
end
[YminC,minSCposition]=min(SCcut2');
for i=1:m
    XminC(i)=xx(find(SCcut2(i,:)==YminC(i))+62500);
end
XC=YmaxC-YminC;

%Para encontrar el área a media altura

h=(YmaxC-0.5)/2+0.5;

```

```

[mSCcut1, nSCcut1]=size(SCcut1);
for i=1:mSCcut1
    [value, position1]=min(abs(SCcut1(i,:) - h(i)));
    Y1C(i)=xx(position1);
end
[mSCcut2, nSCcut2]=size(SCcut2);
for i=1:mSCcut2
    for j=1:nSCcut2-1
        if SCcut2(i,j)>h(i) && SCcut2(i,j+1)<h(i)
            Y2C(i)=xx(62500+j);
            break
        end
    end
end
YC=Y2C-Y1C;

%Para encontrar la máxima pendiente

ZC=(YmaxC-YminC)./(XmaxC-XminC);

```

A.4. Script IV

Estracto del programa de Matlab diseñado para calcular el tamaño óptimo de bin de un histograma a partir del teorema de Freedman-Diaconis.

```

function nbins = calcfd(x)
    h = diff(prctile0(x, [25; 75])); %cálculo del rango
        intercuartílico
    if h == 0
        h = 2*median(abs(x-median(x)));
    end
    if h > 0
        nbins = ceil((max(x)-min(x))/(2*h*length(x)
            ^(-1/3)));
    else
        nbins = 1;
    end
    nbins = confine2range(nbins, minimum, maximum);
end

```

```
function y = confine2range(x, lower, upper)
    y = ceil(max(x, lower));
    y = floor(min(y, upper));
end

function y = prctile0(x, prc) %función definida para
    calcular los prectiles
    lenx = length(x);
    if lenx == 0
        y = [];
        return
    end
    if lenx == 1
        y = x;
        return
    end
end
```


Lista de acrónimos

ANOVA-RM: Análisis de varianza (en inglés, ANalysis Of VAriance) de medidas repetidas.

CHUAC: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.

CO: Citocromo Oxidasa.

CR: Campo Receptor.

CRC: Campo Receptor Clásico.

CREC: Campo Receptor Extra Clásico.

CS: Colículo Superior.

CTF: Centro Tecnológico de Formación.

GABA: Ácido γ -aminobutírico.

GGE: Grating Grande Estático.

GGM: Grating Grande en Movimiento.

GPE: Grating Pequeño Estático.

GPM: Grating Pequeño en Movimiento.

INEF: Instituto Nacional de Educación Física.

INIBIC: Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña.

NDR: Núcleo Dorsal del Rafe.

NGL: Núcleo Geniculado Lateral.

NO: Óxido Nítrico.

NPBG: Núcleo Parabigeminal.

NRT: Núcleo Reticular Talámico.

rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva (en inglés, Transcranial Magnetic Stimulation).

SMS: Estimulación magnética estática (en inglés, Static Magnetic Stimulation).

TMS: Estimulación magnética transcraneal.

V1: Corteza Visual Primaria.

Bibliografía

*Y así, del mucho leer y del poco dormir,
se le secó el cerebro de manera que vino
a perder el juicio.*

Miguel de Cervantes Saavedra

- AGUILA, J., CUDEIRO, J. y RIVADULLA, C. Effects of static magnetic fields on the visual cortex: reversible visual deficits and reduction of neuronal activity. *Cerebral Cortex*, first published online September 26, 2014.
- AHLSÉN, G., LINDSTRÖM, S. y LO, F. Inhibition from the brain stem of inhibitory interneurons of the cat's dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology*, vol. 347(1), páginas 593–609, 1984.
- ALITTO, H. J. y USREY, W. M. Influence of contrast on orientation and temporal frequency tuning in ferret primary visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, vol. 91(6), páginas 2797–2808, 2004.
- ALITTO, H. J. y USREY, W. M. Origin and dynamics of extraclassical suppression in the lateral geniculate nucleus of the macaque monkey. *Neuron*, vol. 57(1), páginas 135–146, 2008.
- ALLEN, E. A., PASLEY, B. N., DUONG, T. y FREEMAN, R. D. Transcranial magnetic stimulation elicits coupled neural and hemodynamic consequences. *Science*, vol. 317(5846), páginas 1918 – 1921, 2007.
- ALLMAN, J., MIEZIN, F. y MCGUINNESS, E. Stimulus specific responses from beyond the classical receptive field: neurophysiological mechanisms for local-global comparisons in visual neurons. *Annual Review of Neuroscience*, vol. 8(1), páginas 407–430, 1985.

- AMARA, S., DOUKI, T., GAREL, C., FAVIER, A., SAKLY, M., RHOUMA, K. B. y ABDELMELEK, H. Effects of static magnetic field exposure on antioxidative enzymes activity and dna in rat brain. *General physiology and biophysics*, vol. 28(3), páginas 260–265, 2009.
- AMARA, S., DOUKI, T., GARREL, C., FAVIER, A., RHOUMA, K. B., SAKLY, M. y ABDELMELEK, H. Effects of static magnetic field and cadmium on oxidative stress and dna damage in rat cortex brain and hippocampus. *Toxicology and industrial health*, 2010.
- AMPÈRE, A.-M. *Exposé méthodique des phénomènes électro-dynamiques, et des lois de ces phénomènes*. Bachelier, 1823.
- AMPÈRE, A.-M. *Théorie des phénomènes électro-dynamiques, uniquement déduite de l'expérience*. Méquignon-Marvis, 1826.
- ANDOLINA, I. M., JONES, H. E. y SILLITO, A. M. Effects of cortical feedback on the spatial properties of relay cells in the lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, vol. 109(3), páginas 889 – 899, 2013.
- ANDOLINA, I. M., JONES, H. E., WANG, W. y SILLITO, A. M. Corticothalamic feedback enhances stimulus response precision in the visual system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104(5), páginas 1685 – 1690, 2007.
- ANGELUCCI, A. y SAINSBURY, K. Contribution of feedforward thalamic afferents and corticogeniculate feedback to the spatial summation area of macaque v1 and lgn. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 498(3), páginas 330 – 351, 2006.
- BARKER, A., JALINOUS, R. y FREESTON, I. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *The Lancet*, vol. 325(8437), páginas 1106 – 1107, 1985. ISSN 0140-6736. Originally published as Volume 1, Issue 8437.
- BARLOW, H. B. Summation and inhibition in the frog's retina. *Journal of Physiology*, vol. 119(1), páginas 69–88, 1953.
- BERARDELLI, A., INGHILLERI, M., ROTHWELL, J., ROMEO, S., CURRA, A., GILIO, F., MODUGNO, N. y MANFREDI, M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, vol. 122(1), páginas 79 – 84, 1998.

- BICKFORD, M. E., RAMCHARAN, E., GODWIN, D. W., ERIŞİR, A., GNADT, J. y SHERMAN, S. M. Neurotransmitters contained in the subcortical extraretinal inputs to the monkey lateral geniculate nucleus. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 424(4), páginas 701–717, 2000.
- BIOT, J.-B. y SAVART, F. Note sur le magnetisme de la pile de volta. *Ann. chim. phys*, vol. 15, páginas 222–223, 1820.
- BIOT, J.-B. y SAVART, F. Sur láimantation imprimée aux métaux par l'électricité en mouvement. *J. sav*, páginas 221–235, 1821.
- BLASDEL, G. G. y LUND, J. S. Termination of afferent axons in macaque striate cortex. *Journal of Neuroscience*, vol. 3(7), páginas 1389–1413, 1983.
- BLITZ, D. M. y REGEHR, W. G. Timing and specificity of feed-forward inhibition within the lgn. *Neuron*, vol. 45(6), páginas 917–928, 2005.
- BOROOJERDI, B., PRAGER, A., MUELLBACHER, W. y COHEN, L. G. Reduction of human visual cortex excitability using 1-hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, vol. 54(7), páginas 1529–1531, 2000.
- BOWERY, N., HUDSON, A. y PRICE, G. Gaba_a and gaba_b receptor site distribution in the rat central nervous system. *Neuroscience*, vol. 20(2), páginas 365–383, 1987.
- BOWERY, N., PRICE, G., HUDSON, A., HILL, D., WILKIN, G. y TURNBULL, M. Gaba receptor multiplicity: visualization of different receptor types in the mammalian cns. *Neuropharmacology*, vol. 23(2), páginas 219–231, 1984.
- BOYCOTT, H., BB AD WÄSSLE. The morphological types of ganglion cells of the domestic cat's retina. *Journal of Physiology*, vol. 240(2), páginas 397 – 419, 1974.
- BOZORTH, R. M. Ferromagnetism. *Ferromagnetism, by Richard M. Bozorth, pp. 992. ISBN 0-7803-1032-2. Wiley-VCH, August 1993.*, vol. 1, 1993.
- BRIDGEMAN, B. y PALCA, J. The role of microsaccades in high acuity observational tasks. *Vision Research*, vol. 20(9), páginas 813 – 817, 1980. ISSN 0042-6989.
- BRIGGS, F. y USREY, W. *Visual system structure*, páginas 1131–1135. SAGE Publications, Inc., 2010.

- BRIGGS, F. y USREY, W. M. A fast, reciprocal pathway between the lateral geniculate nucleus and visual cortex in the macaque monkey. *Journal of Neuroscience*, vol. 27(20), páginas 5431–5436, 2007.
- BRIGGS, F. y USREY, W. M. Corticogeniculate feedback and visual processing in the primate. *Journal of Physiology*, vol. 589(1), páginas 33–40, 2011.
- BROADMAN, K. Vergleichende lokalisationslehre der grosshirnrinde. *Barth, Leipzig, Germany.* [Title translation: *Comparative study of localization in the cerebral cortex.*], 1909.
- BUDD, J. M. How much feedback from visual cortex to lateral geniculate nucleus in cat: a perspective. *Visual neuroscience*, vol. 21(04), páginas 487 – 500, 2004.
- RAMÓN Y CAJAL, S. y AZOULAY, L. *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés.* A. Maloine, 1911.
- CASAGRANDE, V. A third parallel visual pathway to primate area v1. *Trends in neurosciences*, vol. 17(7), páginas 305–310, 1994.
- CASAGRANDE, V., KHAYTIN, I. y BOYD, J. 4.05 the evolution of parallel visual pathways in the brains of primates. *Evolution of nervous systems: A comprehensive reference*, vol. 4, página 87, 2007.
- CHALUPA, L. M. y THOMPSON, I. Retinal ganglion cell projections to the superior colliculus of the hamster demonstrated by the horseradish peroxidase technique. *Neuroscience Letters*, vol. 19(1), páginas 13 – 19, 1980.
- CHEN, R., CLASSEN, J., GERLOFF, C., CELNIK, P., WASSERMANN, E., HALLETT, M. y COHEN, L. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, vol. 48(5), páginas 1398–1403, 1997.
- CHEN, W., ZHU, X.-H., THULBORN, K. R. y UGURBIL, K. Retinotopic mapping of lateral geniculate nucleus in humans using functional magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 96(5), páginas 2430 – 2434, 1999.

- CHEONG, S. K., TAILBY, C., SOLOMON, S. G. y MARTIN, P. R. Cortical-like receptive fields in the lateral geniculate nucleus of marmoset monkeys. *Journal of Neuroscience*, vol. 33(16), páginas 6864–6876, 2013.
- CHINO, Y. M. y KAPLAN, E. Abnormal orientation bias of lgn neurons in strabismic cats. *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 29(4), páginas 644 – 648, 1988.
- CLELAND, B., LEE, B. y VIDYASAGAR, T. Response of neurons in the cat's lateral geniculate nucleus to moving bars of different length. *Journal of Neuroscience*, vol. 3(1), páginas 108 – 116, 1983.
- COTTRELL, M. y FORT, J. A stochastic model of retinotopy: A self organizing process. *Biological Cybernetics*, vol. 53(6), páginas 405 – 411, 1986.
- COWEY, A. y ROLLS, E. Human cortical magnification factor and its relation to visual acuity. *Experimental Brain Research*, vol. 21(5), páginas 447 – 454, 1974.
- COX, C. L. y SHERMAN, S. M. Control of dendritic outputs of inhibitory interneurons in the lateral geniculate nucleus. *Neuron*, vol. 27(3), páginas 597–610, 2000.
- CRUNELLI, V. y LERESCHE, N. A role for gaba_b receptors in excitation and inhibition of thalamocortical cells. *Trends in neurosciences*, vol. 14(1), páginas 16–21, 1991.
- CUDEIRO, J. y RIVADULLA, C. Sight and insight—on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends in neurosciences*, vol. 22(3), páginas 109–116, 1999.
- CUDEIRO, J. y RIVADULLA, C. El tálamo: una puerta dinámica a la percepción. *Revista de Neurología*, vol. 34(2), páginas 121–130, 2002.
- CUDEIRO, J., RIVADULLA, C., RODRIGUEZ, R., MARTINEZ-CONDE, S., MARTINEZ, L., GRIEVE, K. y ACUNA, C. Further observations on the role of nitric oxide in the feline lateral geniculate nucleus. *European Journal of Neuroscience*, vol. 8(1), páginas 144–152, 1996.
- CUDEIRO, J. y SILLITO, A. Spatial frequency tuning of orientation-discontinuity-sensitive corticofugal feedback to the cat lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology*, vol. 490(Pt 2), páginas 481 – 492, 1996.

- CUDEIRO, J. y SILLITO, A. M. Looking back: corticothalamic feedback and early visual processing. *Trends in neurosciences*, vol. 29(6), páginas 298–306, 2006.
- CURIE, P. *Propriétés magnétiques des corps a diverses températures*. 4. Gauthier-Villars et fils, 1895.
- DACEY, D. M. The mosaic of midget ganglion cells in the human retina. *Journal of Neuroscience*, vol. 13(12), páginas 5334 – 5355, 1993.
- DACEY, D. M. y LEE, B. B. The blue-on opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature*, vol. 367(6465), páginas 731–735, 1994.
- DACEY, D. M. y PETERSEN, M. R. Dendritic field size and morphology of midget and parasol ganglion cells of the human retina. *Proceedings of the National Academy of sciences*, vol. 89(20), páginas 9666 – 9670, 1992.
- DARIAN-SMITH, C. y GILBERT, C. Topographic reorganization in the striate cortex of the adult cat and monkey is cortically mediated. *Journal of Neuroscience*, vol. 15(3), páginas 1631–1647, 1995.
- DAYAN, P. y ABBOTT, L. Theoretical neuroscience: computational and mathematical modeling of neural systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 15(1), páginas 154–155, 2003.
- DE LABRA, C., RIVADULLA, C., GRIEVE, K., MARIÑO, J., ESPINOSA, N. y CUDEIRO, J. Changes in visual responses in the feline dlgn: selective thalamic suppression induced by transcranial magnetic stimulation of v1. *Cerebral Cortex*, vol. 17(6), páginas 1376–1385, 2007.
- DE MONASTERIO, F. Center and surround mechanisms of opponent-color x and y ganglion cells of retina of macaques. *Journal of Neurophysiology*, vol. 41(6), páginas 1418 – 1434, 1978a.
- DE MONASTERIO, F. Properties of concentrically organized x and y ganglion cells of macaque retina. *Journal of Neurophysiology*, vol. 41(6), páginas 1394 – 1417, 1978b.
- DE MONASTERIO, F. y GOURAS, P. Functional properties of ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology*, vol. 251(1), páginas 167 – 195, 1975.

- DE MONASTERIO, F., GOURAS, P. y TOLHURST, D. Trichromatic colour opponency in ganglion cells of the rhesus monkey retina. *Journal of Physiology*, vol. 251(1), páginas 197 – 216, 1975.
- DE VALOIS, R. L., ABRAMOV, I. y JACOBS, G. H. Analysis of response patterns of lgn cells. *JOSA*, vol. 56(7), páginas 966–977, 1966.
- DEANGELIS, G. C., OHZAWA, I. y FREEMAN, R. D. Receptive-field dynamics in the central visual pathways. *Trends in neurosciences*, vol. 18(10), páginas 451–458, 1995.
- DENG, Z.-D., LISANBY, S. H. y PETERCHEV, A. V. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain stimulation*, vol. 6(1), páginas 1–13, 2013.
- DERRINGTON, A. y LENNIE, P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *Journal of Physiology*, vol. 357(1), páginas 219–240, 1984.
- DERRINGTON, A. M., KRAUSKOPF, J. y LENNIE, P. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *Journal of Physiology*, vol. 357(1), páginas 241–265, 1984.
- DI LAZZARO, V., DILEONE, M., PILATO, F., CAPONE, F., MUSUMECI, G., RANIERI, F., RICCI, V., BRIA, P., DI IORIO, R., DE WAURE, C. ET AL. Modulation of motor cortex neuronal networks by rtms: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *Journal of Neurophysiology*, vol. 105(5), páginas 2150–2156, 2011.
- DINGLEDINE, R. y KELLY, J. Brain stem stimulation and the acetylcholine-evoked inhibition of neurones in the feline nucleus reticularis thalami. *Journal of Physiology*, vol. 271(1), páginas 135–154, 1977.
- DORRIS, M. C., PARE, M. y MUNOZ, D. P. Neuronal activity in monkey superior colliculus related to the initiation of saccadic eye movements. *The Journal of Neuroscience*, vol. 17(21), páginas 8566–8579, 1997.
- DRAPER, J. C. *A Text-book on Anatomy, Physiology, and Hygiene....* Harper & brothers, 1866.
- DREHER, B., FUKADA, Y. y RODIECK, R. Identification, classification and anatomical segregation of cells with x-like and y-like properties in the

- lateral geniculate nucleus of old-world primates. *Journal of Physiology*, vol. 258(2), páginas 433–452, 1976.
- DZYALOSHINSKY, I. A thermodynamic theory of ‘weak’ferromagnetism of antiferromagnetics. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, vol. 4(4), páginas 241–255, 1958.
- EBELING, U. y REULEN, H.-J. Neurosurgical topography of the optic radiation in the temporal lobe. *Acta neurochirurgica*, vol. 92(1-4), páginas 29–36, 1988.
- EDGLEY, S., EYRE, J., LEMON, R. y MILLER, S. Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. *Brain*, vol. 120(5), páginas 839–853, 1997.
- ENROTH-CUGELL, C. y ROBSON, J. G. The contrast sensitivity of retinal ganglion cells of the cat. *Journal of Physiology*, vol. 187(3), páginas 517–552, 1966.
- ERİŞİR, A., VAN HORN, S. C. y SHERMAN, S. M. Relative numbers of cortical and brainstem inputs to the lateral geniculate nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 94(4), páginas 1517–1520, 1997.
- ESPINOSA, N., DE LABRA, C., RIVADULLA, C., MARIÑO, J., GRIEVE, K. y CUDEIRO, J. Effects on eeg of low (1hz) and high (15hz) frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the visual cortex: A study in the anesthetized cat. *The Open Neuroscience Journal*, vol. 1, páginas 20–25, 2007.
- ESPINOSA, N., MARIÑO, J., DE LABRA, C. y CUDEIRO, J. Cortical modulation of the transient visual response at thalamic level: a tms study. *PloS one*, vol. 6(2), página e17041, 2011.
- EYSEL, U., SCHWEIGART, G., ARCKENS, L., VANDESANDE, F. y ORBAN, G. Retinal and cortical damage induce common signs of plasticity in the adult cat visual system. *European Journal of Neuroscience*, vol. 10, páginas 245–245, 1998.
- EYSEL, U. T. y SCHWEIGART, G. Increased receptive field size in the surround of chronic lesions in the adult cat visual cortex. *Cerebral Cortex*, vol. 9(2), páginas 101–109, 1999.

- FARADAY, M. Induction of electric currents; evolution of electricity from magnetismus. *Philosophical Transactions of the Royal Society, London*, 1831.
- FARADAY, M. Xxvii. on the magnetic affection of light, and on the distinction between the ferromagnetic and diamagnetic conditions of matter. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 29(193), páginas 153–156, 1846.
- FEIG, S. y HARTING, J. K. Ultrastructural studies of the primate lateral geniculate nucleus: Morphology and spatial relationships of axon terminals arising from the retina, visual cortex (area 17), superior colliculus, parabigmental nucleus, and pretectum of galago crassicaudatus. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 343(1), páginas 17–34, 1994.
- FITZPATRICK, D. The functional organization of local circuits in visual cortex: insights from the study of tree shrew striate cortex. *Cerebral Cortex*, vol. 6(3), páginas 329–341, 1996.
- FITZPATRICK, D., CONLEY, M., LUPPINO, G., MATELLI, M. y DIAMOND, I. Cholinergic projections from the midbrain reticular formation and the parabigeminal nucleus to the lateral geniculate nucleus in the tree shrew. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 272(1), páginas 43–67, 1988.
- FITZPATRICK, D., USREY, W. M., SCHOFIELD, B. R. y EINSTEIN, G. The sublaminar organization of corticogeniculate neurons in layer 6 of macaque striate cortex. *Visual neuroscience*, vol. 11(02), páginas 307–315, 1994.
- FREEDMAN, D. y DIACONIS, P. On the histogram as a density estimator: L₂ theory. *Probability theory and related fields*, vol. 57(4), páginas 453–476, 1981.
- FREUND, T. F. y BUZSÁKI, G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus*, vol. 6(4), páginas 347–470, 1996.
- FUNKE, K., PAPE, H.-C. y EYSEL, U. Noradrenergic modulation of retinogeniculate transmission in the cat. *Journal of Physiology*, vol. 463(1), páginas 169–191, 1993.
- GANGITANO, M., VALERO-CABRÉ, A., TORMOS, J. M., MOTTAGHY, F. M., ROMERO, J. R. y PASCUAL-LEONE, Á. Modulation of input–output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic

- stimulation of the motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, vol. 113(8), páginas 1249–1257, 2002.
- GILBERT, C. y KELLY, J. The projections of cells in different layers of the cat's visual cortex. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 163(1), páginas 81–105, 1975.
- GILBERT, C. D. y WIESEL, T. N. Functional organization of the visual cortex. *Progress in brain research*, vol. 58, páginas 209–218, 1983.
- GILBERT, C. D. y WIESEL, T. N. Receptive field dynamics in adult primary visual cortex. 1992.
- GIUGLIANO, M., GRATTAROLA, M. y LEMASSON, G. Electrophysiological activity to cell metabolism signal transduction: possible feedback regulatory biochemical pathways. *Neurocomputing*, vol. 38, páginas 23 – 30, 2001.
- GONZÁLEZ-ROSA, J. J., SOTO-LEON, V., REAL, P., CARRASCO-LOPEZ, C., FOFFANI, G., STRANGE, B. A. y OLIVIERO, A. Static magnetic field stimulation over the visual cortex increases alpha oscillations and slows visual search in humans. *Journal of Neuroscience*, 2015.
- GOODING, D. Final steps to the field theory: Faraday's study of magnetic phenomena, 1845-1850. *Historical Studies in the Physical Sciences*, páginas 231–275, 1981.
- GOODING, D. A convergence of opinion on the divergence of lines: Faraday and Thomson's discussion of diamagnetism. *Notes and Records of the Royal Society of London*, páginas 243–259, 1982.
- GRASSE, D. W., KARUNAKARAN, S. y MOXON, K. A. Neuronal synchrony and the transition to spontaneous seizures. *Experimental neurology*, vol. 248, páginas 72–84, 2013.
- HALL, E. H. On a new action of the magnet on electric currents. *American Journal of Mathematics*, vol. 2(3), páginas 287–292, 1879.
- HAMMOND, P. Cat retinal ganglion cells: size and shape of receptive field centres. *Journal of Physiology*, vol. 242(1), páginas 99–118, 1974.
- HARRIS, J. A., CLIFFORD, C. W. y MINIUSI, C. The functional effect of transcranial magnetic stimulation: signal suppression or neural noise

- generation? *Journal of Cognitive Neuroscience*, vol. 20(4), páginas 734 – 740, 2008.
- HARTING, J., HASHIKAWA, T. ET AL. Laminar distribution of tectal, parabigeminal and pretectal inputs to the primate dorsal lateral geniculate nucleus: Connectional studies in *galago crassicaudatus*. *Brain research*, vol. 366(1), páginas 358–363, 1986.
- HARTING, J. K., HUERTA, M. F., HASHIKAWA, T. y VAN LIESHOUT, D. P. Projection of the mammalian superior colliculus upon the dorsal lateral geniculate nucleus: organization of tectogeniculate pathways in nineteen species. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 304(2), páginas 275–306, 1991a.
- HARTING, J. K., VAN LIESHOUT, D., HASHIKAWA, T. y WEBER, J. The parabigeminal projection: connectional studies in eight mammals. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 305(4), páginas 559–581, 1991b.
- HARTLINE, H. K. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to illumination of the retina. *Journal of Physiology*, vol. 121(2), páginas 400 – 415, 1938.
- HARTLINE, H. K. The receptive fields of optic nerve fibers. *Journal of Physiology*, vol. 130(69), página 690, 1940.
- HENDRICKSON, A., WILSON, J. y OGREN, M. The neuroanatomical organization of pathways between the dorsal lateral geniculate nucleus and visual cortex in old world and new world primates. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 182(1), páginas 123–136, 1978.
- HENDRY, S. H. y REID, R. C. The koniocellular pathway in primate vision. *Annual Review of Neuroscience*, vol. 23(1), páginas 127–153, 2000.
- HENNY, P. y JONES, B. E. Projections from basal forebrain to prefrontal cortex comprise cholinergic, gabaergic and glutamatergic inputs to pyramidal cells or interneurons. *European Journal of Neuroscience*, vol. 27(3), páginas 654–670, 2008.
- HICKS, T., LEE, B. y VIDYASAGAR, T. The responses of cells in macaque lateral geniculate nucleus to sinusoidal gratings. *Journal of Physiology*, vol. 337(1), páginas 183–200, 1983.

- HUBEL, D. y WIESEL, T. Integrative action in the cat's lateral geniculate body. *Journal of Physiology*, vol. 155(2), páginas 385 – 398, 1961.
- HUBEL, D. H. Single unit activity in lateral geniculate body and optic tract of unrestrained cats. *Journal of Physiology*, vol. 150(1), páginas 91 – 104, 1960.
- HUBEL, D. H. y WIESEL, T. N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *Journal of Physiology*, vol. 148(3), páginas 547 – 591, 1959.
- HUBEL, D. H. y WIESEL, T. N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *Journal of Physiology*, vol. 160(1), página 106, 1962.
- HUBEL, D. H. y WIESEL, T. N. Receptive fields and functional architecture in two nonstriate visual areas (18 and 19) of the cat. *Journal of Neurophysiology*, vol. 28(2), páginas 229–289, 1965.
- HUBEL, D. H. y WIESEL, T. N. Laminar and columnar distribution of geniculo-cortical fibers in the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 146(4), páginas 421–450, 1972.
- ICHIDA, J. M. y CASAGRANDE, V. A. Organization of the feedback pathway from striate cortex (v1) to the lateral geniculate nucleus (lgn) in the owl monkey (*aotus trivirgatus*). *Journal of Comparative Neurology*, vol. 454(3), páginas 272–283, 2002.
- IMEYNERT, T. y DES GEHIRNBAUES, U. Capitel xxxi. vom gehirne der säugethiere. *Handbuch der Lehre von den Geweben des Menschen und der Thiere*, vol. 2, página 694, 1872.
- IRVIN, G., NORTON, T. y CASAGRANDE, V. Receptive field properties derived from spatial contrast sensitivity measurements of primate lgn cells. *Invest. Ophthalmol. Vis.*, vol. 27, páginas 16–26, 1986.
- IRVIN, G. E., CASAGRANDE, V. A. y NORTON, T. T. Center/surround relationships of magnocellular, parvocellular, and koniocellular relay cells in primate lateral geniculate nucleus. *Visual neuroscience*, vol. 10(02), páginas 363–373, 1993.

- JEFFRIES, A. M., KILLIAN, N. J. y PEZARIS, J. S. Mapping the primate lateral geniculate nucleus: A review of experiments and methods. *Journal of Physiology-Paris*, vol. 108(1), páginas 3–10, 2014.
- JONES, E. Varieties and distribution of non-pyramidal cells in the somatic sensory cortex of the squirrel monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 160(2), páginas 205–267, 1975.
- JONES, H. y SILLITO, A. The length-response properties of cells in the feline dorsal lateral geniculate nucleus. *Journal of Physiology*, vol. 444(1), páginas 329 – 348, 1991.
- KAAS, J., HARTING, J. y GUILLERY, R. Representation of the complete retina in the contralateral superior colliculus of some mammals. *Brain research*, vol. 65(2), páginas 343–346, 1974.
- KAAS, J. H. Topographic maps are fundamental to sensory processing. *Brain research bulletin*, vol. 44(2), páginas 107 – 112, 1997.
- KAAS, J. H. y COLLINS, C. E. *The primate visual system*. CRC Press, 2003.
- KAPLAN, E. y SHAPLEY, R. X and y cells in the lateral geniculate nucleus of macaque monkeys. *Journal of Physiology*, vol. 330(1), páginas 125–143, 1982.
- KARMARKAR, U. R. y DAN, Y. Experience-dependent plasticity in adult visual cortex. *Neuron*, vol. 52(4), páginas 577–585, 2006.
- KÄTZEL, D., ZEMELMAN, B. V., BUETFERING, C., WÖLFEL, M. y MIESENBOCK, G. The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells. *Nature neuroscience*, vol. 14(1), páginas 100–107, 2011.
- KAYAMA, Y., SHIMADA, S., HISHIKAWA, Y. y OGAWA, T. Effects of stimulating the dorsal raphe nucleus of the rat on neuronal activity in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Brain research*, vol. 489(1), páginas 1–11, 1989.
- KEMP, J., ROBERTS, H. y SILLITO, A. Further studies on the action of 5-hydroxytryptamine in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Brain Research*, vol. 246(2), páginas 334–337, 1982.

- KINOCHI, Y., TANIMOTO, S., USHITA, T., SATO, K., YAMAGUCHI, H. y MIYAMOTO, H. Effects of static magnetic fields on diffusion in solutions. *Bioelectromagnetics*, vol. 9(2), páginas 159–166, 1988.
- KITTEL, C. y MCEUEN, P. *Introduction to solid state physics*, vol. 8. Wiley New York, 1976.
- KOBAYASHI, M. y PASCUAL-LEONE, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*, vol. 2(3), páginas 145–156, 2003.
- KREMERS, J., KAAS, J. H., MARTIN, P. R. y SOLOMON, S. G. The lateral geniculate nucleus. *The Primate Visual System: A Comparative Approach*, páginas 161–189, 2005.
- KREMERS, J., SILVEIRA, L. C. L. y KILAVIK, B. E. Influence of contrast on the responses of marmoset lateral geniculate cells to drifting gratings. *Journal of Neurophysiology*, vol. 85(1), páginas 235 – 246, 2001.
- KREMERS, J. y WEISS, S. Receptive field dimensions of lateral geniculate cells in the common marmoset (*callithrix jacchus*). *Vision research*, vol. 37(16), páginas 2171–2181, 1997.
- KRIES, J. V. Ueber die functionellen verschiedenheiten des netzhautcentrums und der nachbartheile; graefes arch. f. *Ophthalm*, vol. 42, páginas 95–133, 1896.
- KUFFLER, S. W. ET AL. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *Journal of Neurophysiology*, vol. 16(1), páginas 37 – 68, 1953.
- KUJIRAI, T., CARAMIA, M., ROTHWELL, J. C., DAY, B., THOMPSON, P., FERBERT, A., WROE, S., ASSELMAN, P. y MARSDEN, C. D. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, vol. 471(1), páginas 501 – 519, 1993.
- LANDAU, L. D., BELL, J., KEARSLEY, M., PITAEVSKII, L., LIFSHITZ, E. y SYKES, J. *Electrodynamics of continuous media*, vol. 8. elsevier, 1984.
- LATORRE, R. *Biofísica y fisiología celular*. 49. Universidad de Sevilla, 1996.
- LEE, W.-C. A., HUANG, H., FENG, G., SANES, J. R., BROWN, E. N., SO, P. T. y NEDIVI, E. Dynamic remodeling of dendritic arbors in gabaergic

- interneurons of adult visual cortex. *PLoS biology*, vol. 4(2), página e29, 2005.
- LEMASSON, G., MARDER, E. y ABBOTT, L. Activity-dependent regulation of conductances in model neurons. *Science*, vol. 259, páginas 1915 – 1915, 1993.
- LENNIE, P. Parallel visual pathways: a review. *Vision research*, vol. 20(7), páginas 561–594, 1980.
- LEVAY, S. Synaptic patterns in the visual cortex of the cat and monkey. electron microscopy of golgi preparations. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 150(1), páginas 53–85, 1973.
- LEVI, D. M., KLEIN, S. A. y AITSEBAOMO, A. Vernier acuity, crowding and cortical magnification. *Vision research*, vol. 25(7), páginas 963 – 977, 1985.
- LEVITT, J. B., SCHUMER, R. A., SHERMAN, S. M., SPEAR, P. D. y MOVSHON, J. A. Visual response properties of neurons in the lgn of normally reared and visually deprived macaque monkeys. *Journal of Neurophysiology*, vol. 85(5), páginas 2111–2129, 2001.
- LEWIS, B. On the comparative structure of the cortex cerebri. *Proceedings of the Royal Society of London*, vol. 29(196-199), páginas 234–237, 1879.
- LINDEN, R. y PERRY, V. Massive retinotectal projection in rats. *Brain research*, vol. 272(1), páginas 145 – 149, 1983.
- LIVINGSTONE, M. y HUBEL, D. Psychophysical evidence for separate channels for the perception of form, color, movement and depth. *Journal of Neuroscience*, (7(11): 3416-3468), 1987.
- LOEWY, A. y SAPER, C. Edinger-westphal nucleus: projections to the brain stem and spinal cord in the cat. *Brain research*, vol. 150(1), páginas 1–27, 1978.
- LOEWY, A., SAPER, C. y YAMODIS, N. Re-evaluation of the efferent projections of the edinger-westphal nucleus in the cat. *Brain Research*, vol. 141(1), páginas 153–159, 1978.
- LORENTZ, H. A. *Electromagnetic phenomena in a system moving with any velocity smaller than that of light*. Springer, 1937.

- LOW, D. A., HARMS, W. B., MUTIC, S. y PURDY, J. A. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical physics*, vol. 25(5), páginas 656–661, 1998.
- LUND, J. S. Organization of neurons in the visual cortex, area 17, of the monkey (macaca mulatta). *Journal of Comparative Neurology*, vol. 147(4), páginas 455–495, 1973.
- LUND, J. S. y BOOTHE, R. Interlaminar connections and pyramidal neuron organisation in the visual cortex, area 17, of the macaque monkey. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 159(3), páginas 305–334, 1975.
- LYNESS, R. The equivalence of ampère's electrodynamic law and that of biot and savart. *Contemporary Physics*, vol. 4(6), páginas 453–455, 1963.
- MACCABEE, P., AMASSIAN, V., CRACCO, R., CRACCO, J., RUDELL, A., EBERLE, L. y ZEMON, V. Magnetic coil stimulation of human visual cortex: studies of perception. *Electroencephalography and clinical neurophysiology. Supplement*, vol. 43, páginas 111–120, 1990.
- MALPELI, J. G., LEE, D. y BAKER, F. H. Laminar and retinotopic organization of the macaque lateral geniculate nucleus: magnocellular and parvocellular magnification functions. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 375(3), páginas 363–377, 1996.
- MARROCCO, R. T., MCCLURKIN, J. y YOUNG, R. Modulation of lateral geniculate nucleus cell responsiveness by visual activation of the corticogeniculate pathway. *Journal of Neuroscience*, vol. 2(2), páginas 256–263, 1982.
- MAUNSELL, J. H., GHOSE, G. M., ASSAD, J. A., MCADAMS, C. J., BOUDREAU, C. E. y NOERAGER, B. D. Visual response latencies of magnocellular and parvocellular lgn neurons in macaque monkeys. *Visual neuroscience*, vol. 16(01), páginas 1–14, 1999.
- MAXWELL, J. C. A dynamical theory of the electromagnetic field. *Proceedings of the Royal Society of London*, vol. 13, páginas 531–536, 1863.
- MAXWELL, J. C. *A treatise on electricity and magnetism*, vol. 1. Clarendon press, 1881.
- MAY, P. J. The mammalian superior colliculus: laminar structure and connections. *Progress in brain research*, vol. 151, páginas 321–378, 2006.

- MCCORMICK, D. A. Cholinergic and noradrenergic modulation of thalamocortical processing. *Trends in neurosciences*, vol. 12(6), páginas 215–221, 1989.
- MCCORMICK, D. A. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex and their role in neuromodulation of thalamocortical activity. *Progress in neurobiology*, vol. 39(4), páginas 337–388, 1992.
- MCCORMICK, D. A. y PRINCE, D. A. Actions of acetylcholine in the guinea-pig and cat medial and lateral geniculate nuclei, in vitro. *Journal of Physiology*, vol. 392(1), páginas 147–165, 1987.
- MELVILLE, D., PAUL, F. y ROATH, S. High gradient magnetic separation of red cells from whole blood. *Magnetics, IEEE Transactions on*, vol. 11(6), páginas 1701–1704, 1975.
- MONTERO, V. Localization of γ -aminobutyric acid (gaba) in type 3 cells and demonstration of their source to f2 terminals in the cat lateral geniculate nucleus: A golgi-electron-microscopic gaba-immunocytochemical study. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 254(2), páginas 228–245, 1986.
- MONTERO, V. A quantitative study of synaptic contacts on interneurons and relay cells of the cat lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, vol. 86(2), páginas 257–270, 1991.
- MONTERO, V., GUILLERY, R. y WOOLSEY, C. Retinotopic organization within the thalamic reticular nucleus demonstrated by a double label autoradiographic technique. *Brain research*, vol. 138(3), páginas 407–421, 1977.
- MORRISH, A. H. The physical principles of magnetism. *The Physical Principles of Magnetism, by Allan H. Morrish, pp. 696. ISBN 0-7803-6029-X. Wiley-VCH, January 2001.*, vol. 1, 2001.
- MOTTELAY, P. F. *Bibliographical history of electricity and magnetism*. Read Books, 2008.
- MOUNTCASTLE, V., DAVIES, P. y BERMAN, A. Response patterns of cortical neurons. *J. Neurophysiol*, vol. 20, páginas 374–407, 1957.

- MUELLBACHER, W., ZIEMANN, U., BOROOJERDI, B. y HALLETT, M. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clinical Neurophysiology*, vol. 111(6), páginas 1002–1007, 2000.
- MURAYAMA, M. Orientation of sickled erythrocytes in a magnetic field. 1965.
- MURAYAMA, M. Molecular mechanism of red cell "sickling". *Science*, vol. 153(3732), páginas 145–149, 1966.
- MURAYAMA, M., OLSON, R. A. y HENNINGS, W. H. Molecular orientation in horse hemoglobin crystals and sickled erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biophysics including Photosynthesis*, vol. 94(1), páginas 194–199, 1965.
- MURPHY, P. y SILLITO, A. Corticofugal feedback influences the generation of length tuning in the visual pathway. *Nature*, vol. 329, páginas 727 – 729, 1987.
- MURPHY, P. C., DUCKETT, S. G. y SILLITO, A. M. Feedback connections to the lateral geniculate nucleus and cortical response properties. *Science*, vol. 286(5444), páginas 1552 – 1554, 1999.
- MURPHY, P. C. y SILLITO, A. M. Functional morphology of the feedback pathway from area 17 of the cat visual cortex to the lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*, vol. 16(3), páginas 1180–1192, 1996.
- NAITO, T., OKAMOTO, M., SADAKANE, O., SHIMEGI, S., OSAKI, H., HARA, S.-I., KIMURA, A., ISHIKAWA, A., SUEMATSU, N. y SATO, H. Effects of stimulus spatial frequency, size, and luminance contrast on orientation tuning of neurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of cat. *Neuroscience research*, vol. 77(3), páginas 143–154, 2013.
- NASSI, J. J. y CALLAWAY, E. M. Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10(5), páginas 360–372, 2009.
- DE NO, R. L. y FULTON, J. F. *Architectonics and structure of the cerebral cortex*. Oxford University Press, 1938.
- NOLTE, D. D. *Mind at light speed: A new kind of intelligence*. Simon and Schuster, 2001. ISBN 0-7432-0501-4.

- NORTON, T. T. y CASAGRANDE, V. A. Laminar organization of receptive-field properties in lateral geniculate nucleus of. 1982.
- NORTON, T. T., CASAGRANDE, V. A., IRVIN, G. E., SESMA, M. A. y PETRY, H. M. Contrast-sensitivity functions of w-, x-, and y-like relay cells in the lateral geniculate nucleus of bush baby, galago crassicaudatus. *J Neurophysiol*, vol. 59(6), páginas 1639–1656, 1988.
- NOWAK, L. G., AZOUZ, R., SANCHEZ-VIVES, M. V., GRAY, C. M. y MCCORMICK, D. A. Electrophysiological classes of cat primary visual cortical neurons in vivo as revealed by quantitative analyses. *Journal of Neurophysiology*, vol. 89(3), páginas 1541–1566, 2003.
- OERSTED, H. C. Electricity and magnetic needles. *Philosophy*, vol. 16(4), páginas 273–276, 1820.
- OGDEN, T. E. Nerve fiber layer of the macaque retina: retinotopic organization. *Investigative ophthalmology & visual science*, vol. 24(1), páginas 85–98, 1983.
- O'KEEFE, L. P., LEVITT, J. B., KIPER, D. C., SHAPLEY, R. M. y MOVSHON, J. A. Functional organization of owl monkey lateral geniculate nucleus and visual cortex. *Journal of Neurophysiology*, vol. 80(2), páginas 594–609, 1998.
- OLIVIERO, A., CARRASCO-LÓPEZ, M., CAMPOLO, M., PEREZ-BORREGO, Y., SOTO-LEÓN, V., GONZALEZ-ROSA, J., HIGUERO, A., STRANGE, B., ABAD-RODRIGUEZ, J. y FOFFANI, G. Safety study of transcranial static magnetic field stimulation (tsms) of the human cortex. *Brain stimulation*, 2014.
- OLIVIERO, A., MORDILLO-MATEOS, L., ARIAS, P., PANYAVIN, I., FOFFANI, G. y AGUILAR, J. Transcranial static magnetic field stimulation of the human motor cortex. *Journal of Physiology*, vol. 589(20), páginas 4949–4958, 2011.
- O'MALLEY, M. K., RO, T. y LEVIN, H. S. Assessing and inducing neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation and robotics for motor function. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, vol. 87(12), páginas 59 – 66, 2006.

- ORTUÑO, T., GRIEVE, K. L., CAO, R., CUDEIRO, J. y RIVADULLA, C. Bursting thalamic responses in awake monkey contribute to visual detection and are modulated by corticofugal feedback. *Frontiers in behavioral neuroscience*, vol. 8(198), 2014. ISSN 1662-5153.
- PAPE, H.-C. y MCCORMICK, D. Electrophysiological and pharmacological properties of interneurons in the cat dorsal lateral geniculate nucleus. *Neuroscience*, vol. 68(4), páginas 1105–1125, 1995.
- PASCUAL-LEONE, A., HOUSER, C., REESE, K., SHOTLAND, L., GRAFMAN, J., SATO, S., VALLS-SOLE, J., BRASIL-NETO, J., WASSERMANN, E., COHEN, L. ET AL. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, vol. 89(2), páginas 120 – 130, 1993.
- PASCUAL-LEONE, A., TARAZONA, F., KEENAN, J., TORMOS, J. M., HAMILTON, R. y CATALA, M. D. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia*, vol. 37(2), páginas 207 – 217, 1998.
- PASCUAL-LEONE, A., VALLS-SOLÉ, J., WASSERMANN, E. M. y HALLETT, M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, vol. 117(4), páginas 847 – 858, 1994.
- PERRY, V. y COWEY, A. Retinal ganglion cells that project to the superior colliculus and pretectum in the macaque monkey. *Neuroscience*, vol. 12(4), páginas 1125 – 1137, 1984.
- PERRY, V., OEHLER, R. y COWEY, A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience*, vol. 12(4), páginas 1101–1123, 1984.
- PETTET, M. W. y GILBERT, C. D. Dynamic changes in receptive-field size in cat primary visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 89(17), páginas 8366–8370, 1992.
- PETTIGREW, J. D., JAMIESON, B., ROBSON, S., HALL, L., MCANALLY, K. y COOPER, H. Phylogenetic relations between microbats, megabats and primates (mammalia: Chiroptera and primates). *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, páginas 489–559, 1989.

- RAO, R. P. y BALLARD, D. H. Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature neuroscience*, vol. 2(1), páginas 79–87, 1999.
- RECANZONE, G. A., SCHREINER, C. y MERZENICH, M. M. Plasticity in the frequency representation of primary auditory cortex following discrimination training in adult owl monkeys. *Journal of Neuroscience*, vol. 13(1), páginas 87 – 103, 1993.
- RECANZONE, G. H., MERZENICH, M. M., JENKINS, W. M., GRAJSKI, K. A. y DINSE, H. R. Topographic reorganization of the hand representation in cortical area 3b owl monkeys trained in a frequency-discrimination task. *Journal of Neurophysiology*, vol. 67(5), páginas 1031–1056, 1992.
- REYNOLDS, J. H. Mapping the microcircuitry of attention. *Nature neuroscience*, vol. 11(8), páginas 861–862, 2008.
- REZA, J. *Guide to magnetic stimulation*. The Magstim Company, Limited, 1996.
- RIVADULLA, C., FOFFANI, G. y OLIVIERO, A. Magnetic field strength and reproducibility of neodymium magnets useful for transcranial static magnetic field stimulation of the human cortex. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, vol. 17(5), páginas 438 – 442, 2014. ISSN 1525-1403.
- RIVADULLA, C., MARTÍNEZ, L. M., VARELA, C. y CUDEIRO, J. Completing the corticofugal loop: a visual role for the corticogeniculate type 1 metabotropic glutamate receptor. *Journal of Neuroscience*, vol. 22(7), páginas 2956 – 2962, 2002.
- ROBINSON, D. Eye movements evoked by collicular stimulation in the alert monkey. *Vision research*, vol. 12(11), páginas 1795–1808, 1972.
- RODIECK, R. y BRENING, R. Retinal ganglion cells: Properties, types, genera, pathways and trans-species comparisons; pp. 132–142. *Brain, behavior and evolution*, vol. 23(3-4), páginas 132 – 142, 1983.
- ROSEN, A. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. *Cell Biochemistry and Biophysics*, vol. 39(2), páginas 163 – 173, 2003. ISSN 1085-9195.

- ROSEN, A. D. y CHASTNEY, E. E. Effect of long term exposure to 0.5 t static magnetic fields on growth and size of gh3 cells. *Bioelectromagnetics*, vol. 30(2), páginas 114–119, 2009.
- ROSEN, A. D. y LUBOWSKY, J. Magnetic field influence on central nervous system function. *Experimental neurology*, vol. 95(3), páginas 679–687, 1987.
- ROSEN, A. D. y LUBOWSKY, J. Modification of spontaneous unit discharge in the lateral geniculate body by a magnetic field. *Experimental neurology*, vol. 108(3), páginas 261–265, 1990.
- ROTH, Y., AMIR, A., LEVKOVITZ, Y. y ZANGEN, A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep h-coils. *Journal of Clinical Neurophysiology*, vol. 24(1), páginas 31–38, 2007.
- ROTHA, Y., PADBERGC, F. y ZANGENB, A. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Principles and methods. *Advances in Biological Psychiatry*, página 204, 2007.
- SACK, A. T. y LINDEN, D. E. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Research Reviews*, vol. 43(1), páginas 41 – 56, 2003.
- SAGAWA, M., FUJIMURA, S., TOGAWA, N., YAMAMOTO, H. y MATSUURA, Y. New material for permanent magnets on a base of nd and fe. *Journal of Applied Physics*, vol. 55(6), páginas 2083–2087, 1984.
- SCHENCK, J. F. Safety of strong, static magnetic fields. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, vol. 12(1), páginas 2–19, 2000.
- SCHENCK, J. F. Physical interactions of static magnetic fields with living tissues. *Progress in biophysics and molecular biology*, vol. 87(2), páginas 185–204, 2005.
- SCHILLER, P. H. The on and off channels of the visual system. *Trends in neurosciences*, vol. 15(3), páginas 86–92, 1992.
- SCHILLER, P. H. y MALPELI, J. G. Functional specificity of lateral geniculate nucleus laminae of the rhesus monkey. *J neurophysiol*, vol. 41(3), páginas 788–797, 1978.

- SCHILLER, P. H., SANDELL, J. H. y MAUNSELL, J. H. Functions of the on and off channels of the visual system. 1986.
- SCHMIDT, M. Neurons in the cat pretectum that project to the dorsal lateral geniculate nucleus are activated during saccades. *Journal of Neurophysiology*, vol. 76(5), páginas 2907–2918, 1996.
- SCHMIDT, M. y HOFFMANN, K.-P. Physiological characterization of pretectal neurons projecting to the lateral geniculate nucleus in the cat. *European Journal of Neuroscience*, vol. 4(4), páginas 318–326, 1992.
- SCHNEIDER, K. A., RICHTER, M. C. y KASTNER, S. Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Neuroscience*, vol. 24(41), páginas 8975–8985, 2004.
- SCLAR, G., MAUNSELL, J. H. y LENNIE, P. Coding of image contrast in central visual pathways of the macaque monkey. *Vision research*, vol. 30(1), páginas 1 – 10, 1990.
- SHAPLEY, R., KAPLAN, E. y SOODAK, R. Spatial summation and contrast sensitivity of x and y cells in the lateral geniculate nucleus of the macaque. *Nature*, vol. 292(5823), páginas 543–545, 1981.
- SHERMAN, S. y KOCH, C. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, vol. 63(1), páginas 1–20, 1986.
- SHERMAN, S. M. Functional organization of the w-, x-, and y-cell pathways in the cat: a review and hypothesis. *Progress in psychobiology and physiological psychology*, vol. 11, páginas 233 – 314, 1985.
- SHERMAN, S. M. y GUILLERY, R. W. *Exploring the Thalamus*. Academic Press, San Diego, 2001. ISBN 978-0-12-305460-9.
- SHERMAN, S. M., WILSON, J., KAAS, J. y WEBB, S. X-and y-cells in the dorsal lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*aotus trivirgatus*). *Science*, vol. 192, páginas 475 – 477, 1976.
- SHOLL, D. Dendritic organization in the neurons of the visual and motor cortices of the cat. *Journal of Anatomy*, vol. 87(Pt 4), página 387, 1953.

- SIEGEL, M., MARDER, E. y ABBOTT, L. Activity-dependent current distributions in model neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 91(24), páginas 11308 – 11312, 1994.
- SILBERT, B. I., PEVCIC, D. D., PATTERSON, H. I., WINDNAGEL, K. A. y THICKBROOM, G. W. Inverse correlation between resting motor threshold and corticomotor excitability after static magnetic stimulation of human motor cortex. *Brain stimulation*, vol. 6(5), páginas 817–820, 2013.
- SILLITO, A., CUDEIRO, J. y MURPHY, P. Orientation sensitive elements in the corticofugal influence on centre-surround interactions in the dorsal lateral geniculate nucleus. *Experimental Brain Research*, vol. 93(1), páginas 6 – 16, 1993.
- SILLITO, A. M., CUDEIRO, J. y JONES, H. E. Always returning: feedback and sensory processing in visual cortex and thalamus. *Trends in neurosciences*, vol. 29(6), páginas 307–316, 2006.
- SILVEIRA, L. C. L., SAITO, C. A., LEE, B. B., KREMERS, J., DA SILVA FILHO, M., KILAVIK, B. E., YAMADA, E. S. y PERRY, V. H. Morphology and physiology of primate m-and p-cells. *Progress in brain research*, vol. 144, páginas 21–46, 2004.
- SINGER, W. The effect of mesencephalic reticular stimulation on intracellular potentials of cat lateral geniculate neurons. *Brain Research*, vol. 61, páginas 35–54, 1973.
- SNIDER, R. *Stereotaxic atlas of the monkey brain (Macaca mulatta)*. ed. UMI Books on Demand. UMI bell and howell company, 1998.
- SOLOMON, S. G., LEE, B. B. y SUN, H. Suppressing surrounds and contrast gain in magnocellular-pathway retinal ganglion cells of macaque. *Journal of Neuroscience*, vol. 26(34), páginas 8715–8726, 2006.
- SOLOMON, S. G., WHITE, A. J. y MARTIN, P. R. Extraclassical receptive field properties of parvocellular, magnocellular, and koniocellular cells in the primate lateral geniculate nucleus. *Journal of Neuroscience*, vol. 22(1), páginas 338 – 349, 2002.
- SOMOGYI, P., FREUND, T. y COWEY, A. The axo-axonic interneuron in the cerebral cortex of the rat, cat and monkey. *Neuroscience*, vol. 7(11), páginas 2577–2607, 1982.

- SPRAGUE, J. M. y JR., T. H. M. The role of the superior colliculus in visually guided behavior. *Experimental Neurology*, vol. 11(1), páginas 115 – 146, 1965.
- STONE, J. *Parallel Processing in the Visual System: The Classification of Retinal Ganglion Cells and Its Impact on the Neurobiology of Vision*. Springer US, 1983. ISBN 978-1-4684-4433-9.
- STONE, J., DREHER, B. y LEVENTHAL, A. Hierarchical and parallel mechanisms in the organization of visual cortex. *Brain Research Reviews*, vol. 1(3), páginas 345 – 394, 1979. ISSN 0165-0173.
- SWADLOW, H. A. Efferent systems of primary visual cortex: a review of structure and function. *Brain Research Reviews*, vol. 6(1), páginas 1–24, 1983.
- SZMAJDA, B. A., GRÜNERT, U. y MARTIN, P. R. Retinal ganglion cell inputs to the koniocellular pathway. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 510(3), páginas 251 – 268, 2008.
- TALBY, C., CHEONG, S. K., PIETERSEN, A. N., SOLOMON, S. G. y MARTIN, P. R. Colour and pattern selectivity of receptive fields in superior colliculus of marmoset monkeys. *Journal of Physiology*, vol. 590(16), páginas 4061–4077, 2012.
- TALBOT, S. A. y KUFFLER, S. A multibeam ophthalmoscope for the study of retinal physiology. *JOSA*, vol. 42(12), páginas 931–936, 1952.
- TAMÁS, G., SOMOGYI, P. y BUHL, E. H. Differentially interconnected networks of gabaergic interneurons in the visual cortex of the cat. *Journal of Neuroscience*, vol. 18(11), páginas 4255–4270, 1998.
- TANAKA, K. Cross-correlation analysis of geniculostriate neuronal relationships in cats. *Journal of Neurophysiology*, vol. 49(6), páginas 1303–1318, 1983. ISSN 0022-3077.
- TANIGUCHI, H., LU, J. y HUANG, Z. J. The spatial and temporal origin of chandelier cells in mouse neocortex. *Science*, vol. 339(6115), páginas 70–74, 2013.
- TAYLOR, D. S. y CORYELL, C. D. The magnetic susceptibility of the iron in ferrohemoalbumin. *Journal of the American Chemical Society*, vol. 60(5), páginas 1177–1181, 1938.

- TENUZZO, B., CHIONNA, A., PANZARINI, E., LANUBILE, R., TARANTINO, P., JESO, B. D., DWIKAT, M. y DINI, L. Biological effects of 6 mt static magnetic fields: A comparative study in different cell types. *Bioelectromagnetics*, vol. 27(7), páginas 560–577, 2006.
- THOMSON, A. M. Neocortical layer 6, a review. *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 4(13), 2010. ISSN 1662-5129.
- TOLHURST, D., SHARPE, C. y HART, G. The analysis of the drift rate of moving sinusoidal gratings. *Vision research*, vol. 13(12), páginas 2545–2555, 1973.
- TÖMBÖL, T. Two types of short axon (golgi 2nd) interneurons in the specific thalamic nuclei. *Acta morphologica Academiae Scientiarum Hungaricae*, vol. 17(3), páginas 285–297, 1968.
- TOOTELL, R. B., HADJIKHANI, N. K., MENDOLA, J. D., MARRETT, S. y DALE, A. M. From retinotopy to recognition: fmri in human visual cortex. *Trends in cognitive sciences*, vol. 2(5), páginas 174 – 183, 1998.
- TOOTELL, R. B., SWITKES, E., SILVERMAN, M. S. y HAMILTON, S. L. Functional anatomy of macaque striate cortex. ii. retinotopic organization. *The Journal of Neuroscience*, vol. 8(5), páginas 1531–1568, 1988.
- TSUMOTO, T., CREUTZFELDT, O. y LEGENDY, C. Functional organization of the corticofugal system from visual cortex to lateral geniculate nucleus in the cat. *Experimental Brain Research*, vol. 32(3), páginas 345–364, 1978.
- UENO, S., TASHIRO, T. y HARADA, K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *Journal of Applied Physics*, vol. 64(10), 1988.
- UHLRICH, D., TAMAMAKI, N., MURPHY, P. y SHERMAN, S. Effects of brain stem parabrachial activation on receptive field properties of cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, vol. 73(6), páginas 2428–2447, 1995.
- UHLRICH, D. J. y CUCCHIARO, J. B. Gabaergic circuits in the lateral geniculate nucleus of the cat. *Prog Brain Res*, vol. 90, páginas 171–192, 1992.

- UHLRICH, D. J., MANNING, K. A. y FEIG, S. L. Laminar and cellular targets of individual thalamic reticular nucleus axons in the lateral geniculate nucleus in the prosimian primate galago. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 458(2), páginas 128–143, 2003.
- USREY, W. M. y REID, R. C. Visual physiology of the lateral geniculate nucleus in two species of new world monkey: *Saimiri sciureus* and *aotus trivirgatus*. *Journal of Physiology*, vol. 523(3), páginas 755–769, 2000.
- VAN BUREN, J. M. y BALDWIN, M. The architecture of the optic radiation in the temporal lobe of man. *Brain*, vol. 81(1), páginas 15–40, 1958.
- VAN ESSEN, D. C. Functional organization of primate visual cortex. *Cerebral cortex*, vol. 3, páginas 259–329, 1985.
- VAN HORN, S. C., ERIŞİR, A. y SHERMAN, S. M. Relative distribution of synapses in the a-laminae of the lateral geniculate nucleus of the cat. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 416(4), páginas 509–520, 2000.
- VANEY, D., PEICHL, L., WÄSSLE, H. y ILLING, R.-B. Almost all ganglion cells in the rabbit retina project to the superior colliculus. *Brain Research*, vol. 212(2), páginas 447 – 453, 1981.
- VIECK, J. H. V. *The theory of electric and magnetic susceptibilities*. Oxford University Press, 1965.
- VIRSU, V. y ROVAMO, J. Visual resolution, contrast sensitivity, and the cortical magnification factor. *Experimental Brain Research*, vol. 37(3), páginas 475 – 494, 1979.
- WANDELL, B. A. y SMIRNAKIS, S. M. Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 10(12), páginas 873–884, 2009.
- WANG, X., VAINGANKAR, V., SANCHEZ, C. S., SOMMER, F. T. y HIRSCH, J. A. Thalamic interneurons and relay cells use complementary synaptic mechanisms for visual processing. *Nature neuroscience*, vol. 14(2), páginas 224–231, 2011.
- WANG, Z., CHE, P.-L., DU, J., HA, B. y YAREMA, K. J. Static magnetic field exposure reproduces cellular effects of the parkinson's disease drug candidate zm241385. *PloS one*, vol. 5(11), página e13883, 2010.

- WÄSSLE, H., GRÜNERT, U., RÖHRENBECK, J. y BOYCOTT, B. B. Retinal ganglion cell density and cortical magnification factor in the primate. *Vision research*, vol. 30(11), páginas 1897 – 1911, 1990.
- WEBB, B. S., TINSLEY, C. J., VINCENT, C. J. y DERRINGTON, A. M. Spatial distribution of suppressive signals outside the classical receptive field in lateral geniculate nucleus. *Journal of Neurophysiology*, vol. 94(3), páginas 1789–1797, 2005.
- WEBER, A. J. y KALIL, R. E. The percentage of interneurons in the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat and observations on several variables that affect the sensitivity of horseradish peroxidase as a retrograde marker. *Journal of Comparative Neurology*, vol. 220(3), páginas 336–346, 1983.
- WEISSMAN, J., EPSTEIN, C. y DAVEY, K. Magnetic brain stimulation and brain size: relevance to animal studies. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, vol. 85(3), páginas 215–219, 1992.
- WHITE, A. J., SOLOMON, S. G. y MARTIN, P. R. Spatial properties of koniocellular cells in the lateral geniculate nucleus of the marmoset callithrix jacchus. *Journal of Physiology*, vol. 533(2), páginas 519–535, 2001.
- WIESEL, T. N. y HUBEL, D. H. Spatial and chromatic interactions in the lateral geniculate body of the rhesus monkey. *Journal of Neurophysiology*, vol. 29(6), páginas 1115 – 1156, 1966. ISSN 0022-3077.
- WIKSWO JR, J. y BARACH, J. An estimate of the steady magnetic field strength required to influence nerve conduction. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, (12), páginas 722–723, 1980.
- WILSON, C., BABB, T., HALGREN, E. y CRANDALL, P. Visual receptive fields and response properties of neurons in human temporal lobe and visual pathways. *Brain*, vol. 106(2), páginas 473–502, 1983.
- WÖRGÖTTER, F., EYDING, D., MACKLIS, J. D. y FUNKE, K. The influence of the corticothalamic projection on responses in thalamus and cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, vol. 357(1428), páginas 1823–1834, 2002.

- WURTZ, R. H. y GOLDBERG, M. E. Activity of superior colliculus in behaving monkey. iii. cells discharging before eye movements. *J Neurophysiol*, vol. 35(4), páginas 575–586, 1972.
- XIAO, D., RAIGUEL, S., MARCAR, V., KOENDERINK, J. y ORBAN, G. Spatial heterogeneity of inhibitory surrounds in the middle temporal visual area. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 92(24), páginas 11303–11306, 1995.
- XIAO, D., RAIGUEL, S., MARCAR, V. y ORBAN, G. The spatial distribution of the antagonistic surround of mt/v5 neurons. *Cerebral Cortex*, vol. 7(7), páginas 662–677, 1997.
- XU, X., BONDS, A. y CASAGRANDE, V. A. Modeling receptive-field structure of koniocellular, magnocellular, and parvocellular lgn cells in the owl monkey (*aotus trivigatus*). *Visual neuroscience*, vol. 19(06), páginas 703–711, 2002.
- XU, X., ICHIDA, J. M., ALLISON, J. D., BOYD, J. D., BONDS, A. y CASAGRANDE, V. A. A comparison of koniocellular, magnocellular and parvocellular receptive field properties in the lateral geniculate nucleus of the owl monkey (*aotus trivirgatus*). *Journal of Physiology*, vol. 531(1), páginas 203–218, 2001.
- YOSHIOKA, T., LEVITT, J. B. y LUND, J. S. Independence and merger of thalamocortical channels within macaque monkey primary visual cortex: anatomy of interlaminar projections. *Visual neuroscience*, vol. 11(03), páginas 467–489, 1994.
- ZIMMERMANN, K. P. y SIMPSON, R. K. ‘slinky’coils for neuromagnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, vol. 101(2), páginas 145 – 152, 1996. ISSN 0924-980X.