

**EFFECTOS DE LOS ESTÍMULOS
TERMOALGÉSICOS SOBRE CIRCUITOS
REFLEJOS SUBCORTICALES**

Tesis Doctoral presentada por

Misericordia Veciana de las Heras

para acceder al grado de Doctor en Medicina y
Cirugía.

Barcelona, Abril del 2007

Directores de tesis:

Dr. Josep Valls-Solé

Dr. Francisco Rubio Borrego

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Josep Valls-Solé, Profesor de Medicina de la Universitat de Barcelona,

y

Francisco Rubio Borrego, Profesor de Medicina de la Universitat de Barcelona

CERTIFICAMOS que la memoria titulada “**EFFECTOS DE LOS ESTÍMULOS TERMOALGÉSICOS SOBRE CIRCUITOS REFLEJOS SUBCORTICALES**”, presentada por Misericordia Veciana de las Heras ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser defendida ante el Tribunal correspondiente para optar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Dr. Josep Valls-Solé

Dr. Francisco Rubio Borrego

Dedicatoria

Agradecimientos

ABREVIATURAS

PELs : Potenciales evocados láser.
IASP: Internacional association for the study of pain.
SNC: Sistema nervioso central.
AMH: A-fiber mechano-heat afferents.
CMH: C-fiber mechano-heat responsive units.
CH: C heat.
DNIC: Diffuse noxious inhibitory control.
VPL: Núcleo ventral posterolateral.
POm: Parte medial del grupo posterior.
VPI: Núcleo ventral postero inferior.
VMpo: Núcleo ventral medial parte posterior.
PET: Tomografía por emisión de positrones.
RMf: Resonancia magnética funcional.
RSSC: Respuesta sudomotora simpática cutánea.
EVA: Escala visual analógica.
CHEPs: Contact heat evoked potentials.
YAG: Yttrium aluminium garnet.
Nd-YAP: Neodymium-doped yttrium aluminium garnet.
QST: Test sensoriales cuantitativos.
eRSSC: RSSC evocada por estímulos eléctricos
IRSSC: RSSC evocada por estímulos láser.
PESs: Potenciales evocados somatosensoriales.
AED: Actividad electrotérmica.

INDICE

INDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. Justificación e interés actual del tema.....	14
1.2. Anatomía funcional de los receptores, fibras nerviosas y vías del dolor.....	17
1.3. Percepción del dolor. Estudios neurofisiológicos y neuroimagen funcional.....	26
1.4. Afecciones neurológicas evaluadas.....	28
Síndrome de Wallenberg.....	29
Siringomielia.....	32
1.5. Exploración del dolor neuropático.....	36
1.5.1. Electrodiagnóstico neurológico convencional	37
1.5.2. Estímulos que activan selectivamente los receptores de temperatura y dolor.....	38
1.5.2.1. Estímulo térmico radiante (láser).....	38
1.5.2.2. Estímulo térmico por contacto	55
1.6. Métodos de evaluación de los circuitos reflejos Subcorticales utilizados en esta tesis.....	59
1.6.1. Modulación de reflejos. Efecto de prepulso.....	59
1.6.2. Activación del sistema nervioso autónomo. Respuesta sudomotora.....	64
2. HIPÓTESIS	71
3. OBJETIVOS.....	73
4. INSTRUMENTACIÓN.....	75
5. PRODUCCIONES CIENTÍFICAS QUE CONFIGURAN ESTA TESIS DOCTORAL	79
5.1. Efectos inhibitorios de la estimulación por rayo láser sobre	

el reflejo del parpadeo en sujetos sanos voluntarios (Valls-Solé y cols., 2000).....	81
5.2. Preservación de la inhibición por prepulso láser en pacientes con síndrome de Wallenberg (Veciana y cols., 2005).....	87
5.3. Inducción de respuesta sudomotora simpática cutánea por rayo láser en sujetos sanos voluntarios (Cervera y cols., 2002).....	95
5.4. Anormalidades de la respuesta sudomotora simpática cutánea a estímulos termoalgésicos en pacientes coniringomielia (Veciana y cols., 2006)	102
6. DISCUSIÓN	112
6.1. Principales aportaciones de los estudios científicos presentados.....	113
6.2. Limitaciones del estudio y consideraciones finales.....	127
7. CONCLUSIONES	134
8. BIBLIOGRAFÍA	136

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN E INTERÉS ACTUAL DEL TEMA

El desarrollo de la investigación clínica de la sensibilidad termoalgésica precisaba de un tipo de estímulo seguro, cuantificable, reproducible y con un incremento de temperatura cutánea rápido para permitir estudios neurofisiológicos. Ese gran avance se produjo con la introducción por Mor y Carmon a mediados de los años 70 del estímulo mediante rayo láser (Mor y Carmon 1975). Dicho estímulo produce un pulso de calor radiante que se absorbe en las capas más superficiales de la piel activando selectivamente los nociceptores mecano-termales A δ y C y que es vehiculado hacia el sistema nervioso central a través de los haces espinotalámico, espinomesencefálico, espino-reticular y otros (Willis y Westlung 1997; Bromm y Treede 1991). Esta herramienta ha permitido obtener los potenciales evocados por rayo láser (PELs) y, de esta manera, estudiar selectivamente la conducción de impulsos en la vía de la sensibilidad termoalgésica, topografiar los generadores de la actividad cerebral a los estímulos termoalgésicos, y determinar los efectos causados por diversas situaciones clínicas y experimentales sobre dichos generadores (Bromm y Treede 1991; Arendt-Nielsen y Chen 2003; Plaghki y Moureaux 2003; García-Larrea y cols., 2003; Treede y cols., 2003; Treede 2003; Romaniello y cols., 2003a; Cruccu y cols., 2000; Kakigi y cols., 1991a).

Sin embargo, todavía quedan muchos aspectos por estudiar en el campo del dolor neuropático. El aspecto que se ha querido investigar en este trabajo de tesis es el de los efectos generados a nivel subcortical como

consecuencia de la activación de la vía termoalgésica, sea activada por estímulo radiante (láser) o de contacto (termotest).

En su recorrido hacia el cerebro y los centros cognitivos, la vía del dolor transcurre a través de centros subcorticales con los que establece conexiones y ejerce unos efectos que podrían traducirse en respuestas reflejas al propio estímulo o en modulación de las respuestas reflejas producidas por otro estímulo. El registro de los potenciales evocados a estímulos termoalgésicos es solo un aspecto de la evaluación neurofisiológica de la función de las fibras que vehiculan dichos estímulos.

Según la definición de la IASP (International Association for the Study of Pain), el dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a daño tisular real o potencial (www.iasp-pain.org/terms-p.html; Iasp 1979; Iasp 1986). Probablemente, muchos de los efectos causados por los estímulos del dolor son dependientes de los cambios sensoriales que causa la progresión de los impulsos a lo largo del sistema nervioso. Que un estímulo cause una retirada de la extremidad se ha interpretado como una reacción refleja subcortical (Willer, 1977; Sandrini y cols., 2005). No obstante, la sensación de daño o de lesión que produce la propia retirada contribuye probablemente a aumentar la percepción de dolor. Los estímulos dolorosos pueden producir cambios reactivos en el sistema nervioso autónomo de los que el individuo es poco consciente pero que probablemente contribuyen a la generación de una experiencia emocional desagradable (sudoración, taquicardia, piloerección). El estudio de la correlación entre impulsos termoalgésicos y función del sistema nervioso autónomo a través del análisis de la respuesta

sudomotora simpática cutánea (Vetrugno y cols., 2003) es uno de los puntos de interés del presente trabajo.

Probablemente, la mayor parte de los estímulos que recibimos del exterior causan efectos a nivel del tronco cerebral, que pueden producir cambios en el comportamiento reflejo del individuo. Entre los métodos existentes para examinar los efectos de estímulos exteroceptivos a nivel del tronco del cerebro se debe mencionar el efecto de prepulso sobre el reflejo del parpadeo (Valls-Solé y cols., 1999; 2000). Este método, que ha permitido en sujetos sanos voluntarios tener una información fidedigna sobre el tiempo que tarda un estímulo en integrarse en los circuitos reflejos subcorticales troncoencefálicos, ha sido utilizado en la presente tesis doctoral para examinar la integración de los estímulos de dolor en el tronco del encéfalo en pacientes con síndrome de Wallenberg, que presentan alteraciones de la percepción algésica y de los PELs.

1.2 ANATOMIA FUNCIONAL DE LOS RECEPTORES, FIBRAS NERVIOSAS Y VIAS DEL DOLOR

Dolor es una palabra ampliamente utilizada en nuestra cultura. Tiene muchos matices por lo que si queremos centrar el tema es importante empezar definiéndolo desde un punto de vista médico. En base a la definición de la IASP expresada anteriormente, se desprende que el dolor es siempre subjetivo, cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de experiencias relacionadas con lesiones a edades muy tempranas. El dolor es siempre una experiencia emocional desagradable, experiencias que se parecen al dolor pero no son desagradables no se pueden calificar de dolor. Muchas personas por razones psicológicas refieren dolor en ausencia de daño tisular, y el interrogatorio clínico no permite por sí solo distinguir esta situación de la que se deriva de un daño tisular real. En la definición de dolor se evita vincular dolor con la actividad inducida en el nociceptor y las vías nociceptivas por un estímulo nocivo, el dolor es siempre un estado psicológico aunque muy a menudo tiene una causa física (www.iasp-pain.org/terms-p.html). El dolor nociceptivo es el que se percibe por la activación natural de los nociceptores periféricos mediante energías mecánicas, térmicas o químicas. La finalidad de este sistema de alarma es la producción de conductas de evitación para alejarnos de los estímulos que puedan provocar lesión tisular, ayudando así a conservar la integridad corporal. (Serra Catafau, 2007).

No obstante el dolor no es siempre una señal de alarma beneficiosa para el organismo, una disfunción o lesión primaria del sistema nervioso puede causar dolor, conocido como dolor neuropático ([17](http://www.iasp-</p></div><div data-bbox=)

pain.org/terms-p.html; Iasp 1979; Iasp 1986). Este dolor ha perdido su utilidad como signo de peligro y ha pasado a ser un síntoma de una enfermedad (García-Larrea y cols., 2002a). Según la lesión o disfunción afecte al sistema nervioso periférico o central se describe como dolor neuropático periférico o central, respectivamente. Puede además darse la paradoja de que un paciente en un mismo territorio presente ausencia de sensibilidad nociceptiva y presencia de dolor, como podría ser el caso de las lesiones vasculares del sistema nervioso central (SNC), la esclerosis múltiple, tumores y abscesos del SNC, los traumatismos medulares, las mielitis, la siringomielia, las polineuropatías, las radiculopatías, los atrapamientos nerviosos y el caso extremo del miembro fantasma (García-Larrea y cols., 2002^a; Montero Homs y cols., 2005; Pardo Fernandez y cols., 2006).

Los mecanismos neurales de la percepción dolorosa siguen siendo un tema de debate (Towell y cols., 1996). Actualmente se acepta que la percepción se organiza en unidades aferentes que consisten en un terminal receptivo en la dermis o epidermis, su fibra nerviosa que conduce el potencial de acción hacia el SNC, el cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y sus terminaciones sinápticas a nivel de la médula espinal y/o del tronco del encéfalo donde el potencial de acción es transferido a las neuronas centrales. Estas unidades aferentes se clasifican en función del estímulo natural que las excita de forma más efectiva (Light y Perl 1993). Los aferentes sensitivos térmicos y del dolor, entre ellos los del calor que son los que se relacionan con el estímulo láser, están constituidos por fibras finas poco mielinizadas (A δ); y amielínicas (C). Carecen de receptores especializados, aunque

llamamos nociceptores a sus terminaciones nerviosas libres en la epidermis.

Las unidades aferentes sensitivas pertenecientes a las fibras A δ son sensibles a estímulos mecánicos y térmicos. Se las denomina AMH (A-fiber mechano-heat afferents) y, a su vez, se dividen en dos tipos: AMH tipo I y AMH tipo II. Según Treede y cols. (1995), las AMH tipo I se encuentran tanto en la piel con pelo como en la piel sin pelo, activan axones que conducen a una velocidad de alrededor de 30 m/s, son de adaptación lenta y se cree que están involucradas en la hiperalgesia primaria que sigue a una lesión cutánea. Las AMH tipo II se creía que se encontraban solo en la piel con pelo (Treede y cols., 1995), aunque estudios recientes (Iannetti y cols., 2006) parecen reunir evidencias de su existencia también en la piel sin pelo, son de adaptación rápida, activan axones que conducen a una velocidad de alrededor de unos 15 m/s y su umbral de activación es de 46°C, se cree que transmiten la sensación de primer dolor relacionada con el estímulo láser, que se comentará más ampliamente en el apartado dedicado a este tipo de estimulación.

Las fibras amielínicas del nervio periférico pueden corresponder a eferentes simpáticos o a aferentes sensitivos. Los receptores de fibras C se clasifican según su respuesta a estímulos mecánicos y térmicos. Los que responden a ambos estímulos, mecánicos y térmicos, se les denomina CMH (C-mechano-heat responsive units) y son los responsables del denominado 'segundo dolor' a los estímulos láser (que se comentará más ampliamente en el apartado de estímulo láser). Los que no responden a estímulos mecánicos se dividen según su sensibilidad a estímulos térmicos, los sensibles a estímulos térmicos se las denomina CH (C heat

o warm responsive C fibers) y los insensibles C (MiHi o mechano-heat insensitive C fibers) (Torebjörk 1993; Weider y cols., 1999; Qiu y cols., 2003). Estos receptores también se conocen como receptores silentes.

En sujetos normales el estímulo láser puede activar los CMH y los CH (Weider y cols., 1999; Qiu y cols., 2003). Es muy interesante resaltar que ambos tipos de aferentes difieren en su umbral térmico de activación, que es de $40.7 \pm 3^\circ\text{C}$ para CMH y de $48^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$ para CH (Weider y cols., 1999). También difieren según su velocidad de conducción que es de $1.01 \pm 0.01\text{m/s}$ para CMH y de $0.8 \pm 0.03\text{m/s}$ para CH (Weider y cols., 1999).

Las fibras aferentes procedentes de los nociceptores tienen su neurona en el ganglio dorsal y entran en la médula espinal por las raíces dorsales, aunque una pequeña proporción puede hacerlo por las raíces ventrales. Cerca de su punto de entrada se dividen en dos ramos, uno ascendente y otro descendente que circulan superficialmente formando el tracto de Lissauer. Estos ramos que pueden recorrer varios segmentos terminan en el asta dorsal de la médula espinal (Prats y San Molina, 2006).

Dentro de la sustancia gris de la médula espinal, las neuronas de segundo orden se localizan en las láminas de Rexed. Las fibras $A\delta$ acaban principalmente en la lámina I de Rexed, algunas acaban en la parte más exterior de la lámina II y la lateral de la lámina V. Las fibras C acaban en la lámina II (sustancia gelatinosa). Algunas células que responden a estímulos cutáneos dolorosos se localizan en el asta anterior, laminas VII y VIII, estas últimas responden a impulsos descendentes del tronco del encéfalo y también a impulsos sensitivos segmentarios.

La mayoría de los axones de las neuronas secundarias involucradas en la sensación dolorosa proyectan contralateralmente y en mucha menor medida ipsilateralmente a niveles más altos (Victor y Ropper 2001). Las redes interneuronales del asta dorsal son responsables no solo de la transmisión hacia las neuronas que proyectan en el cerebro, sino que además ayudan a modular la información y el paso de esta a otras neuronas espinales, incluyendo las motoneuronas flexoras y las neuronas de proyección nociceptiva. Otras conexiones inducen inhibición de las neuronas de proyección (Willis y Westlund, 1997). El balance de estos procesos excitatorios e inhibitorios es la base de la teoría de la puerta de entrada para la transmisión de impulsos dolorosos (gate theory; Melzack y Wall, 1965) y del mecanismo del control del dolor conocido como control inhibitorio difuso del dolor (diffuse noxious inhibitory control; DNIC; LeBars y cols., 1979a,b). Las conexiones de los axones de segundo orden con células del asta lateral y ventral en el mismo segmento o segmentos espinales adyacentes probablemente activan circuitos reflejos autonómicos y somáticos (Victor y Ropper 2001).

Las neuronas de proyección nociceptiva de la médula espinal transmiten información en paralelo a numerosas regiones del tronco del encéfalo y el diencefalo, entre otras: el tálamo, la sustancia gris periacueductal, la región parabraquial, formación reticular bulbar, estructuras límbicas en el hipotálamo, núcleo amigdalino y núcleo septal a través de numerosas vías ascendentes, que se esquematizan en la figura 1 y se describen a continuación:

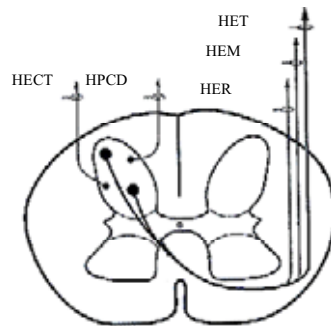


Figura 1 : Representación esquemática de las principales vías que conducen las señales nociceptivas en la médula espinal, en el cuadrante anterolateral encontramos el haz espinotalámico (HET), haz espinomesencefálico (HEM) y el haz espinoreticular (HER). En el cuadrante dorsolateral se representan el haz postsináptico de la columna dorsal (HPCD) y el haz espinocervicotalámico (HECT). Modificado de Prats y San Molina., 2007.

Vías del dolor en el cuadrante antero-lateral

En este cuadrante se sitúan las principales vías que conducen las señales nociceptivas, incluyendo los haces espinotalámico, espinomesencefálico, espinoreticular y espinolímbico. El haz espinotalámico lateral transmite sensaciones de dolor, frío, calor y tacto (Willis y Westlund, 1997). Está formado por axones de neuronas principalmente situados en las láminas I, IV y V de Rexed. Son principalmente contralaterales a sus neuronas de origen, aunque hay una pequeña proporción ipsilateral. Presenta una distribución somatotópica donde las fibras más laterales y posteriores representan la porción inferior del cuerpo, y las más internas y anteriores la extremidad superior y el cuello. También existe una laminación por modalidades sensoriales dentro del haz; las fibras relacionadas con la sensibilidad térmica están situadas dorsalmente, mientras que las

vinculadas con el dolor ocupan una posición ventral (Carpenter y Sutin, 1990). La velocidad de conducción del tracto espinotalámico en humanos se ha calculado en 21 m/s para los impulsos transportados por fibras A δ (Cruccu y cols., 2000) y de 2.2 m/s para los impulsos transportados por fibras C (Qui y cols., 2001). Los impulsos ascienden hasta el tálamo donde efectúan sinapsis tanto en el tálamo lateral como en el medial. Las fibras de los haces espinomesencefálico y espinoreticular están entremezcladas con las del haz espinotalámico aunque en conjunto se sitúan más internamente dentro del cordón anterolateral.

El haz espinomesencefálico se origina en las laminas I, IV y VI y acaba en distintas áreas del mesencéfalo: sustancia gris periacueductal, núcleo cuneiforme, núcleo intercoliculus, capas profundas del colículo superior, núcleo de Darkschewitsch, núcleos pretectales anterior y posterior, núcleo rojo, núcleo de Edinger-Westphal y núcleo intersticial de Cajal, y algunas colaterales pueden llegar hasta el tálamo. Los diferentes componentes de este haz pueden tener distintas funciones, las proyecciones en la sustancia gris periacueductal pueden contribuir al comportamiento aversivo y a activar el sistema descendente de analgesia (Nashold y cols., 1969). Las proyecciones al núcleo cuneiforme pueden tener acceso al sistema reticular activador ascendente (Magoun, 1963) y al centro locomotor (Brooks, 1986). Las proyecciones en las capas profundas del colículo superior pueden jugar un papel en la reacción de orientación (Willis y Westlund 1997) Proyecciones en los núcleos pretectales anteriores pueden servir para limitar la percepción del dolor.

El haz espinoreticular se origina en las láminas VII, VIII, IX y X, y sus proyecciones acaban en el bulbo caudal en los núcleos retroambiguo y

parte dorsal y ventral del núcleo central del bulbo. Las proyecciones más rostrales llegan hasta el núcleo reticular lateral, núcleo gigantocelularis, paragigantocelular dorsal y lateral, núcleos caudales y orales del puente y la región parabraquial. El significado funcional de estas aferencias es señalar cambios homeostáticos a los centros autonómicos del tronco del encéfalo, activar los sistemas endógenos de analgesia y ser un relevo de la información que desencadena respuestas afectivas (Willis y Westlund 1997). Se ha propuesto la existencia de un haz multisináptico que llevaría información nociceptiva al tálamo medial, el llamado haz espinolímbico, como posibles sustratos anatómicos para esta vía tendríamos el anteriormente descrito haz espinoreticular (Willis y Westlund 1997). También se ha descrito un haz espinohipotalámico directo y un haz espinoamigdalario.

Vías del dolor en el cuadrante dorso-lateral

En el cordón dorsal también se han encontrado vías relacionadas con el dolor. Aunque la mayoría de los cordones posteriores contienen fibras presinápticas que transmiten estímulos táctiles, también contienen fibras postsinápticas de las láminas IV y V ipsilaterales que transmiten estímulos nociceptivos viscerales (Willis y cols., 1999; Palecek 2004), es el llamado haz postsináptico de la columna dorsal, que a través de los núcleos de Goll y Bourdach, proyectan al tálamo lateral (núcleos VPL y POm).

El haz espinocervicotalámico se origina en neuronas del asta dorsal de la médula espinal, que en su mayoría responden a estímulos táctiles, sin embargo algunas responden a estímulos nociceptivos. Hacen sinapsis en

el núcleo cervical lateral, desde donde los axones de estas neuronas se decusan y ascienden con el lemnisco medial hasta el tálamo (Truex y cols., 1965; Downie y cols., 1988).

Núcleos talámicos relacionados con la sensibilidad termoalgésica y sus proyecciones

El núcleo VPL presenta una disposición somatotópica, con campos receptivos pequeños y situados contralateralmente, y proyecta en el córtex en el área SI. Se cree que juega un papel en los aspectos sensitivo-discriminativos de la percepción del dolor (Kenshalo y cols., 1980; Willis y Westlund 1997). El núcleo VPI está somatotópicamente organizado, presumiblemente proyecta en el córtex, área SII, que está probablemente involucrada en los procesos de memoria a través de sus conexiones con el sistema límbico (Casey y Morrow 1983). Las neuronas de varios núcleos intralaminares del tálamo medial tienen campos receptivos grandes y bilaterales y podrían tener un papel en los comportamientos motivacionales y afectivos (Willis y Westlund 1997). El núcleo VMpo tiene unas neuronas somatotópicamente organizadas y con campos receptivos pequeños, se cree que proyecta en la ínsula y que participan en las respuestas motivacionales y afectivas y podrían contribuir a la memoria (Craig y cols., 1994).

1.3. PERCEPCIÓN DEL DOLOR. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS Y NEUROIMAGEN FUNCIONAL.

En base a sus características particulares se ha dividido el sistema nociceptivo en lateral y medial (García-Larrea y cols., 2002). El sistema lateral sería un sistema de localización lateral en la médula, procedente de láminas medulares superficiales, y conectado con el tálamo lateral. Sus neuronas, de campo receptor pequeño, se han relacionado con las características sensoriales del dolor: discriminación, localización, intensidad y duración entre otras. El sistema medial parece ser más multisináptico. Sus proyecciones ascendentes provienen de láminas medulares profundas, tienen múltiples contactos troncoencefálicos y terminan en el tálamo medial, estructuras límbicas e hipotálamo. Sus neuronas, de campo receptor grande, han sido relacionadas con el nivel de alerta y los aspectos afectivos y emocionales del dolor (García-Larrea y cols., 2002).

Áreas corticales involucradas en el dolor

Las áreas corticales más involucradas en el dolor son el área somatosensorial primaria (SI) relacionada con los aspectos discriminativos del dolor, el área somatosensorial secundaria (SII) la ínsula anterior y la parte anterior del gyrus cinguli.

En la década de los 90 se han añadido las técnicas de neuroimagen, como la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMf), al estudio del dolor. Por sus características de resolución espacial las técnicas de neuroimagen aportan información

sobre la localización de las estructuras cerebrales involucradas en el dolor. Responden fundamentalmente a la pregunta de “qué” regiones cerebrales se activan con el dolor (Peyron y cols., 2006). La información aportada por la neuroimagen se complementa con la aportada por los estudios neurofisiológicos que responden mejor a la pregunta de “cuando” se activan las regiones cerebrales (Peyron y cols., 2002).

Las regiones cerebrales que se activan al experimentar un dolor fisiológico son SI, SII, la ínsula (Peyron y cols., 2000 y 2002), el cíngulo anterior y posterior, el tálamo, el núcleo caudado, el tronco cerebral, las áreas parietal posterior, prefrontal, motora y premotora, la amígdala y el cerebelo (figura 2).

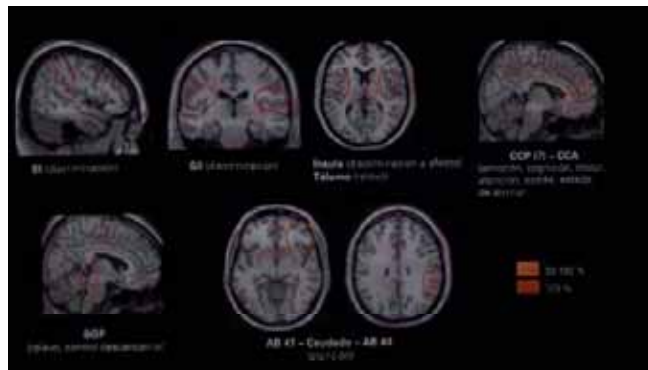


Figura 2 : Representación esquemática de las distintas regiones cerebrales que según técnicas de neuroimagen se activa ante estímulos dolorosos. Modificado de Peyron 2006.

1.4. AFECCIONES NEUROLOGICAS EVALUADAS

El presente trabajo de tesis está basado en el estudio de dos patologías que cursan con alteraciones en la vía del dolor: el síndrome de Wallenberg y lairingomielia. Estas afecciones pueden cursar con dolor aunque lo más común es que cursen con hipostesia a los estímulos dolorosos y térmicos. Cada una de estas afecciones presenta características clínicas y neurofisiológicas de interés, que han permitido diseñar propuestas e hipótesis de trabajo originales. Estas han dado sus frutos en la producción científica que ha sido central en la presente tesis (Veciana y cols., 2005; 2007). En estos artículos se utilizan técnicas y métodos neurofisiológicos convencionales y otros desarrollados previamente en nuestro ámbito para la consecución de la tesis (Valls-Solé y cols., 2000; Cervera y cols., 2002).

Las afecciones son relativamente poco frecuentes en la consulta neurológica y, por ello, la producción científica ha sido posible únicamente después de 4-5 años de haber iniciado el reclutamiento de pacientes y la colección de datos.

Seguidamente se procede a efectuar un breve resumen de las características clínicas de las afecciones mencionadas, especialmente en lo que concierne a los detalles más significativos que han dado lugar a las hipótesis de trabajo de los artículos publicados.

SINDROME DE WALLEMBERG

El síndrome de Wallenberg es habitualmente consecuencia de lesión vascular localizada en la fosita lateral del bulbo que produce una serie de signos clínicos muy definidos. La causa más frecuente es el infarto causado por la oclusión de la arteria vertebral, de la arteria cerebelosa postero-inferior, o una de las arterias laterales del bulbo. A veces los mismos signos clínicos se producen por hemorragias o tumores de la misma región anatómica.

La gravedad del cuadro clínico es muy variable, desde muy oligosintomático, con signos y síntomas relativamente menores, como sensación nauseosa, trastornos del equilibrio y disfagia, hasta una situación incompatible con la vida en lesiones troncoencefálicas extensas. Los signos clínicos residuales son también variables, dependiendo de la extensión de la lesión y de las regiones anatómicas afectadas. Así, la afectación del núcleo y tracto descendente del V par craneal produce en la mitad ipsilateral de la cara alteraciones sensitivas, dolor y parestesias. La ataxia y la lateralización hacia el lado de la lesión se atribuye a una lesión o bien del cuerpo restiforme, o del hemisferio cerebeloso, o de las fibras olivocerebelosas o del tracto espino cerebeloso. La lesión del núcleo vestibular y sus conexiones produce náuseas, vómitos, vértigo, nistagmus, diplopia y oscilopsia. El síndrome de Horner (miosis, ptosis y disminución de la sudoración) ipsilateral está producido por la afectación del tracto descendente simpático. La ronquera, disfagia y alteración del reflejo nauseoso se produce por afectación de fibras de los pares craneales IX y X. La lesión del núcleo y tracto solitario produce pérdida del sentido del gusto. En caso de afectación de los núcleos gracilis y

cuneatus se producen parestesias en el brazo, tronco y pierna ipsilaterales. La alteración de la sensibilidad térmica y dolorosa en el hemicuerpo contralateral a la lesión se produce por afectación del haz espinotalámico lateral (Victor y Ropper 2001).

Desde el punto de vista neurofisiológico se pueden hacer muchas aportaciones a la valoración de las estructuras afectadas funcionalmente por la lesión y se han hecho numerosas publicaciones en ese sentido. Una lesión del tracto y núcleo espinal del trigémino produce alteraciones en el reflejo corneal. El estudio del reflejo del parpadeo muestra en algunos pacientes un retraso o ausencia de las repuestas R2 y R2c al estimular el nervio supraorbitario ipsilateral (Kimura y Lyon 1972; Ongerboer de Visser y Kuypers 1978). Si se profundiza y se estudia el reflejo del parpadeo por estímulo desde las tres ramas del trigémino se observan mayor frecuencia de respuestas anómalas cuando se evoca estimulando desde la rama oftálmica que de la mandibular y la maxilar. Este hallazgo se supone que se explica por la distribución somatotópica del núcleo espinal del trigémino donde las fibras procedentes de la rama oftálmica son las más caudales (Valls-Solé y cols., 1996). Siguiendo con las aportaciones que puede hacer el estudio del reflejo del parpadeo en el síndrome de Wallenberg, Fitzek y cols. (2001) mostraron una correlación positiva entre la presencia de dolor y lesiones bajas del bulbo, que afecten el tracto y núcleo espinal del trigémino. Por lo tanto, las anomalías en el reflejo del parpadeo pueden ser de utilidad en la predicción del dolor post infarto lateral del bulbo cuya incidencia es variable según diversos estudios entre el 9% y el 83%. Según Fitzek y cols. (2001), los pacientes sin dolor tendrían un reflejo del parpadeo normal.

Otro reflejo troncoencefálico, el período de silencio maseterino, es también de utilidad para mostrar la disfunción trigeminal. Este reflejo consta de dos períodos de silencio, supuestamente integrados a nivel protuberancial (Ongerboer de Visser y cols., 1990). Sin embargo, Valls-Solé y cols. (1996) mostraron que el circuito reflejo que sigue el segundo período de silencio alcanza la parte alta del bulbo raquídeo, ya que se demostró su disminución en un porcentaje de pacientes con lesiones de la parte más alta del bulbo raquídeo demostradas radiológicamente.

La lesión del tracto simpático sudomotor a nivel del bulbo, responsable de las alteraciones de la sudoración en estos pacientes, produce alteraciones en la respuesta sudomotora simpática cutánea (RSSC) (Obach y cols., 1998).

La hipoalgesia, que en estos pacientes es consecuencia de la lesión del haz espinotalámico lateral, se refleja proporcionalmente en la alteración de los PELs y la mejoría de la sensibilidad dolorosa también produce una disminución de las alteraciones de los PELs (Hansen y cols., 1996; Kanda y cols., 1996b; Urban y cols., 1999).

SIRINGOMIELIA

Lairingomielia se define como una enfermedad degenerativa, crónica y progresiva de la médula espinal. En sentido estricto deberíamos denominar hidromielia a una dilatación del canal espinal central y que está casi siempre comunicada con el cuarto ventrículo, siringomielia a una cavidad en la médula espinal y siringobulbia a una cavidad en el tronco del encéfalo, estas últimas pueden estar conectadas o no con el canal central. Esta cavidad contiene un fluido similar al líquido cefalorraquídeo o al fluido extracelular.

Probablemente debido a factores genéticos y ambientales la incidencia de la siringomielia varia entre 7/100000 habitantes en Estados Unidos hasta 130/100000 en algunas regiones de Rusia (Bogdanov y Mendelevich 2002).

Mucho se discute acerca de la fisiopatología de la siringomielia. Las teorías más recientes entenderían la siringomielia como una cascada de eventos que empezaría con una alteración del flujo del líquido cefalorraquídeo y/o un anclaje de la médula espinal que alteraría el flujo del fluido extracelular conduciendo a un estado de edema intersticial crónico con acumulación de fluido extracelular (Klekamp 2002).

Se asocian numerosas patologías a la siringomielia, que se enumeran en la tabla 1. (Klekamp 2002). Debe mencionarse que, según distintas fuentes, entre el 51% o el 90% de pacientes con siringomielia presentan una malformación de Chiari asociada. Por otra parte, aproximadamente el

50% de malformaciones Chiari se asocian con siringomielia (Víctor y Ropper 2001; Moriwaka y cols., 1995).

Tabla 1: Patologías asociadas a la siringomielia

-Siringomielia asociada a enfermedades de la unión craneocervical:
Malformaciones:
Malformación de Arnold Chiari
Impresión basilar
Enfermedades asociadas con disminución del volumen de la fosa posterior
Malformaciones rombencefálicas
Aracnoidopatías:
Postmeningíticas
Postquirúrgicas
Postramáticas
Posthemorrágicas
Tumores de la fosa posterior
Tumores supratentoriales
-Siringomielia asociada a enfermedades del canal espinal:
Malformaciones:
Espina bífida
Síndrome de la médula anclada
Diastematomelia
Tumores:
Intramedulares
Extramedulares
Extradurales
Aracnoidopatías:
Postramáticas
Postmeningíticas
Postquirúrgicas
Posthemorrágicas
Enfermedades degenerativas de la columna:
Enfermedades de los discos
Escoliosis
Cifosis
Estenosis de canal

Modificado de Klekamp 2002.

La presentación clínica depende de la localización y las características de la cavidad, en un interesante estudio de Milhorat y cols. (1995) se observa que las cavidades centrales y simétricamente engrandecidas son las más asintomáticas mientras que las cavidades centrales con extensión paracentral (y todavía en mayor grado si son excéntricas) son las más sintomáticas. Lógicamente, las regiones anatómicas afectadas son las que determinan la clínica, así la afectación de las comisuras determina una alteración termoalgésica suspendida muy característica que puede ser unilateral o bilateral con preservación al inicio de las otras sensibilidades

y presencia de dolor. También suelen ser muy prominentes los signos motores por afectación del asta anterior, produciendo debilidad, atrofia y disminución de los reflejos miotáticos. La afectación de las vías largas suele ser menos frecuente, cuando se produce los signos pueden ser debilidad espástica, hiperreflexia y respuesta cutáneo plantar extensora y alteración de las sensibilidades vibratoria y posicional acompañadas de ataxia. En algunas ocasiones se pueden observar alteraciones esfinterianas (Milhorat y cols., 1995; Levine, 2004). La afectación del asta intermedio lateral en los niveles entre C8-D2 puede producir síndrome de Horner ipsilateral (Víctor y Ropper 2001). También se han observado alteraciones de la sudoración (Masur y cols., 1996; Sudo y cols., 1999; Saito y cols., 2000), probablemente por disfunción de las neuronas simpáticas pregangliónicas o de las interneuronas locales inhibitorias. Sudo y cols. (1999) han observado en un grupo de 30 pacientes coniringomielia presencia de normohidrosis en el 40%, hiperhidrosis segmentaria en el 33%, e hipohidrosis segmentaria en el 27%, concluyendo que la hiperhidrosis podría reflejar un estado de irritación de las neuronas simpáticas pregangliónicas. Según Sudo y cols. (1999), la hipohidrosis representaría lesión y, por lo tanto, se encontraría en los pacientes más clínicamente afectados, mientras que la hiperhidrosis y la normohidrosis se correlacionarían con una menor severidad de la afectación clínica. La siringobulbia puede producir alteraciones a nivel del tronco del encéfalo dependiendo de la región anatómica afectada, nistagmus, disartria, disfagia, alteraciones sensitivas a nivel trigeminal y atrofia muscular de los músculos inervados por pares craneales en especial en XI y el XII (Milhorat y cols., 1995). Cabe destacar la afectación por la siringobulbia de la formación intermedio reticular

bulbar se ha correlacionado con la presencia de alteraciones cardiovasculares autonómicas y apneas del sueño (Heidel y cols., 2002).

El inicio de la clínica suele ser insidioso, aunque hasta el 11% de los casos en algunas series (Bogdanov y Mendelevich 2002) puede ser agudo de forma espontánea o precedido por esfuerzos físicos, tos, estornudos o maniobras Valsalva entre otros.

1.5. EXPLORACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO

La aproximación al estudio de un paciente con dolor neuropático empieza por una correcta anamnesis, que debería incluir escalas de valoración visual analógicas (EVA) de la intensidad y cualidad del dolor, y exploración física del paciente incluyendo el examen clínico neurológico convencional. Los estudios de electromiografía, conducción nerviosa, respuestas reflejas y potenciales evocados ayudan a localizar la lesión a nivel del sistema nervioso central o periférico. Otros métodos más específicos para la valoración de las vías nociceptivas incluyen: tests sensoriales cuantitativos, y entre ellos los que se basan en estímulos termoalgésicos; reflejos nociceptivos de retirada como la respuesta RIII o las respuestas faciales al dolor, potenciales evocados por estímulos de dolor radiante (láser) o de contacto (CHEPs: contact heat evoked potentials), microneurografía, neuroimagen funcional y biopsia de piel o de nervio (Cruccu y cols., 2004).

Recientemente, la Federación Europea de Sociedades de Neurología (EFNS) ha generado la guía clínica para el estudio del dolor (Cruccu y cols 2004) donde se efectúan una serie de recomendaciones sobre las técnicas neurofisiológicas a emplear para contribuir al diagnóstico. Por otro lado, Lefaucheur y Creange (2004) han publicado la correlación entre los estudios clínicos y la valoración psicofísica y neurofisiológica de las neuropatías periféricas, estableciendo unas recomendaciones de las pruebas neurofisiológicas más adecuadas para la evaluación funcional de fibras de pequeño diámetro.

1.5.1. ELECTRODIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO CONVENCIONAL

La neurofisiología convencional basada en su mayoría en la estimulación eléctrica no estudia específicamente las fibras amielínicas o poco mielinizadas que son las responsables de la percepción dolorosa.

Los estímulos eléctricos de baja intensidad despolarizan las fibras más mielinizadas y al ir aumentando la intensidad pasan a despolarizar fibras cada vez más finas. No obstante la respuesta de las fibras delgadas siempre estará enmascarada por la de las fibras más mielinizadas.

A pesar de que las fibras mielinizadas gruesas no son las responsables de transportar los impulsos del dolor, el estudio neurofisiológico de dichas fibras proporciona datos cuantitativos de gran ayuda para el diagnóstico sindrómico o para la interpretación de los mecanismos fisiopatológicos del dolor (Valls-Solé y cols., 2006). Como ejemplo se pueden citar dolores neuropáticos tan frecuentes como el de las polineuropatías que en una gran mayoría se diagnostican con neurografía convencional, o las radiculopatías en las que la electromiografía de aguja, la onda F y el reflejo H contribuyen al diagnóstico.

1.5.2 EXPLORACION SELECTIVA DE LA VIA DE LA TEMPERATURA Y EL DOLOR

1.5.2.1 ESTIMULO TERMICO RADIANTE (LÁSER)

El estimulador láser genera un pulso de calor radiante, sin contacto con la piel, capaz de producir un calentamiento rápido de las capas más superficiales a unos 300-500°C/s (Bromm, 1984; Bromm y Treede, 1991). Este incremento rápido de temperatura produce la estimulación de los nociceptores y/o receptores térmicos cutáneos. La cantidad de energía necesaria para evocar dolor se mide como energía por unidad de área, según la fórmula: $potencia (W) \times duración (ms) / área (mm^2)$, y es de alrededor de 10-14mJ/mm² utilizando el estimulador láser de CO₂ (Treede 2003). La intensidad habitual para evocar los PELs suele ser entre 1.5 y 2 veces el umbral de percepción en sujetos sanos.

El tiempo de activación del nociceptor corresponde con el tiempo del pico de temperatura del receptor, el cual depende de la duración del pulso de calor y de la profundidad intracutánea a la que están los receptores que se estimulan (figura 3).

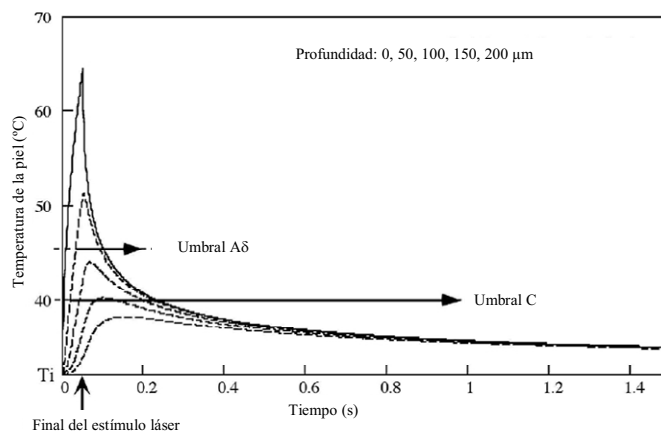


Figura 3: Simulación de la temperatura de la piel a diferentes profundidades: 0, 50, 100, 150, 200 μm (trazos de superior a inferior. Modificado de Plaghki y Mouraux 2003).

Existen distintos estimuladores láser según sus características (tabla 2). Los más utilizados y de los que se poseen más datos sobre su fisiología básica son los de CO_2 que producen un rayo láser de una longitud de onda de 10.6 μm . Para activar los nociceptores, localizados a cierta profundidad en la piel, la energía debe conducirse a través de los tejidos, utilizando un tiempo impreciso de entre 20 y 40 ms (Bromm y Treede, 1991). Entre las ventajas del rayo láser de CO_2 cabe destacar que se refleja muy poca energía en la superficie de la piel y entre sus desventajas que puede producir quemaduras superficiales.

Algunos investigadores utilizan el estimulador de rayo láser de argón, (Arendt-Nielsen, 1990; Arendt-Nielsen y Chen 2003), que posee ciertas diferencias con respecto al de CO_2 . Se caracteriza por tener una longitud de onda 0.488-0.515 μm . La energía del estímulo se absorbe en parte por

la melanina, por lo que la pigmentación de la piel influye mucho en la energía que recibe el sujeto. Parte del rayo láser se refleja en la superficie de la piel, y parte de la radiación penetra más allá de los nociceptores en las estructuras subdérmicas y pone en peligro los vasos sanguíneos por la absorción de la hemoglobina, pudiendo causar coagulación en el plexo vascular superficial. Entre sus ventajas cabe destacar que se transmite vía fibra de cuarzo, lo que lo hace flexible y facilita su aplicación.

Tabla 2: Principales características de los estimuladores láser más utilizados.

Láser	Longitud de onda (µm)	Color	Reflectancia (%)	Absorbancia (%)
CO ₂	10.6	Invisible	<1	99.7
Thulium:YAG	2.01	Invisible	<10	Alta
Neodymium: YAP	1.34	Invisible	<10	Alta
Neodymium: YAG	1.06	Invisible	<10	Alta
Argon	0.488-0.515	Azul-amarillo	>40	Baja
He-Ne	0.6	Rojo	>60-70	Muy baja

YAG: yttrium aluminium garnet; YAP: yttrium aluminium perovskite.

Recientemente se han introducido los YAG (Yttrium aluminium garnet) láser, con longitudes de onda de 1.06 µm (neodymium-YAG) y de 2.03 µm (thulium-YAG) y los Nd:YAP (Neodymium-doped yttrium aluminium perovskite) con una longitud de onda de 1.34 µm, que pueden penetrar más profundamente en la piel, llegando hasta 360 µm. Por ello producen menos quemaduras en la piel que el láser CO₂. Los láser YAG activan los nociceptores directamente con tiempos de estímulo muy

cortos, de alrededor de 1ms (Spiegel y cols., 2000; Arendt-Nielsen y Chen, 2003; Leandri y cols., 2006).

El margen entre la energía necesaria para lesionar la piel y la que efectivamente produce impulsos en las fibras nociceptivas es muy estrecho. Por ello se pueden producir lesiones eritematosas en el lugar de la estimulación, quemaduras superficiales de primer grado, que pueden hiperpigmentarse y que desaparecen en pocos días. Aunque las intensidades habitualmente utilizadas no producen quemadura, se ha propuesto que la energía utilizada para exploración de pacientes no debería superar 0.35 W/mm^2 (Beydoun y cols., 1993).

El área de la estimulación debe ser cambiada entre estímulos para evitar la sensibilización y fatiga de los receptores.

Registro de potenciales evocados por rayo láser (PELs)

El estimulador láser de CO_2 es el más profundamente estudiado, el más ampliamente usado y el que se ha utilizado para los estudios presentados en esta tesis doctoral. Se sabe que un estímulo de láser de CO_2 produce el calentamiento de las capas más superficiales de la piel y es capaz de estimular los nociceptores mecano-térmicos inervados por fibras $A\delta$ (unidades AMH tipo II), los nociceptores mecano-térmicos inervados por fibras C (unidades CMH) y los receptores térmicos inervados por fibras C (unidades C warmth). La sensación inducida por el rayo láser es característicamente una doble sensación de dolor: un primer dolor, para el cual si se pide al sujeto que reaccione al sentir el estímulo, tarda unos 400 ms, y que corresponde a la activación de las fibras $A\delta$ (unidades

AMH tipo II) y que se describe como una sensación de pinchazo bien localizada, y un segundo dolor con un tiempo de reacción de unos 1400 ms que corresponde a la activación de las fibras C y que se describe como una sensación más difusa de quemor.

En consecuencia podemos distinguir 2 tipos de PELs: un componente tardío, conocido en la literatura como *late component*, y relacionado con la activación de las fibras A δ , y un componente ultra tardío, conocido como *ultralate component*, relacionado con la activación de las fibras C (Bromm y Treede, 1991).

Las condiciones de estímulo y registro de los potenciales evocados láser habitualmente utilizadas se resumen en la tabla 3.

Potenciales Evocados por Activación de Fibras A-Delta

La respuesta más estudiada ha sido la correspondiente a una sensación de pinchazo (pinprick) conocida en la literatura como primer dolor, producida por despolarización de los receptores AMH-II, que con el láser de CO₂ precisan de unos 40 ms para activarse. Los impulsos son vehiculados por fibras A δ , con una velocidad de conducción estimada entre 9-15 m/s. Estos axones tienen su primera neurona en el ganglio raquídeo posterior y su primer relevo a nivel del asta posterior de la médula. Ascenden por el haz espinotalámico contralateral hasta el tálamo, donde la tercera neurona de la vía proyecta de manera paralela a las áreas cerebrales SI y SII.

El primer potencial que se puede recoger es una negatividad a unos 170 ms, llamado N1, que es de amplitud máxima en la derivación temporal contralateral referida a Fz. Es una respuesta de baja amplitud, cosa que dificulta su uso en la práctica clínica habitual. Mediante análisis de dipolos, registros subdurales y registros intracerebrales se ha confirmado que su generador es el área SII en el opérculo frontoparietal (Iannetti y cols., 2005; Vogel y cols., 2003).

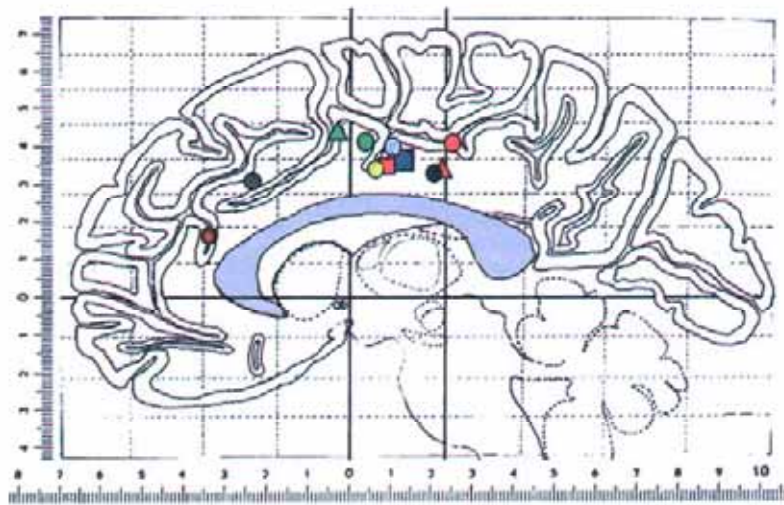


Figura 4 : Generadores de los potenciales evocados láser a nivel del cortex cingulado anterior, obtenidos de 11 estudios y proyectados en el espacio de Talairach para comparación interestudio, cada icono corresponde a un estudio. (Modificado de García-Llarea y cols., 2003).

El componente más evidente, denominado N2/P2 está compuesto por una negatividad seguida de positividad, de amplitud máxima en vértex (Cz) con referencia a orejas ligadas. El componente N2 inducido por estimulación en dorso de la mano se encuentra a latencia media de 240 ms y el componente P2 a latencia media de 380 ms (Bromm y Treede 1991; Treede 2003). El generador cortical de esta respuesta, mediante análisis de dipolos y registros subdurales, se ha sugerido que está a nivel

del gyrus cinguli anterior (García-Larrea y cols., 2003) Figura 4. El componente P2 es modificable por la atención, por lo que es muy importante mantener la atención constante durante todo el registro (García-Larrea y cols., 1997; Lorenz y García Larrea, 2003). No se puede considerar los PEL late como una P300 aunque por su latencia lo podrían parecer, este efecto se produce por la diferencia de velocidades de conducción, mucho más lentas en los PELs que en las P300 evocadas por estímulos de otra modalidad. La onda P300 por estímulo láser se ha encontrado a unos 600 ms (Kanda y cols., 1996a; Siedenberg y Treede, 1996).

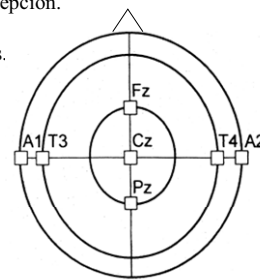
Tabla 3 Condiciones de registro de los potenciales evocados láser

Estímulo:

- Estímulo láser a una intensidad alrededor de 1.5 el umbral de percepción.
- Intervalos entre estímulos irregulares entre 8-10segundos.
- Número de estímulos mínimo: 10 libres de artefacto promediados.

Registro:

- filtros bajas entre 0.1 y 0.2Hz
- filtros altas entre 50 y 100Hz
- Tiempo de registro: LEP late 1 segundo
LEP ultralate 2 segundos
- Aconsejable una línea de retraso de unos 100 ms
- Montaje Mínimo: Cz- A1+A2
Complementarios: Fz- A1+A2
Pz- A1+A2
Tc- Fz para registrar la respuesta N1



Aconsejable orbicular de los ojos para detectar los artefactos de parpadeo.

Tc= temporal contralateral, puede ser T3 o T4.

A1+A2= orejas ligadas, también se puede utilizar de referencia la punta de la nariz.

La tabla 3 resume las condiciones de estímulo y registro y la figura 5 muestra un ejemplo de PEL en un sujeto normal desde trigémino, dorso de la mano y dorso del pie.

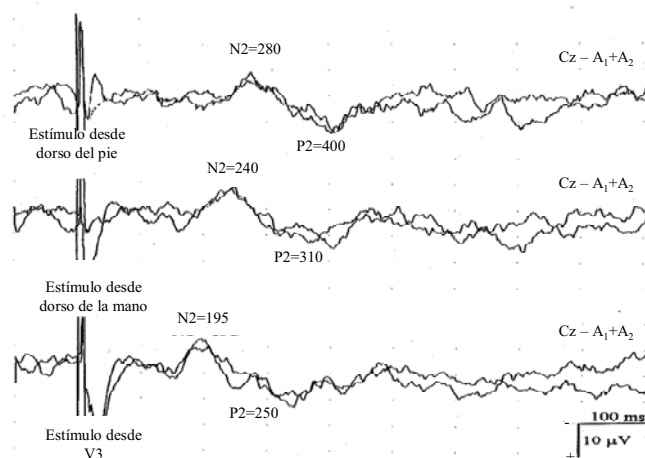


Figura 5 : Potenciales evocados láser en un sujeto sano desde dorso de la mano, dorso del pie y territorio de la tercera rama trigemino (V3).

Potenciales evocados por activación de fibras C

Cuando se estimulan los dos tipos de fibras, las $A\delta$ y las C, a nivel cortical solo se registra el PEL correspondiente a las fibras $A\delta$. Al igual que ocurre con los estudios de conducción nerviosa convencionales, aunque el estímulo haya activado las fibras C no es posible registrar el potencial correspondiente a dichas fibras al estar enmascarado por la presencia del potencial derivado de la activación de $A\delta$. La causa de este fenómeno no está del todo aclarada. Lo que sí parece evidente es que no se produce por estar la vía en periodo refractario, ya que el periodo refractario del estímulo de fibras $A\delta$ se sitúa entre unos 250-300 ms (Moureaux y cols., 2004; Truini y cols., 2004) tiempo que es menor que

la diferencia que hay entre la latencia de los potenciales derivados de uno y otro tipo de fibras. Este fenómeno podría ser explicado si se considera que los potenciales evocados son indicadores de cambios de energía, y que responden específicamente al momento en que se inicia dicho cambio de energía (García-Larrea 2004). El potencial ultralate se ha conseguido registrar en cuatro situaciones: 1. En caso de enfermedad que afecte predominantemente las fibras mielinizadas, como por ejemplo en pacientes con polineuropatía sensitivo motora hereditaria tipo I (Broom y Treede, 1991). 2. Produciendo un bloqueo selectivo de las fibras A δ mediante compresión del nervio (Bromm y cols., 1983; Bromm y Treede 1991). 3. Limitando la temperatura del estímulo a un nivel suficiente para activar fibras C pero no para activar A δ (entre 40° y 44°C). 4. Utilizando un área de estimulación suficientemente pequeña como para impedir que se activen fibras A δ . Esto se consigue teóricamente con una probabilidad del 90% al utilizar un área de 0.21mm² (Bragard y cols., 1996), dado que las terminaciones de fibras C son mucho más densas (entre 2 y 8 por mm²) que las de fibras A δ (menos de 1 por mm²) se puede calcular el área de estimulación con láser con la que la probabilidad de no estimular fibras A δ es del 90%. Así pues, cuando áreas grandes de la piel son estimuladas con láser se obtienen PEL derivados de la activación de fibras A δ y, por el contrario, cuando se estimulan áreas muy pequeñas se obtienen PELs con latencias compatibles con la activación de fibras C (entre 750 y 1200 ms) Figura 6.

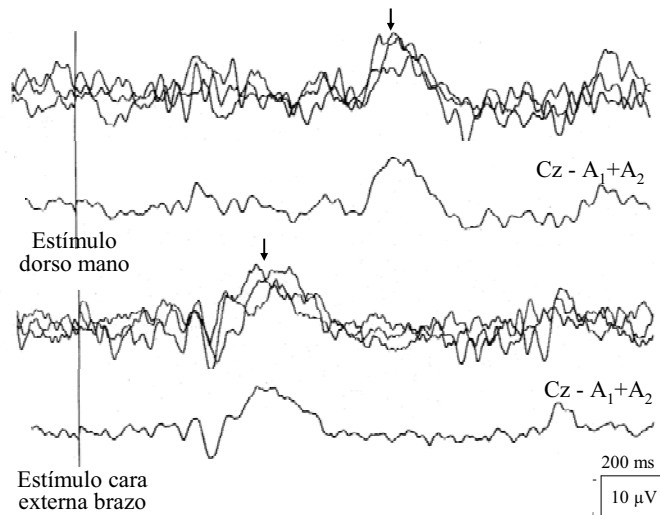


Figura 6 : Potenciales evocados por activación de fibras C utilizando un estimulación láser de baja intensidad en dorso de la mano (trazos superiores) y cara externa del brazo (trazos inferiores). La distancia entre los 2 puntos de estimulación es de 50cm, la diferencia de latencia entre los potenciales láser obtenidos por estimulación en dichos puntos es de 450ms. Aplicando la fórmula $v = s/t$, la velocidad de conducción es de 1.1m/s, compatible con la estimulación de fibras C.

Otras respuestas obtenidas por estimulación laser

También se han estudiado respuestas reflejas producidas por el estímulo láser en la región trigeminal (Romaniello y cols., 2002a; 2002b, 2003b). Un estímulo láser, de intensidad 4 veces el umbral de percepción, aplicado en el territorio de cualquiera de las 3 ramas del nervio trigémino es capaz de evocar en la mayoría de sujetos sanos una respuesta que se puede registrar en músculo orbicular de los párpados (“láser blink-reflex”), a una latencia de unos 70 ms. Esta respuesta se considera un reflejo nociceptivo polisináptico mediado por fibras A δ que comparte algunas de las interneuronas del circuito de la respuesta R2 del reflejo del

parpadeo inducido por estímulo supraorbitario. A diferencia del reflejo del parpadeo evocado por estímulo eléctrico, la respuesta inducida por estímulo láser se suprime por el bloqueo anestésico de los aferentes periféricos y por opiáceos (Romaniello y cols., 2002a). Por lo tanto, se considera un reflejo nociceptivo y no una parte de la reacción de sobresalto ya que no se encuentra abolido por el anuncio del estímulo, ni se habitúa con estimulaciones repetitivas y los estímulos inesperados no evocan una respuesta de mayor amplitud (Romaniello y cols., 2002a).

Otra de las repuestas reflejas trigeminales obtenidas por estímulo láser es el periodo de silencio del músculo masetero. Un estímulo láser de una intensidad 5 veces superior al umbral de percepción en la región perioral produce un periodo de silencio único, con una latencia de unos 50-80 ms (“láser silent period”), en la contracción de los músculos que cierran la mandíbula (Ellrich y cols., 1997; Cruccu y Romaniello 1998; Romaniello y cols., 2003a). El período de silencio maseterino inducido por rayo láser está mediado por un circuito multisináptico de interneuronas que son compartidas con el segundo periodo de silencio maseterino por estímulo eléctrico del mentón (SP2) y que se localiza en la unión bulbo-protuberancial (Cruccu y Romaniello 1998). En presencia de dolor en la región, ya sea experimental (Romaniello y cols., 2002b) o en pacientes con disfunción temporo-mandibular (Romaniello y cols., 2003a) se suprime dicho reflejo.

Aplicaciones clínicas

Gracias a la comercialización de estimuladores láser cada vez más asequibles, su utilidad en la exploración clínica del dolor está

extendiéndose rápidamente. Lógicamente su principal utilidad es objetivar alteraciones de la sensibilidad algésica a lo largo de toda la vía (figura 7), desde las unidades aferentes hasta corteza cerebral, habiéndose utilizado en el estudio de neuropatías periféricas, radiculopatías, lesiones medulares, neuralgia trigeminal, lesiones del tronco del encéfalo y lesiones talámicas. También se ha aplicado al estudio de pacientes con dolor crónico.

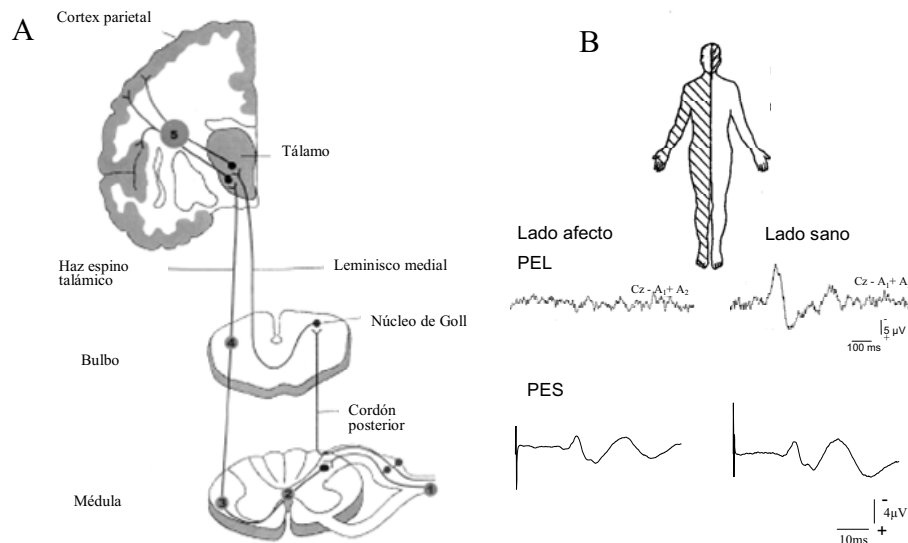


Figura 7 : A esquema del sistema somatosensorial resaltándose algunas localizaciones de lesiones donde son útiles los PELs para valoración del paciente: 1: Neuropatías de fibra pequeña. 2: Fibras que cruzan en la comisura anterior. 3: Haz espino talámico en el cuadrante anterolateral de la médula. 4: Haz espino talámico a nivel del bulbo. 5: Lesiones a nivel tálamo-cortica. Modificado de Treede 2003. B: Ejemplo de un paciente con síndrome de Wallenberg (4) con PELs alterados desde el lado del déficit sensitivo y PES normales.

La prueba de elección para documentar lesiones estructurales sigue siendo la resonancia magnética. No obstante los potenciales evocados constituyen un test funcional muy importante gracias a su gran resolución temporal, que permite además documentar alteraciones a nivel de sistema nervioso periférico y a nivel de tractos dentro del sistema nervioso central (Treede y cols.,2003).

Las polineuropatías periféricas representan un grupo muy heterogéneo de patologías, cuando se afectan fibras finas clínicamente se produce un déficit selectivo de la sensibilidad termoalgésica y del sistema nervioso autónomo, en estos casos en que el estudio con neurografía convencional aporta pocos datos las alteraciones en latencia y amplitud de los PELs correlacionan con la pérdida de fibras finas en la biopsia de sural y con el grado de hipoalgesia (Kakigi y cols., 1991a). Así pues la detección de anomalías en los PELs indica con gran probabilidad una alteración funcional de las fibras A δ y C.

En pacientes con neuralgia postherpética los PELs son anormales tras la estimulación de los dermatomas afectados, demostrando una severa afectación de las neuronas nociceptivas A δ . Sin embargo estas alteraciones no se correlacionan con la severidad o cualidad del dolor. Truini y cols. (2003) sugieren por tanto que el dolor de la neuralgia postherpética no está relacionado con la disfunción de los aferentes A δ . En pacientes con radiculopatía se han demostrado alteraciones en los PELs desde el dermatoma afecto comparado con el contralateral en el 65% de los pacientes, esto traduciría una afectación de la raíz dorsal (Quante y cols., 2006; Lorenz y cols., 1996b).

A nivel de la médula espinal la exacta localización de las lesiones y su extensión determina cuadros clínicos muy diversos, donde en muchas ocasiones hay una disociación en el déficit sensorial correspondiente a distintos tipos de sensibilidades. Es en estos casos en los que la determinación de los PELs puede ser de mayor utilidad. En pacientes con siringomielia los PELs pueden documentar la localización clínica del

déficit algésico que suele ser lateralizado, contrastando con la imagen de la resonancia, que a menudo es simétrica. También pueden descubrir alteraciones subclínicas y documentar mejorías después del tratamiento quirúrgico de la cavidad siringomiélica (Kakigi y cols., 1991b; Treede y cols., 1991). También podría ser útil como dato objetivo en el seguimiento de pacientes en ensayos clínicos que evalúan enfermos con afectación de las fibras A δ . En pacientes con esclerosis múltiple se ha visto que los PELs, especialmente desde los pies, estaban alterados en muchos casos, ayudando tanto a descubrir lesiones clínicamente silentes como documentando déficits sensitivos (Kakigi y cols., 1992a) que son a menudo más evidentes en el registro de los PELs que en el de los potenciales evocados somatosensoriales (PESs) (Spiegel y cols., 2003). También se han documentado alteraciones en los PELs en paciente con mielopatía asociada al HTLV-1 (Kakigi y cols., 1992b) y mielopatías inflamatorias (Broom y cols., 1991).

Al igual que en la médula espinal, las lesiones a nivel del tronco del encéfalo determinan síndromes clínicos muy diversos donde en algunas ocasiones hay una disociación en el grado de déficit entre los distintos tipos de sensibilidades. Concretamente se han hecho numerosos estudios en pacientes con síndrome de Wallenberg, donde la lesión del haz espinotalámico lateral se correlaciona con una alteración en los PELs (Kanda y cols., 1996a, Hansen y cols., 1996; Urban y cols., 1999).

En la neuralgia idiopática del trigémino los PEL desde la región trigeminal se encuentran alterados en alrededor del 50% de los pacientes, siendo más sensible que los reflejos trigeminales más convencionales que en estos pacientes son normales (Cruccu y cols., 2001), Y sugiriendo que

la disfunción de las fibras A δ juega un importante papel en esta patología.

En las neuralgias trigeminales sintomáticas secundarias a neuralgia postherpética, tumores de fosa posterior o esclerosis múltiple, los PELs se encuentran alterados (Cruccu y cols., 2001; Truini y cols., 2003). En pacientes con disfunción de la articulación temporo-mandibular se ha visto que los PELs desde la región trigeminal presentan una disminución de la media de su amplitud respecto a sujetos sanos (Romaniello y cols., 2003a).

Las lesiones a nivel talámico suelen producir déficits sensitivos poco selectivos, no obstante en aquellos casos en que hay un déficit sensitivo doloroso los PELs correlacionan con los déficits algésicos (Montes y cols., 2005).

La mayoría de lesiones a nivel cortical no producen cambios importantes en la sensibilidad dolorosa. En lesiones del opérculo frontoparietal se ha encontrado una reducción de la sensibilidad dolorosa y la amplitud de los PELs (Greenspan y cols., 1999; Wu y cols., 1999)

En el ámbito de las alteraciones psiquiátricas se han observado alteraciones en los PELs en paciente demenciados (Yamamoto y cols., 1996). En algún paciente con trastorno conversivo y déficit sensitivo los PELs han sido normales (Lorenz y cols., 1998).

En pacientes con fibromialgia se ha descrito un aumento de amplitud de los PELs y una reducción de los umbrales del dolor que podría traducir

hiperalgesia debida a una sensibilización periférica o central, o a un déficit de los mecanismos inhibidores descendentes o un aumento de la modulación atencional (Gibson y cols., 1994; Lorenz y cols., 1996a)

En pacientes con migraña se ha visto que hay una disminución de la habituación de los PELs trigeminales entre ataques (Valeriani y cols., 2003), mientras que durante el ataque hay una disminución del umbral (De Tomaso y cols., 2002). Todo esto podría ser debido a una disminución de los controles inhibidores centrales sobre los circuitos trigeminales.

Otro grupo de pacientes en los que los PELs son interesantes son los que padecen dolor crónico, en ellos, la presencia de unos PELs de amplitud reducida documentan una deaferentización sensitiva y apoyan el diagnóstico de dolor neuropático, mientras que el hallazgo de unos PELs normales o aumentados en el territorio doloroso sugieren integridad de las vías del dolor y no apoyan la etiología neuropática (García-Larrea y cols., 2002b).

Dentro de los pacientes con dolor neuropático se ha visto que la preservación parcial de los PELs aumenta la posibilidad de que ese grupo de pacientes desarrollen alodinia y/o hiperalgesia (García-Larrea y cols., 2002b), con alteraciones en la localización del estímulo láser y aumento de la reacción desagradable y afectiva al estímulo que se puede explicar por una sobre activación del sistema medial del dolor. Por la localización de las lesiones de algunos pacientes se sugiere (Rousseaux y cols., 1999; Wu y cols., 1999) que los PELs reflejan la actividad del sistema lateral del dolor del que forma parte por el haz espinalámico lateral y que

valora las dimensiones sensitiva y cognitivas del dolor, mientras que no refleja adecuadamente las dimensiones afectiva y emocional, que son vehiculadas por el sistema medial del dolor.

En los pacientes que presentan exclusivamente dolor espontáneo los PELs están más disminuidos que en aquellos que presentan dolor provocado (García-Larrea y cols., 2002b).

En las guías para la valoración del dolor neuropático de la EFNS (European Federation of Neurological Societies) se considera que los PELs son el método neurofisiológico de valoración de las vías nociceptivas más fácil y fiable, aunque su utilidad en la práctica clínica, según estos expertos, está limitada por la relativamente escasa disponibilidad de la técnica en centros de neurofisiología (Cruccu y cols., 2004). Hay que reseñar que en la actualidad esta disponibilidad está en aumento por la aparición en el mercado de estimuladores láser cada vez más asequibles. La utilidad diagnóstica de los late PELs, que valoran las fibras A δ , en los dolores neuropáticos de origen central y periférico alcanza un grado B de recomendación. Según la opinión de Treede y cols. (2003) también pueden ser utilizados como medida objetiva en el seguimiento de la evolución de las alteraciones algésicas, y además pueden permitirnos diferenciar entre alteraciones de la percepción psicógenas y neurógenas.

1.5.2.2 ESTÍMULO TÉRMICO POR CONTACTO

Los test sensoriales cuantitativos (QST) se basan en la aplicación de un estímulo controlado, que puede ser vibratorio, táctil, propioceptivo, térmico o doloroso (Chong y Cros, 2004). El sujeto examinado expresa mediante algún sistema de comunicación (verbalmente, apretando un botón o moviendo una palanca) si ha experimentado o no la sensación esperada.

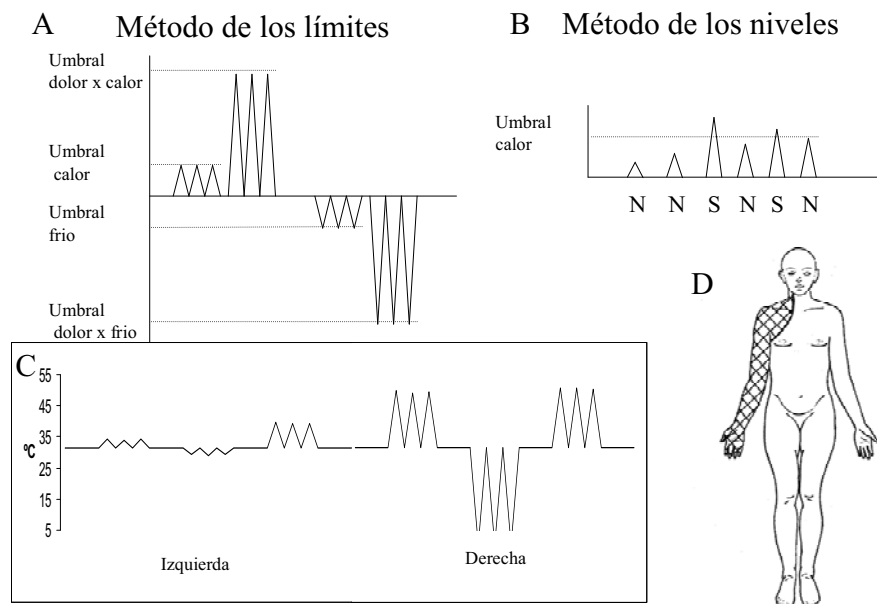


Figura 10 : Test sensoriales cuantitativos: representación esquemática de A: método de los límites y B: método de los niveles. C: ejemplo del termotest aplicando el método de los límites en D: el paciente 1 del trabajo 4 de esta tesis afecto de siringomielia, la zona cuadrículada corresponde al déficit termoalgésico.

En líneas generales, el paciente puede reaccionar a la sensación del estímulo, o esperar a su finalización para comunicar el resultado. El

primer método se conoce como método de los límites y consiste en que el sujeto efectúe una acción al sentir el estímulo. Esto conlleva que el tiempo de reacción del sujeto a la percepción del estímulo se incluye en la detección del umbral de percepción. El segundo método se conoce como método de los niveles y consiste en que el sujeto conteste si ha percibido o no un estímulo pulsado. En el caso que no lo hubiera percibido se aumenta la intensidad y, en el caso de que lo hubiera percibido se reduce hasta encontrar el umbral de la sensación que, en este caso, no incluye el tiempo de reacción (Figura 7A, B) . Sin embargo, a pesar de aportar una determinación más ajustada, el método de los niveles es más laborioso y tiene menor aplicabilidad clínica. Ninguno de los dos métodos está exento de posibles errores. En el método de los límites el error de determinación del umbral será mayor cuanto más empinada sea la pendiente de cambio de la intensidad del estímulo. En el método de los niveles el error de determinación del umbral será mayor cuanto mayor sea la amplitud de la mínima diferencia de intensidad entre dos estímulos. Obviamente, a menor diferencia mayor tiempo de análisis.

El test psicofísico más utilizado para el estudio de fibras de pequeño tamaño es el estímulo térmico, que nos proporciona una estimación del funcionamiento de las fibras finas que vehiculan la sensibilidad termoalgésica (Yarnitsky 1996). Este estudio es útil para la valoración de numerosas situaciones clínicas, como es el caso en el diagnóstico y seguimiento de las neuropatías de fibra fina que no pueden ser valoradas por métodos más convencionales (Navarro y Kennedy 1991; Hansson y cols., 1991; Asbury y cols., 1992) y en los pacientes con sospecha de polineuropatía (Lindblom y Tegner 1985; Yosipovitch y cols., 1995). En pacientes neoplásicos se ha usado tanto para valorar síndromes

paraneoplásicos como polineuropatías secundarias a quimioterapia. También se ha mostrado útil en la valoración de patología del SNC como puede ser la esclerosis múltiple, el dolor post ictus y la siringomielia (Figura 7C, D). Los QST han mostrado alteraciones de los umbrales sensitivos en pacientes con dolor (Yarnitsky 1996).

La aplicación de una superficie caliente encima de la piel se ha utilizado para examen psicofísico gracias al diseño de los sistemas Peltier (Fruhstorfer y cols., 1976). El estudio cuantitativo de la sensibilidad térmica mediante tests psicofísicos ha hecho posible el avance científico en el estudio de las fibras de pequeño tamaño (Verdugo y Ochoa 1992). No obstante, los sistemas de Peltier acumulan temperatura de manera relativamente lenta, lo cual impide una suficiente sincronización en la activación de las fibras nerviosas como para producir un potencial evocado cerebral.

Más recientemente se han comercializado estimuladores de contacto capaces de producir incrementos de temperatura de unos 70°C/s , lo que permite una sincronización suficiente para generar potenciales evocados cerebrales (CHEPs: '*contact heat evoked potentials*') como los que se muestran en la figura 8. Quizá el mayor inconveniente del CHEPs es la necesidad de que el termodo esté en contacto con la piel, lo que hace que no sea un estímulo puro y, además, pueda causar variaciones importantes de la calidad del estímulo a causa de diferente presión sobre la piel. Aunque el incremento de temperatura en la superficie de la piel es más lento que el que produce el estímulo láser y los potenciales evocados resultantes pueden estar peor definidos, el estímulo térmico de contacto es más natural y más controlable, y activa una mayor superficie de piel

que el rayo láser. Actualmente se esta trabajando en estimuladores que producirían un descenso de temperatura lo suficientemente rápido como para poder generar potenciales evocados por frío (Arendt-Nielsen y Chen, 2003).

CHEPS: Contact Heat Evoked Potentials

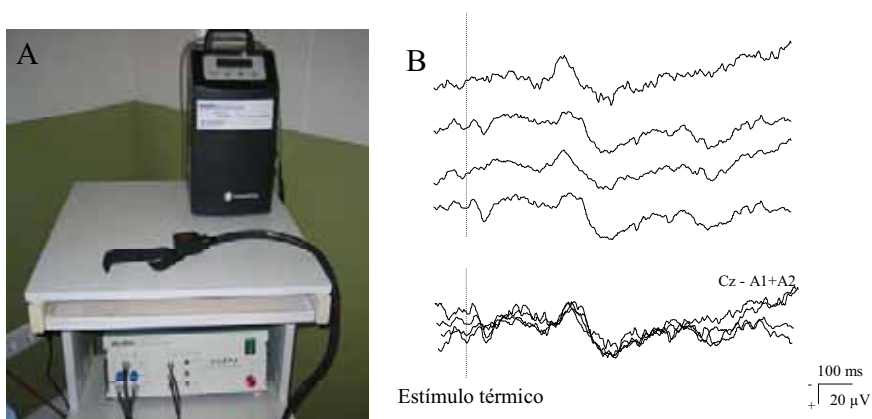


Figura 8 : A: Aparato CHEPS (Contact heat evoked potentials). B: Registro de un potencial evocado por estímulo térmico de contacto en un sujeto sano, registrado en Cz con referencia a orejas ligadas.

1.6.METODOS DE EVALUACIÓN DE LOS CIRCUITOS REFLEJOS SUBCORTICALES

1.6.1. MODULACION DE REFLEJOS. EFECTO DE PREPULSO

La modulación por prepulso es una herramienta neurofisiológica importante que nos permite examinar las funciones integrativas a nivel subcortical, probablemente troncoencefálico (Graham, 1975; Koch y cols., 1993; Saitoh y cols., 1987). Se ha utilizado en enfermedades neuropsiquiátricas para poner de manifiesto las alteraciones en el procesamiento de información generada por estímulos sensitivos en afecciones como la esquizofrenia, en la que el paciente no puede inhibir los efectos de estímulos irrelevantes que interrumpirían involuntariamente el análisis de la información contenida en estímulos previos (Braff y Geyer, 1990; Swerdlow y cols., 1992).

Las primeras descripciones de la modulación por prepulso fueron las que observaron la inhibición provocada por un impulso suficientemente débil como para no seguirse de ninguna respuesta refleja por sí mismo en la respuesta refleja que provocaba un estímulo subsiguiente, de intensidad apropiada (Graham, 1975; Hoffman y Ison, 1980; Ison y Hoffman, 1983). Posteriormente se ha observado que antes de producir inhibición, el estímulo de prepulso induce facilitación transitoria del reflejo (Ison y cols., 1990, Rossi y Scarpini, 1992; Valls-Solé y cols., 1999). La semántica del procedimiento fue generada en la experimentación en animales: si un estímulo se puede definir como un 'pulso' de información sensorial que se demuestra que el animal ha procesado ya que genera una respuesta, estímulos de intensidad insuficiente para provocar ningún

cambio fisiológico se denominan prepulsos. Cuando el prepulso es aplicado previamente al pulso el efecto puede ser facilitador, aumentando la magnitud de la respuesta o inhibitor, disminuyéndola (figura 9).

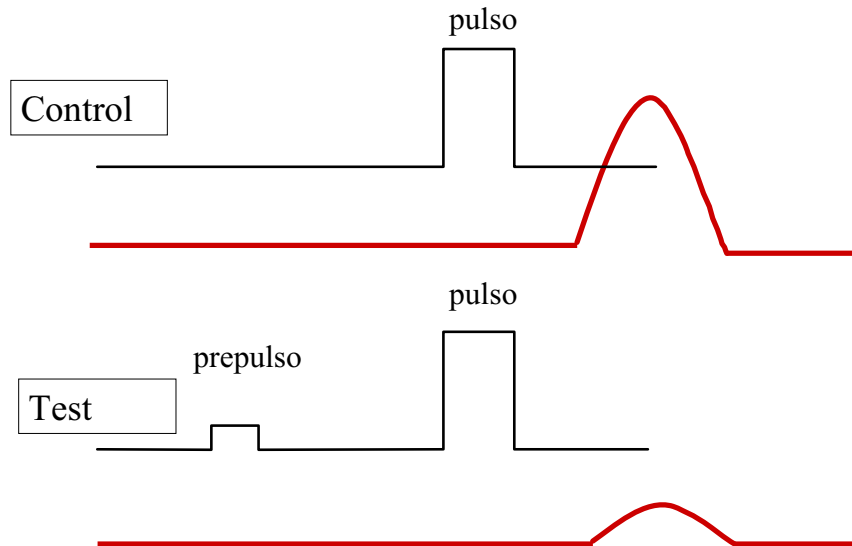


Figura 9 : Representación esquemática de la inhibición por prepulso. En negro se representa el estímulo y en rojo se representa el registro de la actividad.

Los estímulos de prepulso y pulso pueden ser de muy diversa naturaleza. Las modalidades de prepulso más comunes son los estímulos auditivos y los somatosensoriales que deben ser de baja intensidad para no producir respuesta por sí mismos, siendo los pulsos más utilizados el reflejo del parpadeo evocado por estímulo eléctrico del nervio supraorbitario, o por estímulos de otra modalidad sensorial, y el reflejo del sobresalto evocado por un estímulo auditivo muy intenso. Las combinaciones de estímulos son variadas, y debe destacarse que cada pareja de modalidades de prepulso y pulso implica circuitos discretamente distintos a los de otras parejas, de tal manera que un método podría poner de manifiesto la

función cerebral de un circuito distinto al que sería evaluado si la pareja prepulso-pulso fuera distinta.

Los efectos de prepulso sobre el reflejo del sobresalto han sido los más ampliamente estudiados. En este caso, el circuito del prepulso implica probablemente el colículo inferior, el núcleo pedunculopontino, el núcleo laterodorsal tegmental, la pars reticulata de la sustancia negra y el núcleo reticular pontino caudal, y está bajo el control de impulsos generados en el córtex prefrontal, la circunvolución temporal superior, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, el núcleo accumbens, el estriado, el pálido, el putamen y los eferentes subpalidales al núcleo pedúnculo-pontino (Davis y Gendelman 1977; Koch y cols., 1993; Koch y Schnitzler 1997; Saitoh y cols., 1987; Swerdlow y Geyer 1993; Swerdlow y cols., 2001; Fendt y cols., 2001; Kumari y cols., 2005; Costa y cols., 2006).

La mayoría de estímulos que ejercen un efecto de prepulso sobre el reflejo del parpadeo inducen una modulación bifásica sobre la respuesta del orbicular de los párpados, con una facilitación inicial seguida de una inhibición lo que sugiere la implicación de diferentes interneuronas y/o neurotransmisores en el circuito del prepulso (Valls-Solé y cols., 1999). Una posible explicación para este fenómeno sería que los impulsos de diversos orígenes (somatosensoriales, auditivos, visual...) alcanzarían la formación reticular troncoencefálica y aquí se integrarían en un sistema interneuronal polisináptico (Rimpel y cols., 1982) desde el cual se generarían los impulsos inhibitorios, pero antes de que dicho circuito tuviera efecto, el impulso llegaría hasta las motoneuronas faciales donde produciría el efecto facilitador transitorio (Blumenthal y Gescheider, 1987; Boelhouwer y cols., 1991; Valls-Solé y cols., 1999).

Los intervalos en los que se produce facilitación y en los que se produce inhibición son distintos para cada pareja prepulso-pulso. En la figura 10 se muestran algunos ejemplos de los efectos de prepulso más habitualmente utilizados en la literatura junto con sus porcentajes de inhibición y facilitación relacionados con los intervalos entre el prepulso y el pulso.

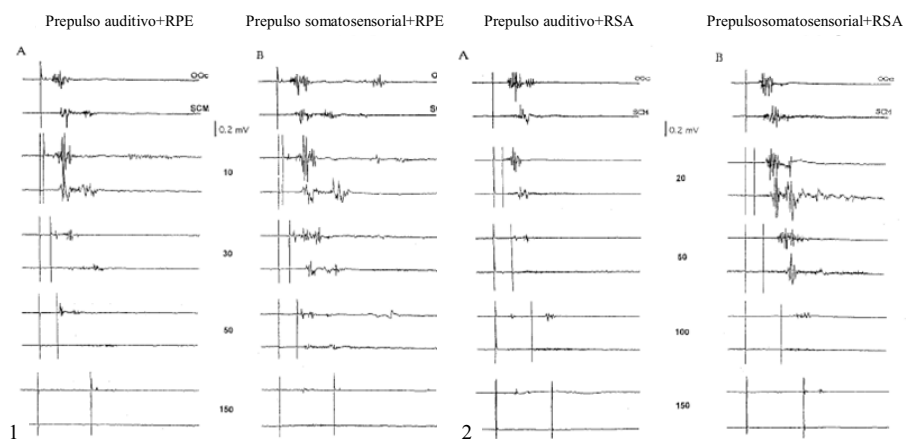


Figura 10 : 1: Modulación por prepulso auditivo en A y somatosensorial en B del reflejo del parpadeo evocado por estímulo eléctrico en un sujeto sano a los intervalos marcados en la columna central. 2: Modulación por prepulso acústico en A y somatosensorial en B de la reacción de sobresalto en un sujeto sano a los intervalos marcados en la columna central. O Oc: orbicular de los ojos. SCM: esternocleidomastoideo. RPE reflejo del parpadeo evocado por estímulo eléctrico. RSA: reflejo de sobresalto acústico. Modificado de Valls-Solé y cols., 1999.

La fisiología subyacente en el fenómeno del prepulso es distinta de la que subyace en otros procesos que examinan la excitabilidad del circuito reflejo del parpadeo. Sorprendentemente, Schicatano y cols. (2000) propusieron que las alteraciones en la inhibición por prepulso dependían de la excitabilidad del reflejo del parpadeo, basándose en el hecho de que

las alteraciones en los dos circuitos ocurren en la misma dirección en muchas enfermedades, tales como el Parkinson y la distonía, así como en ratas con lesión de la sustancia negra. No obstante, dicha coincidencia no se observa, por ejemplo, en enfermos con enfermedad de Huntington en los que la excitabilidad del reflejo del parpadeo está disminuida (contrariamente a lo que sucede en la enfermedad de Parkinson) mientras que la inhibición por prepulso está también disminuida (de modo superponible a lo que ocurre en la enfermedad de Parkinson). Por ello, es posible concluir que, contrariamente a lo sugerido por Schicatanó y cols. (2000), el fenómeno de la inhibición por prepulso no depende de la excitabilidad del reflejo del parpadeo, sino que ambos tests indican procesamientos independientes de la información sensorial (Valls-Solé y cols., 2004).

El fenómeno de inhibición por prepulso tiene muchas aplicaciones clínicas. La disminución de la inhibición por prepulso se ha observado en pacientes con enfermedades psiquiátricas, tales como la esquizofrenia o el trastorno de la personalidad esquizoide (Braff y Geyer 1990; Braff y cols., 1992; Cadenhead y cols., 1993; Cadenhead y cols., 2000), trastornos obsesivo-compulsivos (Swerdlow y cols., 1993b; Castellanos y cols., 1996), trastorno bipolar (Perry y cols., 2001), síndrome de Asperger (McAlonan y cols., 2002), ataques de pánico (Ludewing y cols., 2002; Ludewing y cols., 2005), ludópatas (Stojanov y cols., 2003), y en niños con déficit de atención e hiperactividad, donde la disminución de la inhibición por prepulso se normaliza con metilfenidato (Hawk y cols., 2003). Y en patologías como el síndrome del cromosoma X frágil (Frankly y cols., 2004), síndrome de la delección 22q11 (Sobin y cols., 2005). También se ha observado en enfermedades neurológicas tales

como la enfermedad de Parkinson (Nakashima y cols., 1993; Valls-Solé y cols., 2004), enfermedad de Huntington (Swerdlow y cols., 1995; Muñoz y cols., 2003), blefarospasmo (Gomez-Wrong y cols., 1998) y en niños hiperactivos con síndrome de Gilles de la Tourette (Castellanos y cols., 1996).

Como datos curiosos citaremos que la inhibición por prepulso está aumentada en fumadores mientras fuman (Della Casa y cols., 1998), es mayor en hombres que en mujeres (Swerdlow y cols., 1993a) y es más pronunciada en el lado derecho que en el izquierdo (Cadenhead y cols., 2000).

1.6.2. ACTIVACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO. RESPUESTA SUDOMOTORA

La respuesta sudomotora (RSSC), también llamada respuesta simpática cutánea se define como un cambio momentáneo del potencial eléctrico de la piel que puede ser espontáneo, o evocado de forma refleja por una gran variedad de estímulos ya sean internos o externos (Claus y Schondorf, 1999; Vetrugno y cols., 2003).

En laboratorios de neurofisiología dotados de equipamiento convencional se puede evaluar el sistema nervioso autónomo de modo relativamente fácil en dos de sus funciones: la sudoración y los cambios de frecuencia cardiaca (Shahani y cols., 1984; Vetrugno y cols., 2003; Claus y Schondorf, 1999; Agudo y cols., 2002). Esto hace que la evaluación funcional del sistema nervioso autónomo sea una herramienta asequible y de gran utilidad en la práctica clínica de la neurofisiología.

La RSSC originada por estímulos que comportan un efecto emocional es un arco reflejo multisináptico, donde la vía aferente se puede originar en una gran variedad de estímulos y vehicularse por las vías y haces correspondientes, hasta llegar a activar las neuronas hipotalámicas que generan la eferencia simpática que llega hasta las neuronas del asta lateral de la médula espinal y los ganglios simpáticos de las cadenas paravertebrales lateral y anterior.

La respuesta sudomotora está relacionada con la sudoración emocional, no termorreguladora. Sin embargo, ambas interactúan y se influyen entre sí, tal como se demuestra por el hecho de que a bajas temperaturas no se produce sudoración emocional. La sudoración emocional es particularmente evidente a nivel de palmas y plantas, y se puede considerar un componente autonómico esencial de la respuesta de orientación ('orienting response'). La organización de los circuitos de la respuesta a nivel del sistema nervioso central no es completamente conocida, aunque es probable que esté influenciada por *inputs* desde los ganglios basales, el córtex premotor, temporal y frontal, el hipotálamo, el sistema límbico y la formación reticular (Claus y Schondorf 1999). A nivel cortical, el córtex cingulado anterior es, probablemente, la parte más implicada en la generación de la respuesta (Neafsey 1990; Vetrugno y cols., 2003).

La porción eferente del arco reflejo se origina en el hipotálamo, concretamente en el centro sudoríparo del hipotálamo preóptico (Vetrugno y cols., 2003). Las fibras descienden sin cruzarse a lo largo de la columna lateral de la médula espinal, formando una pequeña banda

entre el tracto piramidal y el tracto lateral anterior, que termina en las neuronas simpáticas pregangliónicas de la columna intermediolateral. De los segmentos espinales entre D1-D4 salen las fibras destinadas a la cara, de los dermatomas entre D2-D9 salen las fibras destinadas a la extremidad superior, de los dermatomas entre D4-D12 las destinadas al tronco y de los segmentos entre D10-L3 las destinadas a la extremidad inferior. Esta distribución indica un notable solapamiento de los dermatomas simpáticos. Las fibras emergen de las raíces anteriores y vía los ramos comunicantes blancos proyectan en los ganglios simpáticos donde se originan las fibras periféricas simpáticas sudomotoras postganglionares. Estas son fibras amielínicas, de tipo C, que se unen a los nervios periféricos hasta alcanzar las glándulas sudoríparas ecrinas, estrechas y enrolladas, que se localizan en la epidermis de casi todo el cuerpo. El neurotransmisor de la terminal axonal es acetilcolina que se une a los receptores muscarínicos y activa los canales de calcio, cloro y potasio de la glándula sudorípara (Claus y Schondorf, 1999; Vetrugno y cols., 2003).

Las condiciones habituales del registro de la respuesta sudomotor, y un ejemplo de RSSC en un sujeto normal se muestran en la figura 10. Las respuestas sudomotoras se generan como respuesta a respiraciones profundas, tos, ruidos intensos, estímulos luminosos y diversas formas de stress somático o psíquico (Shahani y cols., 1984; Vetrugno y cols., 2003). También se genera por impulsos interoceptivos que pueden no tener otras manifestaciones que cambios poco aparentes de la función autónoma y que pueden ocurrir también durante el sueño, especialmente durante el sueño profundo NREM (Liguori y cols., 2000).

Condiciones de registro de la respuesta sudomotora simpática cutánea (RSSC)

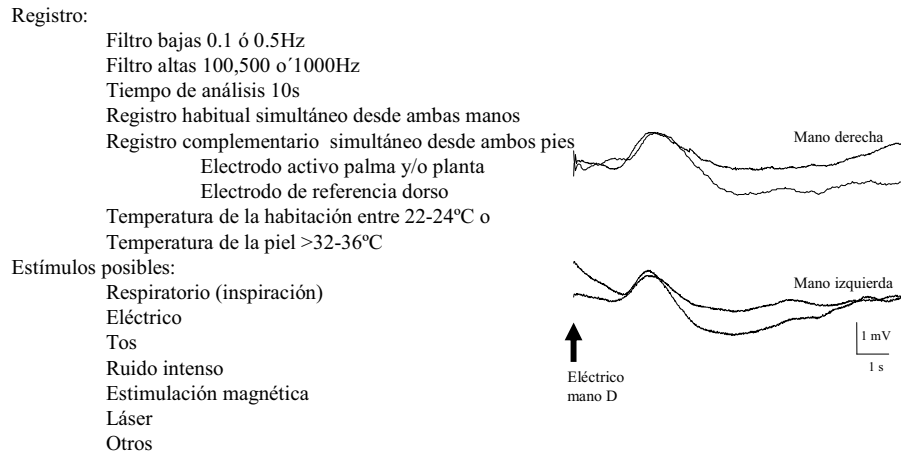


Figura 10 : Condiciones de registro habituales de la respuesta sudomotora simpática cutánea (RSSC) y un ejemplo de RSSC a la estimulación eléctrica en mediano derecho y registro en ambas manos.

En la práctica clínica el método más ampliamente difundido para la activación de la respuesta sudomotora es un estímulo eléctrico en el nervio mediano aunque también se ha utilizado la inspiración profunda o la estimulación magnética (Rossini y cols., 1993).

La forma del potencial que se registra se relaciona con dos hechos fisiológicos conocidos (Mitani y cols., 2003; Toyocura, 2003; Toyocura y Takeda, 2003): los impulsos nerviosos que llegan a la glándula sudorípara conducen a una liberación de Cl^- , Na^{++} y agua en el ductus glandular, el Na^{++} se reabsorbe a lo largo del ductus, con lo cual el electrodo de la palma capta una negatividad que se aproxima, traduciéndose en una desviación hacia arriba del eje eléctrico. Si la secreción difunde fuera de la glándula el Na^{++} ya no se puede reabsorber

y su acúmulo debajo del electrodo activo produce un cambio de polaridad y una consiguiente deflexión hacia debajo del eje eléctrico. La configuración final de la forma del potencial de acción será una combinación de los cambios iónicos referidos y de la relación del electrodo con la actividad de los tejidos circundantes (Vetrugno y cols., 2003). Por eso en patologías con un exceso de sudoración como la hiperhidrosis palmar se observa que la RSSC presenta un gran componente positivo final que disminuye después de la simpatectomía (Lladó y cols., 2005).

El estado de excitabilidad de este circuito somatosimpático multisináptico se puede estudiar mediante la curva de recuperación de la RSSC, aplicando pares de estímulos eléctricos a intervalos entre estímulo variables. En sujetos normales se observa una recuperación completa de la excitabilidad de la respuesta a intervalos de 3.5 segundos (Manca y cols., 2000), que está alterada en sujetos con hiperhidrosis (Manca y cols., 2000; Lladó y cols., 2005). La curva de recuperación de la respuesta sudomotora a estímulos pareados se considera una medida de la excitabilidad del circuito somatosimpático (Manca y cols., 2000; Lladó y cols., 2005). La refractariedad del órgano efector, la glándula sudorípara no parece ser la responsable de la inexcitabilidad transitoria producida por un estímulo (Manca y cols., 2000; Shaver y cols., 1962). Por tanto se podría sugerir la existencia de un mecanismo inhibitorio que actuaría en estructuras involucradas en el procesamiento del estímulo sensorial, antes de la activación del sistema sudomotor.

Aparte de las alteraciones descritas en la hiperhidrosis donde la sudoración es excesiva, las anormalidades esperadas en los estudios de la

RSSC son habitualmente una pérdida de función que se traduce en disminución de la amplitud o ausencia de respuesta. La latencia de la respuesta es poco demostrativa ya que al utilizar fibras amielínicas, la conducción de los impulsos no se altera en las enfermedades que cursan con neuropatías periféricas. Aunque se han descrito alteraciones en muchas patologías periféricas, básicamente ausencia de respuestas, como en la polineuropatía diabética (Shahani y cols., 1984; Niakan y Harati 1988), la polineuropatía alcohólica (Valls-Solé y cols., 1991; Navarro y cols., 1993), la polineuropatía amiloidea familiar (Montagna y cols., 1988), y el síndrome de Sjogren (Navarro y cols., 1990) entre otras, ante un paciente en concreto tienen escaso valor diagnóstico. La utilidad del estudio de la RSSC para documentar una afectación de sistema nervioso autónomo ha sido discutida, aunque se han observado alteraciones en lesiones del sistema nervioso central localizadas a nivel del córtex prefrontal bilateral, gyrus cínguli anterior bilateral y lóbulo parietal inferior (Tranel y Damasio 1994; Zoccolotti y cols., 1982). La RSSC es anormal en enfermedades degenerativas del sistema nervioso central como en la enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica (Bordet y cols., 1996; De Marinis y cols., 2000). También hay alteraciones de la RSSC en otras patologías neurológicas entre las que destacaremos la esclerosis múltiple, insomnio familiar fatal (Yokota y cols., 1993) y el síndrome de Wallenberg (Obach y cols., 1998).

2.HIPÓTESIS

2. HIPOTESIS

Los estímulos nociceptivos causan efectos a nivel subcortical que pueden ponerse de manifiesto midiendo la modulación que ejercen sobre reflejos de tronco cerebral. La comparación entre los efectos inducidos a nivel subcortical y los potenciales evocados corticales va a permitir conocer mejor la integración sensitivo-motora que tiene lugar después de estímulos nociceptivos.

La utilización de medidas de los efectos subcorticales de los estímulos nociceptivos puede ayudar a caracterizar las disfunciones de la vía espinotalámica en afecciones del sistema nervioso central como el síndrome de Wallenberg o la siringomielia.

Los estímulos nociceptivos pueden provocar cambios emocionales y activación del sistema nervioso autónomo. Es posible que dicha activación sea independiente de la presencia de potenciales evocados.

3.OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Analizar los efectos producidos por estímulos termoalgésicos en circuitos subcorticales de integración sensitivomotora y sómato-simpática.

Definir las características de la actividad sudomotora simpática cutánea generada por estímulos termoalgésicos.

Describir las alteraciones neurofisiológicas subcorticales de los estímulos termoalgésicos en pacientes con síndromes neurológicos que cursan con lesión en las vías del dolor.

Examinar la correlación existente entre las respuestas neurofisiológicas subcorticales y la percepción subjetiva tras la aplicación de estímulos termoalgésicos.

4. INSTRUMENTACIÓN

4. INSTRUMENTACIÓN

Aunque la metodología concreta utilizada para cada estudio se especifica en el artículo correspondiente, seguidamente se resumen las principales líneas de la metodología seguida en esta tesis:

El estudio se ha efectuado en sujetos sanos así como en pacientes con síndrome de Wallenberg y en pacientes con siringomielia.

Para el estudio de los efectos subcorticales de los estímulos láser se han utilizado los siguientes métodos:

- Inhibición por prepulso: Los electrodos de registro se han colocado en el músculo orbicular de los párpados, el activo en el centro del parpado inferior y el referencia 2-3 cm. más lateral. El reflejo del parpadeo se ha evocado con un estímulo eléctrico sobre el nervio supraorbitario. El estímulo láser utilizado como prepulso procedía de un estimulador láser de CO₂ (prototipo AGM, Barcelona) y la intensidad del estímulo fue supraumbral para la percepción. Se aplicó el estímulo en el dorso de la mano, en cada lado, precediendo al estímulo que evocaba el reflejo del parpadeo. Los intervalos entre estímulos fueron entre 0 y 400 ms cada 50 ms en el trabajo 1 de esta tesis, en el que se evaluaron los efectos de prepulso láser en sujetos sanos. Para el estudio de pacientes afectos de síndrome de Wallenberg se eligieron los intervalos que mostraron mayor efecto inhibitorio (250 ms). Los registros se realizaron mediante un electromiógrafo Mystro5Plus (Oxford Instruments, Surrey, UK). Las adquisiciones control, conteniendo sólo estímulos en nervio supraorbitario se entremezclaron con las test que contenían el estímulo

del prepulso láser precediendo al estímulo de nervio supraorbitario a los intervalos comentados. Se obtuvieron 3 ó 4 respuestas para cada intervalo y se calculó el tamaño de cada respuesta multiplicando la amplitud pico-pico por la duración. A la media del tamaño de la respuesta de las adquisiciones control se le asignó el valor 100%, y se calculó el valor medio del tamaño de las respuestas test para cada intervalo interestímulo y se ha expresado en forma de porcentaje de inhibición o facilitación con respecto a la media. Esta metodología se aplicó en los trabajos de investigación número 1 en relación a sujetos sanos y número 2 para pacientes con síndrome de Wallenberg.

- Potenciales evocados láser: Para su registro se utilizaron electrodos de cucharilla de plata / plata clorada de 9mm de diámetro adheridos a la piel conteniendo un gel conductor. El electrodo activo se colocó en Cz y las referencias en los lóbulos de las orejas ligados entre sí. La señal se registró mediante un electromiógrafo Mystro5plus o Synergy (Oxford Instruments, Surrey, UK). El tiempo de análisis fue de 1 s, con un filtro de frecuencias entre 0.1 y 100 Hz. La impedancia del circuito se mantuvo por debajo de 4k Ω . Se registraron 10 adquisiciones libres de artefactos y se promediaron off-line. El estímulo láser se aplicó sobre las áreas de la piel que se querían examinar, emparejándolas siempre con las áreas contralaterales correspondientes (lado afecto y lado no afecto). La intensidad del estímulo fue 1.5 por encima del umbral de percepción calculado en el lado no afecto. Esta metodología base se aplicó en los trabajos de investigación números 1 y 3 en relación con sujetos sanos y números 2 y 4 para pacientes con síndrome de Wallenberg y con siringomielia, respectivamente.

- Exámenes de cuantificación sensorial de estímulos térmicos. Estos exámenes se utilizaron para determinar los umbrales de temperatura (frío y calor) y dolor por calor siguiendo el método de los límites. Se aplicaba sobre la piel de las zonas a examinar un término de 15x25 mm (Thermotest; Somedic; Suiza) a una temperatura basal de 31°C y una velocidad de cambio de temperatura de 1°C/s. Se le pedía al paciente que apretara un botón para invertir la dirección del cambio de temperatura y que llevaba el término a la temperatura de base tan pronto como percibiera el cambio de temperatura que era examinado. Para cada modalidad de estímulo se efectuaron tres pruebas y se admitió como umbral la media de las tres determinaciones. Esta metodología se aplicó en los trabajos de investigación número 2 para pacientes con síndrome de Wallenberg y número 4 para pacientes con siringomielia.

-RSSC: Los registros se realizaron en una habitación tranquila con una temperatura ambiente de entre 22 °C y 24°C. El electrodo activo fue adherido sobre la palma de la mano y el de referencia en el dorso, registrándose de forma simultánea las dos manos. La señal se registró mediante un electromiógrafo Mystro5plus o Synergy (Oxford Instruments, Surrey, UK) con un filtro de frecuencias entre 0.5 y 100 Hz. El tiempo de análisis fue de 10 s. Se examinó la RSSC en respuesta a estímulos eléctricos (eRSSC) y láser (IRSSC). Esta metodología se utilizó en los trabajos 3 en relación a sujetos sanos y 4 en relación a pacientes con siringomielia.

5. PRODUCCIONES CIENTIFICAS QUE CONFIGURAN ESTA
TESIS DOCTORAL

5. PRODUCCIONES CIENTIFICAS QUE CONFIGURAN ESTA TESIS DOCTORAL.

5.1. Efectos inhibitorios de la estimulación por rayo láser sobre el reflejo del parpadeo en sujetos sanos voluntarios. Valls-Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. Neuroscience Letters 2000; 286: 79-82 (Impact Factor 2000: 2.09)

5.2. Preservación de la inhibición por prepulso láser en pacientes con síndrome de Wallenberg. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, Callén A, Robles B. Pain 2005;117:443-449. (Impact Factor 2005: 4.30)

5.3. Inducción de la respuesta sudomotora simpática cutánea en sujetos sanos voluntarios. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J. Neuroscience Letters 2002; 1334(2):115-118. (Impact Factor 2002: 2.10)

5.4. Anormalidades de la respuesta sudomotoras simpática cutánea a estímulos termoalgésicos en pacientes coniringomielia. Veciana M, Valls-Solé J, Schestatsky P, Montero J, Casado V. J Neurol 2007 on line (Impact Factor 2005: 2.84)

5.1. Efectos inhibitorios de la estimulación por rayo láser sobre el reflejo del parpadeo en sujetos sanos voluntarios. Valls-Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. *Neuroscience Letters* 2000; 286: 79-82 (Impact Factor 2000: 2.09)



Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans

Josep Valls-Solé^{a,*}, Misericordia Veciana^a, Jordi Serra^b, Giorgio Cruccu^c,
Antonella Romaniello^c

^aInstitut d'Investigació Biomedica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

^bServei de Neurologia, Hospital de Bellvitge, Barcelona, Spain

^cServizio di Neurologia, Clinica Universitaria di Roma 'La Sapienza', Rome, Italy

Received 21 February 2000; received in revised form 31 March 2000; accepted 5 April 2000

Abstract

The subcortical integrative effects of laser-induced activation of pain ascending tracts were examined in 11 healthy volunteers, aged 22–52 years. Subjects underwent either CO₂ laser stimulation at the dorsum of the hand, electrical stimulation of digital nerves at the 3rd finger, or mechanical taps to the first dorsal interosseous space, preceding a blink reflex elicited by a supraorbital nerve electrical stimulus. The percentage inhibition induced in the R2 response of the blink reflex was similar for the three different stimulus modalities, but occurred at a different time interval. Compared to control trials, the R2 response of the test trials was a mean of 23.1% at the interval of 250 ms with laser stimuli, 17.4% at the interval of 100 ms with electrical stimuli to the 3rd finger, and 20.6% at the interval of 90 ms with a mechanical tap to the 1st interosseous space. Activation of pain receptors induce prepulse inhibition of the blink reflex at a delay corresponding to a slowly conducting pathway. The percentage inhibition is similar to that observed with other somatosensory inputs. © 2000 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Laser; Blink reflex; Prepulse inhibition; Brainstem

The blink reflex is modulated by inputs of many sources reaching the integrative centers of the brainstem reticular formation [8,17]. We and others have analyzed the effects generated on the blink reflex by peripheral nerve, visual and auditory stimulation [9,16,17]. However, the effects of laser-induced pain afferent inputs have not been evaluated so far. Laser stimuli selectively activate A-delta and C mechano-thermal receptors and are conducted through spino-thalamic tracts and other extralemniscal pain pathways [19]. Prepulse modulation of the blink reflex is an important neurophysiological tool which allows for the examination of brainstem integrative functions, and is increasingly used in clinical grounds [4,7,14]. We analyzed the prepulse effects of laser stimuli on the blink reflex in a group of 11 healthy volunteers (seven men and four women) aged 22–52 years, who gave their informed consent for the experiments.

Subjects were sitting upright on a comfortable chair with padded armrests. Surface recording electrodes were attached over the orbicularis oculi muscle (OOc), the active one at the center of the lower eyelid, and the reference 2–3 cm lateral. The electrical stimuli used for eliciting the blink reflex were single 0.5 ms width square pulses, delivered through a pair of surface electrodes to the supraorbital nerve, with the cathode placed on the supraorbital notch and the anode 2–3 cm above. Laser stimuli were delivered through a CO₂ laser stimulator prototype (AGM, Barcelona, Spain). This apparatus fires a laser beam of 2 mm diameter, with a maximum intensity of 15 W, and a duration variable between 5 and 100 ms. For the experiment, we used a stimulus of 40 ms duration and an intensity of 120% of perception threshold (between 6 and 8 W). Perceptual threshold was determined by step-wise increases of the intensity of the laser stimulation until a slightly painful pinprick sensation was induced. These stimuli were applied to the dorsum of the hand ipsilateral to the supraorbital nerve stimulus, and preceding it by intervals varying between 0 and 400 ms in steps of 50 ms. For comparison, we also examined the effects of somatosensory prepulses, generated by electrical

* Corresponding author. Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clinic, Villarroel 170, Barcelona 08036, Spain. Tel.: +34-93-227-5413; fax: +34-93-227-5783.

E-mail address: valls@medicina.ub.es (J. Valls-Solé).

stimulation of the 3rd finger digital nerves with a pair of ring electrodes, at an intensity of about 120% the individual's perception threshold, or by a brisk tap delivered with an oscilloscope-triggering hammer to the first dorsal interosseous space. Intervals used with somatosensory prepulses were 0–160 ms, in steps of 10 ms. All recordings were done with an electromyograph Mystro5Plus (Oxford Instruments, Surrey, UK), provided with two stimulator outputs. The first stimulator was used to trigger either the electrical stimulus to the finger or the laser stimulus to the dorsum of the hand. The second stimulator output was used to deliver the electrical shock to the supraorbital nerve for eliciting the orbicularis oculi reflex. In the experiments using mechanical taps, the hammer triggered the oscilloscopic sweep and the second stimulator was activated at the delay chosen.

Control trials, containing only the supraorbital nerve shock, were randomly intermingled among test trials, which contained the prepulse stimuli and the supraorbital nerve stimulus time-locked at variable intervals. Long and short intervals were applied in a random order until three test trials were obtained for each prepulse modality and inter-stimulus interval. An experimental session usually involved 150–200 trials. Data were analyzed off-line. We first calculated the size of each response by multiplying peak to peak amplitude times duration. The mean response size in control trials for each individual subject was assigned 100%. We calculated the mean size of the responses obtained in the three test trials for each interstimulus interval and sensory modality as percentages of the individual control values. The analysis of variance (ANOVA) was used to determine the influence of interstimulus interval on the size of the responses, and the intervals in which the percentage inhibition or facilitation was statistically significantly different from the mean of control values. The interval at which most subjects had the largest prepulse inhibition was chosen for comparison of the percentage inhibition between sensory modalities, using the Student's *t*-test.

Responses elicited in control trials were the expected R1, R2 and R2c components of the blink reflex, with a latency and amplitude similar to those obtained previously in other control subjects in our department [4,17]. Electrical stimuli to the 3rd finger induced facilitation of the R1 at ISIs ranging between 40 and 120 ms, and a significant inhibition of the R2 and R2c responses at ISIs above 70 ms. Mechanical taps to the 1st dorsal interosseous space induced facilitation of the R1 at ISIs ranging between 30 and 90 ms, and inhibition of the R2 and R2c responses at ISIs above 40 ms. Laser stimuli induced no significant facilitation of R1 at any of the intervals tested, but a significant inhibition of the R2 and R2c responses at ISIs between 200 and 300 ms. The graphic results obtained in a representative single individual are shown in Fig. 1 for the R1 and R2 responses. The effects on R2c were always paralleling those observed in R2. Fig. 2 shows the mean percentage change induced in the R1 and R2 responses for all ISIs tested with laser prepulses. Table 1 shows the mean control and test values for R1, R2, and R2c

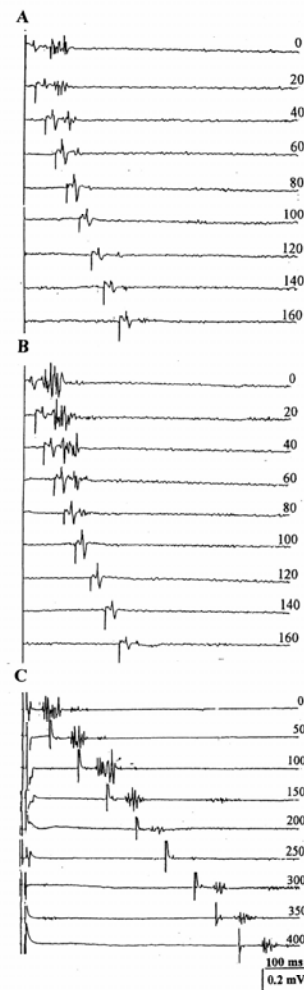


Fig. 1. Prepulse effects induced by mechanical taps to the first interosseous space (A), electrical stimuli to the 3rd finger (B), and laser stimulation of the dorsum of the hand (C) on the blink reflex to supraorbital nerve stimuli. Prepulse stimuli are applied at onset of the trace, and the supraorbital nerve stimuli, applied at the intervals specified in ms at the right end of each trace, can be recognized by the artifact, shown as a straight vertical line preceding R1 and R2 responses.

calculated at the ISIs corresponding to the peak of the effects (90 ms for mechanical stimuli, 100 ms for electrical

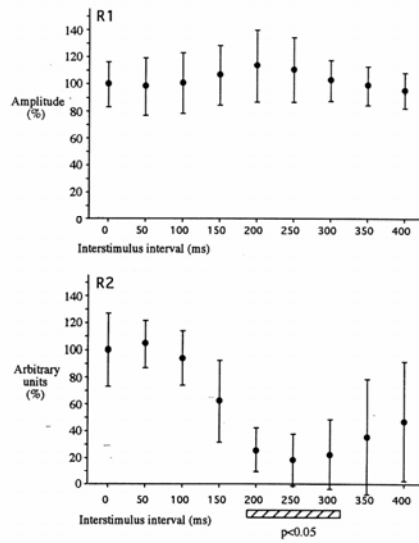


Fig. 2. Graphic representation of the mean and one standard deviation of the size of the R1 and R2 responses to supraorbital nerve stimuli in all subjects, after a conditioning laser prepulse, at all intervals tested. The horizontal bar at the bottom of the lower graph indicates the intervals at which the R2 response was significantly smaller than the control.

stimuli and 250 ms for laser stimuli). At these intervals, the percentage inhibition of R2 was similar for all three stimulus modalities, with a mean response that was $20.6 \pm 11.1\%$ with mechanical stimuli, $17.4 \pm 9.8\%$ with electrical stimuli, and $23.1 \pm 16.3\%$ with laser stimuli, of the responses obtained in control trials ($P > 0.05$ for all comparisons). R1 responses were facilitated with electrical and mechanical, but not with laser prepulses. In comparison to the control trials, the mean R1 in test trials was $214.8 \pm 34.2\%$ with mechanical stimuli, $267.5 \pm 40.8\%$ with electrical stimuli, and only $112.2 \pm 74.0\%$ with laser stimuli.

Prepulse effects are thought to be mediated by a circuit involving connections between basal ganglia and brainstem reticular nuclei [2,6,11,13]. These include subpallidal projections to the pedunculo pontine tegmental nucleus (PPTn) and the cholinergic neurons that project from the PPTn to the nucleus reticularis pontis caudalis (nRPC). Electrically or mechanically induced somatosensory inputs, reaching the lower brainstem by way of the dorsal column and the medial lemniscus, may send projections to the reticular formation where they can be integrated in a polysensory interneuronal system, as described by Rimpel et al. [8]. Some inputs may directly project to facial motoneurons and

induce a facilitatory window for other excitatory inputs, while others enter the prepulse circuit and eventually block the late blink reflex responses by way of gating on trigeminal afferents [5,9,17].

A similar central nervous system network of connections may apply to inputs generated in pain receptors of the skin by laser stimuli. The latency of the effects suggests that the afferent volley responsible for the prepulse effect is generated in A-delta mechano-thermal nociceptors [1,15], which are also the afferent fibers responsible for the late laser-evoked cortical potentials, at a latency of about 240 ms [1]. Pain afferents travel through to the central nervous system by way of the spinothalamic, spino-reticular [12], spino-mesencephalic [18], and other ascending tracts [19]. It is possible, therefore, that the laser prepulse effects take place at a subcortical level by way of activation of any one or all ascending pain tracts. There is evidence for subcortical involuntary and uncontrolled effects of pain stimuli, probably mediated by way of the spino-reticular system, from the results of experiments carried out in patients with vascular lesions of the brainstem [10]. Neurons of the pontomedullary reticular nuclei are not modality specific [20] and, therefore, they can respond similarly to inputs generated in different types of sensory fibers.

The repeatedly reported prepulse induced R1 facilitation [5,9,16] was not observed with laser prepulses. A possible explanation for this finding is that the excitatory volley reaching the facial motoneurons after a relatively long and probably multisynaptic pathway would be too disperse to generate a facilitatory peak. Another possibility is that the nociceptive input does not interfere with the R1 circuit. Pain pathways have physiological characteristics qualitatively different from those of large fiber pathways, and can be damaged selectively in vascular lesions or in certain polyneuropathies. The central nervous system integrative connections of pain afferents with other sensory inputs are incompletely understood. However, their study may lead to a better knowledge of how the human central nervous system can control pathological pain [3]. The results presented here show that pain-related integrative functions of the brainstem can be examined using laser-induced prepulse modulation of the blink reflex. The effects of

Table 1

Amplitude of R1 and area of R2 and R2c responses in control and test trials at the peak of the prepulse effect for all types of stimuli tested^a

Response	Control trials	Test trials		
		Tap ^b	Electrical ^c	Laser ^d
R1 (μ V)	277 (142)	595 (95)	741 (113)	311 (205)
R2 (Mv \times ms)	55.7 (10.4)	11.5 (6.2)	9.7 (5.5)	12.9 (9.1)
R2c (mV \times ms)	48.2 (13.1)	10.1 (5.4)	9.9 (4.9)	12.0 (9.8)

^a Values are the mean \pm 1SD of the mean (within parenthesis).

^b Measured at the ISI of 90 ms. ^c Measured at the ISI of 100 ms.

^d Measured at the ISI of 250 ms.

laser prepulses have potential applicability in clinical grounds for the study of human subcortical processing of sensory information.

- [1] Bromm, B. and Treede, R.D., Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients, *Rev. Neurol.*, 147 (1991) 625–643.
- [2] Davis, M. and Gendelman, P.M., Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat, *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 91 (1977) 549–563.
- [3] De Broucker, T., Cesaro, P., Willer, J.C. and Le Bars, D., Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract, *Brain*, 113 (1990) 1223–1234.
- [4] Gómez-Wong, E., Martí, M.J., Tolosa, J. and Valls-Solé, E., Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm, *Arch. Neurol.*, 55 (1998) 1233–1237.
- [5] Ison, J.R., Sanes, J.N., Foss, J.A. and Pinckney, L.A., Facilitation and inhibition of the human startle blink reflexes by stimulus anticipation, *Behav. Neurosci.*, 104 (1990) 418–429.
- [6] Koch, M., Kungel, M. and Herbert, H., Cholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat, *Exp. Brain Res.*, 97 (1993) 71–82.
- [7] Nakashima, K., Shimoyama, R., Yokoyama, Y. and Takahashi, K., Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with Parkinson's disease, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 89 (1993) 108–112.
- [8] Rimpel, J., Geyer, D. and Hopf, H.C., Changes in the blink responses to combined trigeminal, acoustic, and visual repetitive stimulation, studied in the human subject, *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 54 (1982) 552–560.
- [9] Rossi, A. and Scarpini, C., Gating of trigemino-facial reflex from low-threshold trigeminal and extratrigeminal cutaneous fibres in humans, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 55 (1992) 774–780.
- [10] Rousseaux, M., Cassim, F., Bayle, B. and Laureau, E., Analysis of the perception of and reactivity to pain and heat in patients with Wallenberg's syndrome and severe spinothalamic tract dysfunction, *Stroke*, 30 (1999) 2223–2229.
- [11] Saitoh, K., Tilson, H.A., Shaw, S. and Dyer, R.S., Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat, *Neurosci. Lett.*, 75 (1987) 216–222.
- [12] Shimamura, M. and Livingston, R.B., Longitudinal conduction systems serving spinal and brainstem coordination, *J. Neurophysiol.*, 26 (1963) 258–272.
- [13] Swerdlow, N.R. and Geyer, M.A., Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus, *Behav. Neurosci.*, 107 (1993) 104–117.
- [14] Swerdlow, N.R., Paulsen, J., Braff, D.L., Butters, N., Geyer, M.A. and Swenson, M.R., Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.*, 58 (1995) 192–200.
- [15] Towell, A.D., Purves, A.M. and Boyd, S.G., CO₂ laser activation of nociceptive and non-nociceptive thermal afferents from hairy and glabrous skin, *Pain*, 66 (1996) 79–86.
- [16] Valls-Solé, J., Cammarota, A., Alvarez, R. and Hallett, M., Orbicularis oculi responses to stimulation of nerve afferents from upper and lower limbs in normal humans, *Neurosci. Lett.*, 650 (1994) 313–316.
- [17] Valls-Solé, J., Valldeoriola, F., Molinuevo, J.L., Cossu, G. and Nobbe, F., Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects, *Exp. Brain Res.*, 129 (1999) 49–56.
- [18] Wiberg, M., Westman, J. and Blomqvist, A., Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey, *J. Comp. Neurol.*, 264 (1987) 92–117.
- [19] Willis, W.D. and Westlund, K.N., Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain, *J. Clin. Neurophysiol.*, 14 (1997) 2–31.
- [20] Wu, M.F., Suzuki, S.S. and Siegel, J.M., Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle, *Brain Res.*, 457 (1988) 399–406.

5.2. Preservación de la inhibición por prepulso láser en pacientes con síndrome de Wallenberg. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, Callén A, Robles B. Pain 2005;117:443-449. (Impact Factor 2005: 4.30)



Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome

Misericordia Veciana^a, Josep Valls-Solé^{b,*}, Francisco Rubio^c, Antonio Callén^a, Bernabé Robles^a

^aNeurofisiologia, Servei de Neurologia, Hospital de Sant Boi, Barcelona, Spain

^bUnitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clínic, Villarroel, 170, Barcelona 08036, Spain

^cServei de Neurologia, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

Received 21 December 2004; received in revised form 8 July 2005; accepted 21 July 2005

Abstract

Spinothalamic tract lesions in patients with Wallenberg's syndrome can be demonstrated by abnormalities in the laser evoked potentials (LEPs) to stimulation of the affected side. However, before reaching the structures generating LEPs, laser stimuli can induce effects at a subcortical level. We examined LEPs and laser-induced prepulse inhibition of the blink reflex in seven patients with Wallenberg's syndrome within a month after the infarct. All patients had abnormally elevated thresholds for temperature and pain sensation, and for pinprick pain induced by laser stimuli, in the affected vs the non-affected side. LEPs to stimulation of the affected side were abnormal because of absent, reduced or delayed responses. However, the same laser stimuli that were unable to induce LEPs generated normal inhibition of the blink reflex response when applied 250 ms before a trigeminal nerve electrical stimulus. The percentage inhibition induced in the R2 response of the blink reflex by laser stimulation of the affected side was not different from that induced by stimulation of the non-affected side, or in control subjects. These results are compatible with either a different pathway for prepulse inhibition and evoked potentials or a reduced energy requirement of the sensory input generating prepulse inhibition in comparison to that generating evoked potentials.

© 2005 International Association for the Study of Pain. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Laser evoked potentials; Blink reflex; Laser; Prepulse inhibition; Wallenberg's syndrome

1. Introduction

Loss of pain and temperature sensations in the hemibody contralateral to the infarction is the clinical expression of the lesion of the spinothalamic tract in patients with Wallenberg's syndrome. Neurophysiological demonstration of such abnormality can be obtained nowadays by recording the cerebral evoked potentials to stimulation of pain fibers with a laser stimulator (Arendt-Nielsen, 1990; Bromm and Lorenz, 1998; Bromm and Treede, 1991; Cruccu et al., 1999). Many authors have reported absence of laser evoked potentials (LEPs), reduced LEP amplitude, delayed LEP latency, or a combination of them all, when laser stimuli

are applied to the side of the body with sensory loss (affected side). This may be an objective means to show the abnormality of the spino-thalamic tract in patients with Wallenberg's syndrome (Treede et al., 2003). A direct correlation has been reported between LEP abnormalities and the degree of hypalgesia (Hansen et al., 1996; Kanda et al., 1996; Urban et al., 1999).

The pain pathways have various relays in their way to the cortex (Willis and Westlund, 1997). At a subcortical level, the afferent volley generated by a laser stimulus can induce inhibition of the blink reflex to trigeminal nerve stimulation, an effect reported as a form of prepulse inhibition (Valls-Solé et al., 2000). In healthy subjects, laser induced prepulse inhibition (LPI) takes place at intervals between 200 and 300 ms. The inhibition caused by a prepulse on a subsequent reflex reaction is probably one of the most basic

* Corresponding author. Tel.: +34 932275413; fax: +34 932275783.
E-mail address: jvalls@clinic.ub.es (J. Valls-Solé).

strategies used by the central nervous system to avoid constant bombardment of inputs (Ison and Hoffman, 1983). Prepulse inhibition takes place at the level of the brainstem, where the prepulse stimulus would trigger an inhibitory action, transiently limiting the access of other inputs to more rostral areas of sensory processing (Blumenthal and Gescheider, 1987; Graham, 1975; Inglis and Winn, 1995; Valls-Solé, 2003).

In two patients with Wallenberg's syndrome and a severe thermoalgesic sensory deficit, Rousseaux et al. (1999) described some form of sensation and relatively uncontrolled reactivity to heat pain stimuli. These observations were interpreted as the result of activation of extra-spinthalamic pain pathways, such as those impinging on the reticular formation (Bowsher, 1976). We reasoned that temperature and pain pathways establishing connections with brainstem structures could be relatively preserved in patients with Wallenberg's syndrome and prepulse inhibition could be a useful technique to demonstrate the dissociation between conscious perception and subcortical effects of pain afferents. Therefore, in the study reported here we investigated whether laser induced prepulse inhibition of the blink reflex was present or not in patients with Wallenberg's syndrome, and how it compared to subjective threshold of pain and LEPs induced by the same stimuli.

2. Methods and patients

The study was carried out in seven patients with Wallenberg's syndrome, with MRI confirmation of a stroke in the lateral medulla. All patients complained of thermo-algesic deficit, which was confirmed at clinical examination. All patients were studied early after presentation of symptoms (between 6 and 30 days). They were five men and two women, and their age was between 37 and 76. Table 1 shows the main clinical features of the patients. Sensory deficit was determined in all cases by the same physician (MVH) using a subjective semiquantitative scale of mild, moderate, and severe. The study included also 10 age-matched healthy subjects who were used as a control group. All control subjects and patients signed an informed consent form for the experiments, which were approved by our local Ethical Committee.

Table 1
Demographic and clinical features of our patients

Patients	Age	Disease duration (days)	Gender (M/F)	MRI lesion (R/L)	Sensory loss ^a		Main clinical signs ^b
					Ipsilateral face	Contralateral body	
1	67	20	M	R	+++	+++	Nausea, Vomiting
2	37	22	M	L	++	++	Horner's sign, Dysphagia, Hoarseness
3	73	6	F	L	+++	+++	Horner's sign, Dysphagia
4	63	30	M	R	++	++	Horner's sign, Dizziness, Ataxia
5	55	19	M	R	+	++	Horner's sign, Diplopia, ataxia
6	58	8	M	R	+	++	Horner's sign, Diminished gag reflex
7	76	10	F	R	+	++	Horner's sign Dysphagia, Hoarseness

+, mild; ++, moderate; +++, severe.

^a For pain and temperature sensations.

^b Other than sensory loss.

2.1. Assessment of temperature and pain thresholds

Threshold for warmth, heat pain and cold sensations were assessed with the Peltier probe of a ThermoTest (Somedic, Sweden), using the method of limits. The stimulating area of the thermode, of 15×25 mm, was put in contact to the skin of the 1st dorsal interosseous space of each hand. Base temperature was 31.5 °C. The current was fixed at 40% and the temperature rise was 1 °C/s. We evaluated the threshold by requesting the patients to press a switch to reverse the direction of temperature change and return the thermode temperature to baseline as soon as they perceived the sensation. For each modality, threshold was calculated as the mean value of three stimuli.

Threshold for pinprick pain was measured with a CO₂ laser stimulator (AGM Barcelona). This apparatus fires a laser beam of a power ranging from 0 to 15 W, a duration variable between 1 and 100 ms, and an area of 6.5 mm². Laser stimulus intensity was measured in mJ/mm² using the formula: power×duration/area. Laser stimuli were directed to discrete areas of the skin overlying the dorsum of the hand. We delivered single stimuli at an intensity that was increased step-wise until a slightly painful pinprick sensation was induced. This was considered the threshold intensity for laser-induced painful pinprick sensation.

2.2. Laser evoked potentials

LEPs were obtained by applying laser stimuli at an intensity of about 1.5 times above the threshold calculated in the non-affected side. The same stimulus intensity was used for both sides. LEPs were recorded from Cz with reference to linked earlobes, using silver/silver-chloride cup electrodes of 9 mm diameter filled with a conductive adhesive gel. Signals were recorded using either a Mystro5Plus or a Synergy electromyographs (Oxford Instruments, Surrey, UK). The analysis time was 1 s. The amplifier band pass frequency filter was 0.1–100 Hz. Impedance was maintained at less than 4 kΩ. Eight artifact free LEPs were recorded for each side and averaged off-line. We measured the latency of the first negative peak (N2) and of the subsequent positive peak (P2), as well as the peak to peak amplitude (N2/P2 amplitude).

2.3. Laser-induced prepulse modulation of the blink reflex

Surface recording electrodes were placed over the orbicularis oculi muscles, the active one at the center of the lower eyelid, and the reference 2–3 cm lateral. Recordings were done in

Table 2
Mean perception thresholds for control subjects and patients

Threshold	Control subjects	Non-affected side	Affected side
Warmth	34.8 ± 0.7	35.2 ± 1.8	42.3 ± 5.3*
Heat Pain	41.7 ± 1.2	42.7 ± 1.6	47.5 ± 4.1*
Cold	30.2 ± 0.3	29.6 ± 1.3	27.6 ± 3.1 [†]
Laser/pinprick	12.3 ± 1.0	12.9 ± 1.2	24.4 ± 3.2 ^a

Data are mean ± SD, in °C for thermotest measurements, and mJ/mm² for laser stimuli. * $P < 0.01$ in comparison to the other two groups of data. [†] $P = 0.003$ in comparison to control subjects and $P = 0.066$ in comparison to the non-affected side.

^a Subjects reported that the pain sensation was of different quality with respect to the other side.

an electromyograph Mystro5Plus (Oxford Instruments, Surrey, UK) provided with two stimulator outputs. The first was used to trigger the laser stimulus to the dorsum of the hand. The second stimulator output was used to deliver the electrical stimulus to the supraorbital nerve for eliciting the orbicularis oculi reflex. The electrical stimulus was always applied to the side contralateral to the MRI lesion, and the responses were recorded from the orbicularis oculi muscles of both sides with a band pass frequency filter between 50 and 2000 Hz.

In control trials, a supraorbital nerve electrical stimulus was applied on its own. In test trials, we applied laser stimuli at the same intensity used for LEPs, with a leading interval of 250 ms with respect to the supraorbital nerve electrical stimulus. This interval was chosen because inhibition of the blink reflex by a laser prepulse was maximal at this latency in normal subjects (Valls-Solé et al., 2000). Four control and test trials were regularly alternated. The prepulse inhibitory effect was expressed as the percent inhibition of the R2 response of the test trials with respect to the mean value of the same response in control trials.

2.4. Data analysis

Data for the statistical analysis were organized in three groups: control subjects, non-affected side and affected side. We used the one-factor analysis of variance (ANOVA) for comparison of thresholds for warmth, heat pain, cold and laser pinprick, and of the percentage of laser-induced prepulse inhibition of the blink reflex. Post hoc comparisons were made with the Bonferroni's test to determine differences between data from the affected and the non-affected sides.

3. Results

Mean perception thresholds for all sensations examined are reported in Table 2 for control subjects and patients. The statistical comparison between the three groups showed significant differences for warmth (ANOVA; $F[2,21] = 14.6$; $P < 0.001$), heat pain (ANOVA; $F[2,21] = 12.0$; $P < 0.001$), cold (ANOVA; $F[2,21] = 4.6$; $P = 0.02$), and laser pinprick (ANOVA; $F[2,21] = 86.6$; $P < 0.001$). Post hoc analysis with the Bonferroni's test indicated no differences between thresholds measured in the non-affected side and the control subjects ($P > 0.05$ for all comparisons). Thresholds for warmth, heat pain, and laser pinprick were significantly higher in the affected side than in the non-affected side or in control subjects ($P < 0.01$ for all comparisons). The threshold for cold sensation was significantly lower in the affected side than in control subjects ($P = 0.003$), but the differences were only borderline significant between the affected and the non-affected sides ($P = 0.066$). Patient number 2 had signs compatible with allodynia, reporting a sensation of pain when testing for cold threshold, and patients number 6 and 7 had signs compatible with hyperalgesia, with a threshold for heat pain lower in the affected side than in the non-affected side.

When patients were specifically asked for how they felt the laser stimulus in the affected side, most patients said that it was unpleasant and clearly different from the pinprick sensation of the non-affected side. LEPs were obtained in all control subjects to each single stimulus, with a mean latency of N2 of 236 ms (SD = 18 ms); a mean latency of P2 of 358 ms (SD = 30 ms), and a mean amplitude of the N2/P2 potential of 33 μ V (SD = 8 μ V). Data from LEPs induced in patients by stimulation of the affected and the non-affected hand are reported in Table 3 for each individual. In the affected side, LEPs were absent in five patients and markedly reduced and delayed in the other two patients. We did not perform grouped statistical analysis because of the small amount of parametric data obtained from the affected side. However, the latencies of the N2 and P2 peaks in these two patients were markedly delayed when compared to the corresponding peaks of the LEPs obtained to stimulation of the non-affected side in the same patients

Table 3
Individual data for laser evoked potentials in the affected and the non-affected sides

Patients	Affected side			Non-affected side		
	Latency N2 (ms)	Latency P2 (ms)	Amplitude N2/P2 (μ V)	Latency N2 (ms)	Latency P2 (ms)	Amplitude N2/P2 (μ V)
1	–	–	–	270	429	22
2	–	–	–	255	340	32
3	–	–	–	252	394	18
4	283	390	38	238	375	42
5	–	–	–	238	278	33
6	382	417	9	258	376	19
7	–	–	–	251	372	22

Numbers are the mean latency of the peak of the N2 and P2 potentials, expressed in ms from the stimulus artifact, and the mean peak-to-peak amplitude of the N2/P2 potential, in μ V.

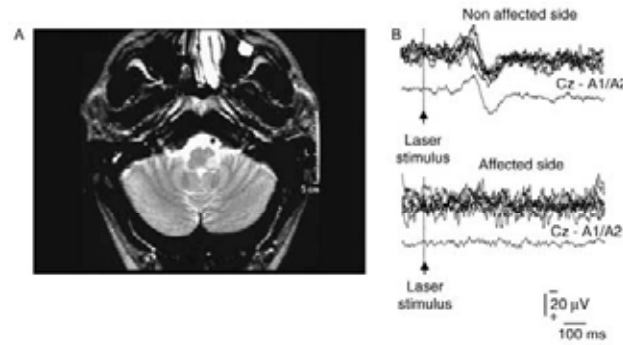


Fig. 1. (A) A slice of the magnetic resonance imaging from patient number 2, with left-sided lateral posterior medullary lesion. (B) Laser evoked potentials in the same patient recorded from Cz with reference to linked carlobes. The upper graphs show the responses from stimulation of the non-affected side. The lower graphs show the responses from stimulation of the affected side. In both, the upper traces show the superimposition of all single traces and the lower traces the resulting average

or to the mean value in control subjects. The data obtained in the non-affected side were not different from data on the corresponding values in control subjects (ANOVA for latency of N2; $F[1,15]=3.6$; $P=0.07$; ANOVA for latency of P2; $F[1,15]=0.4$; $P=0.53$; ANOVA for amplitude N2/P2; $F[1,15]=2.3$; $P=0.14$). An example of LEPs is shown in Fig. 1 for the affected and the non-affected sides, together with an axial slice of the MRI from a demonstrative patient.

In the study of prepulse inhibition, laser stimuli induced a marked inhibition of the R2 and R2c responses elicited in the orbicularis oculi by supraorbital nerve electrical stimuli in our control subjects and in our patients as well. In spite of the inter-side differences in pain threshold and in the elicitation of LEPs, the percent inhibition induced on the blink reflex by a laser prepulse stimulus was not different when comparing data from control subjects, the affected side, and the non-affected side (ANOVA: $F[2,21]=3.1$; $P=0.19$). Fig. 2 shows the results of prepulse inhibition as histograms of the mean and the SD values, and Fig. 3 shows one example of prepulse inhibition of the R2 by laser stimuli to the affected and non-affected sides.

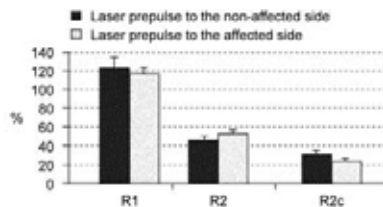


Fig. 2. Percentage inhibition of blink reflex responses to laser prepulses applied to the affected and non-affected sides.

4. Discussion

Many psychophysical methods may be used to document the decrease of temperature and pain sensation in patients with Wallenberg's syndrome. In our patients, we have found a higher threshold for warmth and heat pain sensations, as well as for the pinprick sensation induced by laser stimuli, in the side with clinical hypalgesia compared to the contralateral side. This is in agreement with previous reports (Hansen et al., 1996; Kanda et al., 1996; Urban et al., 1999). A more direct evaluation of the abnormal conduction in the spino-thalamic tract in the lower brainstem of these

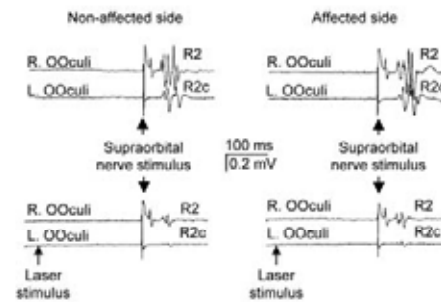


Fig. 3. An example of prepulse inhibition by a laser stimulus applied to the non-affected hand and to the affected hand. Recordings are obtained from the orbicularis oculi muscles of both sides to right supraorbital nerve electrical stimulation in a patient with left side Wallenberg's syndrome. The two upper traces in each graph are the responses to a control trial, containing only the supraorbital nerve electrical stimulus. The two lower traces in each graph are the responses to test trials, containing the same supraorbital nerve electrical stimulus preceded by the laser stimulus with an interval of 250 ms.

patients can be found in the abnormality of the LEPs (Hansen et al., 1996; Kanda et al., 1996; Treede et al., 2003; the present results). Strikingly, however, we have found that, in the same patients with abnormal LEPs, laser stimuli induced normal prepulse inhibition of the trigemino-facial blink reflex. This observation leads to several points of discussion in trying to find a suitable explanation: One possibility is that inputs inducing prepulse inhibition are carried by a different route than those inducing LEPs, and that the lesion involves only the tract leading to the LEPs. Another possibility is that the circuit of prepulse inhibition is activated by inputs that are insufficient to activate the structures generating the LEP.

4.1. Different routes for pain inputs

The classical view for transmission of pain and temperature sensations sustains that the inputs reach the central nervous system via the anterolateral tracts. However, there is evidence for some nociceptive inputs carried by fibers of the dorsal column (Saadé et al., 2002; Sun et al., 2001). Although these fibers are mainly concerned with visceral pain (Hirshberg et al., 1996), Palecek et al. (2003) showed activation of the dorsal columns with induction of continuous intense pain after intradermal injection of capsaicin in rats. In patients with Wallenberg's syndrome and allodynia, Peyron et al. (1998) showed enhanced activation of thalamic nuclei, together with a reduced activation of the anterior cingulate cortex, to tactile cold stimulation in the hemibody with thermoalgesic deficit. The enhanced activation of the thalamic nucleus was explained as the consequence of neosynaptogenesis triggered by deafferentation from spinothalamic tract input blockade (Ralston et al., 1995). The reduced activation of the anterior cingulate cortex could help to explain the different nature of the sensation reported by patients with Wallenberg's syndrome to temperature and pain stimuli applied to the affected side (Peyron et al., 1998; Rousseaux et al., 1999). Laser-induced activity in the anterior cingulate cortex largely contributes to the generation of LEPs (García-Larrea et al., 2003). Therefore, it is conceivable that the mechanisms suggested by Peyron et al. (1998) could partly explain the fact that our patients had some sensation to laser stimuli while the LEPs were absent.

According to the results of our study, our patients with Wallenberg's syndrome would have had some sensation to laser stimulation that was carried towards the central nervous system following preserved ascending sensory channels to induce effects at a subcortical level but not evoked potentials. In the anterolateral tract, authors have recognized the spinothalamic, spinoreticular, spinomesencephalic, and other ascending tracts (Willis and Westlund, 1997). Pain pathways terminating in subcortical structures could, therefore, be responsible for some of the results reported here. The observations made in our patients are in

fitting with the findings reported by Rousseaux et al. (1999). These authors described two patients with a focal ischemic brainstem lesion involving the spinothalamic tract who had loss of temperature sensation and absent LEPs but exhibited a withdrawal reaction when they were exposed to high temperature stimuli. They described their sensation as a deep osseous pain, which quality was clearly different from that of the non-affected side. These observations were interpreted as the result of activation of extra-spinothalamic pain pathways, such as those impinging on the reticular formation. Sensations brought by fibers in this tract are qualitatively different from the pinprick pain sensation (Bowsher, 1976; Rousseaux et al., 1999; Tasker, 1982). We think that either the spinoreticular or collaterals of the spinothalamic tracts could convey the inputs that induced prepulse inhibition in our patients. The dissociation between preservation of conduction up to the brainstem level and absence of cerebral responses could be explained by the fact that the spinoreticular pathway has a more medial location in the brainstem and could have been left undamaged in patients with Wallenberg's syndrome. It is to note that all our patients had the typical lesion in the lateral medulla. Further studies will be required to ascertain whether the same or different results can be found in patients with other distribution of their brainstem lesion (Valls-Solé et al., 1996).

4.2. Higher sensitivity for prepulse inhibition than for the generation of LEPs

Laser stimuli are known to activate pain fibers in the superficial layers of the skin. The late LEPs (N2/P2 potential) are the consequence of activation of the A-delta nociceptors. However, for the afferent volley to induce LEPs there should be some synchronization of inputs reaching the operculoinsular and the anterior cingulate cortices (García-Larrea et al., 2003; Iannetti et al., 2005). According to García-Larrea (2004), cortical evoked potentials result from activation of networks that monitor abrupt changes in sufficiently synchronized sensory inputs to generate a recordable field potential. This was evidently not the case in our patients. However, even if pain inputs are not synchronized enough to generate such a change in cortical networks, they may still be integrated in a brainstem polysensory interneuronal system, enter the prepulse circuit, and block the late blink reflex responses by way of gating on trigeminal afferents (Valls-Solé et al., 1999).

Our results suggest that the energy required for a laser stimulus to induce LEPs is higher than the energy required to generate prepulse inhibition of the blink reflex. This is actually compatible with the known physiological characteristics of a prepulse: a weak stimulus that does not induce a response by its own (Blumenthal and Gescheider, 1987; Graham, 1975). Conscious perception of the sensory input may not be necessary for the stimuli to induce prepulse inhibition. Weak sensory inputs may be masked by another

stimulus and still cause relevant effects (Taylor and McCloskey, 1996). On the other hand, attention is known to increase the size of the long latency evoked potentials (Lorenz and García-Larrea, 2003). Therefore, the relative weakness of the laser stimulus in the affected side may also have favored the absence of LEP with preservation of prepulse inhibition.

Prepulse effects are thought to be mediated by many brainstem nuclei involving connections to the reticular formation (Fendt et al., 2001). These include subpallidal projections to the pedunculo pontine tegmental nucleus (PPTn) and cholinergic neurons that project from the PPTn to the nucleus reticularis pontis caudalis (Koch et al., 1993). The function of prepulse inhibition is to prevent distortion of the sensory processing triggered by the prepulse stimulus. This seems to be a very robust and ubiquitous phenomenon (Ison and Hoffman, 1983). Our findings add to this idea by indicating that the effects of sensory inputs on brainstem reflexes may be preserved even in the absence of conscious perception of the nature of the inputs.

With time, the ischemic lesion that caused Wallenberg's syndrome may trigger plastic changes in the circuitry of pain and temperature sensations that may reinforce the subcortical effects of a potentially dangerous stimulus. However, the results reported here, obtained shortly after presentation of the infarct, indicate that there is no need for a normal function of the spinothalamic tract for a laser stimulus to induce at least some of its protective effects at the level of the brainstem.

Acknowledgements

We are thankful to Antonio García Martínez, PhD, for his help with technical questions. This work was accomplished in part thanks to grants V-2003 REDCO6H-O Red Cien IDIBAPS from the Instituto de Salud Carlos III and PI04970 from FIS.

References

- Arendt-Nielsen L. First pain event related potentials to argon laser stimuli: recording and quantification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:398–404.
- Blumenthal TD, Gescheider GA. Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 1987;24:320–7.
- Bowsher D. Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976;2:361–78.
- Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:227–53.
- Bromm B, Treede RD. Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Rev Neurol* 1991;147:625–43.
- Crucchi G, Romaniello A, Amantini A, Lombardi M, Innocenti P, Manfredi M. Assessment of trigeminal small-fiber function: brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve* 1999;22:508–16.
- Fendt M, Li L, Yeomans JS. Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology* 2001;156:216–24.
- García-Larrea L. Somatosensory volleys and cortical evoked potentials: 'first come, first served'? *Pain* 2004;112:5–7.
- García-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003;33:279–92.
- Graham FK. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975;12:238–48.
- Hansen HC, Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Recovery from brain-stem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:330–8.
- Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67:291–305.
- Iannetti G, Zambreanu L, Crucci G, Tracey I. Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience* 2005;131:199–205.
- Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995;47:1–29.
- Ison JR, Hoffman HS. Reflex modification in the domain of startle. II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 1983;94:3–17.
- Kanda M, Mima T, Xu X, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H. Pain-related somatosensory evoked potentials can quantitatively evaluate hypalgesia in Wallenberg's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996;94:131–6.
- Koch M, Kungel M, Herbert H. Cholinergic neurons in the pedunculo-pontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Exp Brain Res* 1993;97:71–82.
- Lorenz J, García-Larrea L. Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:293–301.
- Palecek J, Paleckova V, Willis WD. Fos expression in spinothalamic and postsynaptic dorsal column neurons following noxious visceral and cutaneous stimuli. *Pain* 2003;104:249–57.
- Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenex F, Veyre L, Froment JC, Mauguère F, Michel D, Laurent B. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 1998;121:345–56.
- Ralston HJ, Ohara PT, Meng XW, Ralston DD. The organization of spinothalamic tract circuitry in the macaque and the role of GABA information processing. In: Besson JM, Ollat H, editors. *Forebrain areas involved in pain processing*. Paris: John Libbey Eurotext; 1995. p. 1–12.
- Rousseaux M, Cassim F, Bayle B, Laureau E. Analysis of the perception of and reactivity to pain and heat in patients with Wallenberg syndrome and severe spinothalamic tract dysfunction. *Stroke* 1999;30:2223–9.
- Saadé NE, Baliki M, El-Khoury C, Hawwa N, Atweh SF, Apkarian AV, Jabbur SJ. The role of the dorsal columns in neuropathic behavior: evidence for plasticity and non-specificity. *Neuroscience* 2002;115:403–13.
- Sun H, Ren K, Zhong CM, Ossipov MH, Malan TP, Lai J, Porreca F. Nerve injury-induced tactile allodynia is mediated via ascending spinal dorsal column projections. *Pain* 2001;90:105–11.
- Tasker RR. Identification of pain processing systems by electrical stimulation of the brain. *Hum Neurobiol* 1982;1:261–72.
- Taylor JL, McCloskey DI. Selection of motor responses on the basis of unperceived stimuli. *Exp Brain Res* 1996;110:62–6.
- Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:303–14.
- Urban PP, Hansen C, Baumgärtner U, Fitzek S, Marx J, Fitzek C, Treede RD, Hopf HC. Abolished laser-evoked potentials and normal

- blink reflex in midlateral medullary infarction. *J Neurol* 1999;246:347–52.
- Valls-Solé J. Startle and prepulse effects. In: Hallett M, editor. *Movement disorders*. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 267–83 [Series editors: JR Daube and F Mauguière].
- Valls-Solé J, Vila N, Obach V, Alvarez R, Gonzalez LE, Chamorro A. Brainstem reflexes in patients with Wallenberg's syndrome: correlation with clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings. *Muscle Nerve* 1996;19:1093–9.
- Valls-Solé J, Valdeoriola F, Molinuevo JL, Cossu G, Nobbe F. Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. *Exp Brain Res* 1999;129:49–56.
- Valls-Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans. *Neurosci Lett* 2000;286:79–82.
- Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2–31.

5.3. Inducción de la respuesta sudomotora simpática cutánea en sujetos sanos voluntarios. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J. *Neurosci Lett* 2002; 1334(2):115-118. (Impact Factor 2002: 2.10)



Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli in normal human subjects

Alvaro Cervera, Misericordia Veciana, Josep Valls-Solé*

Unitat d'EMG, Servei de Neurologia, Hospital Clínic, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Villarroel, 170, Barcelona, 08036, Spain

Received 15 August 2002; received in revised form 20 September 2002; accepted 24 September 2002

Abstract

Laser stimuli (LS) were used to induce sudomotor skin responses (SSRs) in ten healthy human subjects. LS were applied to the dorsum of the hand by means of a CO₂ laser stimulator at an intensity of 120% pain perception threshold. SSRs induced by LS were of longer latency than those induced by electrical stimuli. However, response amplitude and duration were similar with either stimuli. The possibility to activate the sudomotor system by means of stimulation of pain afferents might be of clinical applicability for the functional assessment of pain pathways.

© 2002 Elsevier Science Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Laser stimuli; Pain; Sympathetic skin response; Autonomic nervous system

The sympathetic sudomotor skin response (SSR) is a slow resolving action potential attributable to the depolarization of epidermal eccrine sweat glands [4,13]. In clinical practice, the SSR is usually induced by peripheral nerve electrical stimuli [13,16], but other sensory modalities may also be used [6,17]. However, the possibility of inducing the SSR by selectively activating pain afferents has not been examined yet.

Laser stimuli (LS) selectively activate A δ and C mechano-thermal receptors inducing pinprick and burning sensations that are usually judged as moderately painful. The action potentials generated by LS are conducted to the central nervous system through the spino-thalamic tract and other extralemniscal pain pathways [19]. Our objective was to study whether the SSR could be elicited by LS and to compare its latency, peak amplitude, duration, and excitability recovery curve, with those of the SSR induced by electrical stimuli (ES). A preliminary account of this work has been reported in abstract form [3].

The study was carried out in ten healthy volunteers, six men and four women, 27–50 years of age. None of the volunteers had a personal history of peripheral neuropathy or other neurological disorders. No medication was taken by any of them at the time of the study. All volunteers gave

their informed consent for the study, which was approved by the Ethical Committee of our Institution.

Tests were performed in a room at ambient temperature. Subjects were sitting upright on a comfortable chair with padded armrests. We recorded the SSR in both hands, following the methods described by Shahani et al. [13]. We first measured the skin temperature, and warmed up the limb by immersion into hot water if below 32 °C. We attached pairs of surface recording electrodes over the palm and dorsum of the hand after skin degreasing and cleaning. All recordings were done using a MYSTRO5Plus electromyograph (Oxford Instruments, Old Working, Surrey, UK), which allowed printing on thermosensitive paper. Filters settings were 0.5 Hz to 100 Hz. Sweep speed was 1 s/div, and gain varied between 0.2 and 1 mV/div.

Subjects were shown a demonstration of the type of stimuli to be applied before beginning data collection. ES were applied by surface electrodes attached over the left median nerve at the wrist, at an intensity well above motor threshold for thenar muscles. LS were applied to the dorsum of the left hand. They were delivered by means of a CO₂ laser stimulator prototype (AGM, Barcelona, Spain). This apparatus fires a laser beam of 2 mm diameter, with a maximum power of 15 W, and a duration that could vary between 1 and 100 ms. For the experiments reported here, we used a stimulus intensity of 120% above perceptual pain threshold (PPT). PPT was determined by step-wise increasing of either or both, the stimulus duration

* Corresponding author. Tel.: +34-9-3227-5413; fax: +34-9-3227-5783

E-mail address: jvalls@clinic.ub.es (J. Valls-Solé).

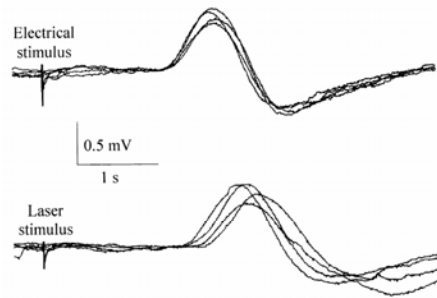


Fig. 1. Four superimposed SSRs induced in the palm of the hand by electrical stimuli (upper graphs) and laser stimuli (lower graphs) in the same subject.

and the stimulus power, until the subject reported a slightly painful pinprick sensation. Subjects were requested to stay awake but relaxed, and pay attention to the eventual delivery of a stimulus on their left hand. After LS delivery, we changed slightly the direction of the laser tube to prevent targeting again the same spot.

We first delivered six single stimuli of each type, randomly intermingled. Then, we studied the LS-induced SSR excitability recovery curve by delivering pairs of LS, separated by interstimulus intervals (ISI) of 2, 4, 6, and 8 s. Two stimulus-pairs were applied for the same ISI for each subject to evaluate the consistency of the response. The direction of the laser beam was manually changed between the two laser stimuli of each pair. To prevent habituation, both single and paired pulses were delivered at random intervals over an extended period of time, never less than 30 s.

Data were analyzed off-line. In the trials containing single stimuli, we measured the onset latency, amplitude and duration of the largest response to the six consecutive stimuli. Latency was measured in milliseconds from the stimulus artifact to the first deflection. Amplitude was measured in mV at the largest peak to peak deflection. Duration was measured from the first significant deviation from the baseline (either upgoing or downgoing) to the last crossing of the baseline. Mean and standard deviation (SD) values of latency, amplitude and duration were compared between LS and ES with the Student's *t*-test. In the trials containing

Table 1
Latency, amplitude and duration of the sympathetic skin response elicited by electrical stimuli and laser stimuli^a

	Latency (s)	Amplitude (μ V)	Duration (s)
ES	1.54 (0.07)	820 (330)	1.65 (0.23)
LS	1.81 (0.14)*	645 (187)	1.93 (0.72)

^a **P* < 0.001.

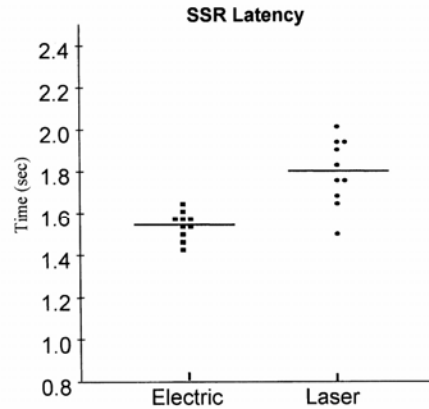


Fig. 2. Scattergram of the onset latency of the largest SSR response obtained in each subject. The mean latency is marked by a horizontal line.

pairs of LS, we divided the amplitude of the SSR generated by the second stimulus by the amplitude of the SSR generated by the first, and expressed the result as the percentage of response recovery for each ISI (SSR%). We plotted the SSR% against the ISI to construct the SSR excitability recovery curves. All calculations regarding SSR excitability were done using the mean values of the two trials.

In all subjects, both ES and LS elicited bilateral SSRs. No significant differences were observed between the responses obtained in both sides, except for the presence of occasional artifacts in the recordings obtained with LS from the ipsilateral hand. Therefore, for clarity of the data, we decided to analyze only the responses induced in the side contralateral to the stimulus. Responses induced by LS had larger latency variability within the same subject than those induced by ES (Fig. 1). The mean values and the SD for the SSR elicited by ES and LS are shown in Table 1, and their distribution values are shown in Fig. 2. Statistical comparison showed a significantly longer onset latency for LS than for ES. However, duration and amplitude of the largest SSR were not statistically significantly different.

With paired LS, the amplitude of the response to the second stimulus varied widely, maintaining an inverse relation with respect to the amplitude of the response to the first stimulus. When the SSR elicited by the first stimulus was of an amplitude similar to the largest response obtained with single stimuli, the response to the second stimulus was absent up to the ISI of 4 s. The mean recovery percentage was 64.5% (SD = 23.7%) at the ISI of 6 s.

The SSR recorded in the palm of the hand is attributed to depolarization of epidermal eccrine sweat glands, innervated by cholinergic sympathetic fibers [13]. The eccrine

glands receive innervation from structures controlling both emotional and thermoregulatory sweating [8]. The shape and amplitude of the response are probably determined by interaction between sweat glands activation and the characteristics of the surrounding epidermal tissue [4].

Many different inputs are able to generate the SSR. Electrical stimulation of a mixed nerve is the method most frequently used in clinical practice. In this case, the afferent fibers are probably medium size myelinated axons [16]. Even though smaller axons can be activated by strong electrical stimuli, they are unlikely to contribute to the generation of the SSR if it has already been generated by activation of the large diameter fibers. We have circumvented this problem by using LS, which only stimulates the poorly myelinated A δ and the unmyelinated C fibers. LS are known to generate long-latency pain-related cerebral evoked potentials [2,5,7], induce late blink reflex responses [12], and cause prepulse inhibition of the electrically induced blink reflex at a delay corresponding to a slowly conducting pathway [18]. Here we demonstrate another effect of LS, which is the generation of the SSR. Latency of the response is longer with LS than with ES, consistent with the slower conducting afferent fibers activated by LS.

LS induces pain sensations in humans by means of activating probably both, polymodal A δ fiber and C-fiber nociceptors, as it has been demonstrated in primates [1,15]. In the study of laser-induced cerebral evoked potentials, activation of A δ fibers, which gives rise to a sensation of pinprick, correlates with the generation of a late laser-evoked potential (LEP) at a latency of about 200 ms, while the activation of C-fibers, which gives rise to a sensation of warmth, correlates with the generation of an ultralate LEP, at a latency of about 1000 ms [9]. We should consider it most likely that the laser stimulus used in our study activated the polymodal A δ -fiber receptors, known to conduct at about 5–30 m/s. With the slowest afferent conduction velocity of 5 m/s, the time taken for the afferent volley generated by pain afferents from the hand to reach the central nervous system may be of about 200 ms. The difference between the mean SSRs induced by ES and LS, of 270 ms, will still be larger, indicating probably that the longer latency of the LS induced SSR with respect to the ES-induced SSR is due not only to a slower afferent conduction pathway, but to additional factors, such as receptor activation with LS vs. direct nerve fibers activation with ES. Another factor contributing to lengthen the latency of the LS-induced SSR might be central processing of pain stimuli, which is also supported by the longer excitability recovery interval for LS- than for ES-induced SSR [10]. Pain afferents ascend towards the central nervous system by way of the spinothalamic, spino-reticular, spino-mesencephalic, and other ascending tracts [19]. Where along this pathway the pain fibers activate the sudomotor centers is unknown at present. Likely candidates for the generation of the SSR are the hypothalamus, the limbic cortex and the mesencephalic and pontomedullary reticular formation

[11,16]. The final common pathway for the neural mechanism is via the sympathetic fibers in the lateral columns of the spinal cord and the pre- and post-ganglionic fibers of cholinergic neurons whose cell bodies are in the sympathetic ganglia [4].

Variability of the response shape and onset latency was larger for LS than for ES. This suggests that synaptic connections mediating the pain-to-sudomotor circuit might be less readily activated than those mediating the response to other sensory stimuli. It is also possible that part of the variability is due to the fact that LS activates receptors rather than axons. A δ nociceptors may require up to 40 ms for them to generate an afferent command [2].

The period of inexcitability after a conditioning stimulus is longer for the SSR than for other reflex responses investigated so far [10]. In spite of the reduced consistency of the responses induced by LS, our data suggest that excitability recovery of the SSR is even longer with LS than with ES. Refractoriness of the effector organ, i.e., the sweat gland, does not account for the long period of inexcitability [10,14]. Therefore, we can suggest the existence of an inhibitory mechanism, acting on the structures involved in the processing of sensory stimuli, before the sudomotor system is engaged.

We conclude that LS are able to induce consistently SSRs in normal subjects. The integrative centers responsible for the SSR are activated later, with a more variable delay, and take longer to recover, with LS than with ES. Testing the LS-induced SSR may be useful in the neurophysiological evaluation of the effects of pain inputs over the sympathetic sudomotor system.

The authors are pleased to acknowledge the sponsorship of FIS, through grant number 01/1539.

- [1] Bessou, P. and Perl, E.R., Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli, *J. Neurophysiol.*, 32 (1969) 1025–1043.
- [2] Bromm, B. and Treede, R., Nerve fiber discharges, cerebral potentials and sensations induced by carbon dioxide laser stimulation, *Hum. Neurobiol.*, 3 (1984) 33–40.
- [3] Cervera, A., Veciana, M., Obach, V. and Valls-Solé, J., Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli, *J. Neurol.*, 248(Suppl. 2) (2001) 82.
- [4] Claus, D. and Schondorf, R., Sympathetic skin response, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol., Suppl.*, 52 (1999) 277–282.
- [5] Hansen, H.C., Treede, R.D., Lorenz, J., Kunze, K. and Bromm, B., Recovery from brain-stem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked potentials, *J. Clin. Neurophysiol.*, 13 (1996) 330–338.
- [6] Hiltz, M.J., Azelrod, F.B., Schweibold, G. and Kolodny, E.H., Sympathetic skin response following thermal, electrical, acoustic, and inspiratory gasp stimulation in familial dysautonomia patients and healthy persons, *Clin. Auton. Res.*, 9 (1999) 165–177.
- [7] Lenz, F.A., Rios, M., Chau, D., Krauss, G.L., Zirh, T.A. and Lesser, R.P., Painful stimuli evoke potentials recorded from

- the parasympathetic cortex in humans, *J. Neurophysiol.*, 80 (1998) 2077–2088.
- [8] Linden, D. and Berlit, P., Sympathetic skin response (SSR) in monofocal brain lesions: topographical aspects of central sympathetic pathways, *Acta Neurol. Scand.*, 91 (1995) 372–376.
- [9] Magerl, W., Ali, Z., Ellrich, J., Meyer, R.A. and Treede, R.D.C., and A δ -fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects, *Pain*, 82 (1999) 127–137.
- [10] Manca, D., Valls-Solé, J. and Callejas, M.A., Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis, *Clin. Neurophysiol.*, 111 (2000) 1767–1770.
- [11] Obach, V., Valls-Solé, J., Vila, N., Gonzales, L.E. and Chamorro, A., Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome, *J. Neurol. Sci.*, 155 (1997) 55–59.
- [12] Romaniello, A., Valls-Solé, J., Iannetti, G.D., Truini, A., Manfredi, M. and Cruccu, G., Nociceptive quality of the laser-evoked blink reflex in humans, *J. Neurophysiol.*, 87 (2002) 1386–1394.
- [13] Shahani, B.T., Halperin, J.J., Boulu, P. and Cohen, J., Sympathetic skin response- a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47 (1984) 536–542.
- [14] Shaver, B.A., Brusilow, S.W. and Cook, R.F., Origin of the galvanic skin response, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 110 (1962) 559.
- [15] Treede, R.D., Meyer, R.A., Raja, S.N. and Campbell, J.N., Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin, *J. Physiol.*, 484 (1995) 747–758.
- [16] Uncini, A., Pullman, S.L., Lovelace, R.E. and Gambi, D., The sympathetic skin response: normal values, elucidations of afferent components and application limits, *J. Neurol. Sci.*, 87 (1988) 299–306.
- [17] Uozumi, T., Nakano, S., Matsunaga, K., Tsuji, S. and Murai, Y., Sudomotor potential evoked by magnetic stimulation of the neck, *Neurology*, 43 (1993) 1397–1400.
- [18] Valls-Solé, J., Veciana, M., Serra, J., Cruccu, G. and Romaniello, A., Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans, *Neurosci. Lett.*, 286 (2000) 79–82.
- [19] Willis, W.D. and Westlund, K.N., Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain, *J. Clin. Neurophysiol.*, 14 (1997) 2–31.

5.4. Anormalidades de la respuesta sudomotoras simpática cutánea a estímulos termoalgésicos en pacientes coniringomielia. Veciana M, Valls-Solé J, Schestatsky P, Montero J, Casado V. J Neurol 2007 on line (Impact Factor 2005: 2.84)

M. Veciana
J. Valls-Solé
P. Schestatsky
J. Montero
V. Casado

Abnormal sudomotor skin responses to temperature and pain stimuli in syringomyelia

Received: 15 May 2006
Received in revised form: 4 August 2006
Accepted: 11 September 2006
Published online: 10 April 2007

M. Veciana, MD · V. Casado, MD
Dept. of Neurology
Hospital de St Boi
Barcelona, Spain

J. Valls-Solé, MD (✉)
P. Schestatsky, MD · M. Veciana, MD
Unitat d'EMG
Servei de Neurologia
Hospital Clínic
Facultad de Medicina
Universidad de Barcelona
Institut de Investigació August Pi i
Sunyer (IDIBAPS)
Villarroel, 170
Barcelona 08036, Spain
Tel.: +34-93/2275413
Fax: +34-93/2275783
E-Mail: jvalls@clinic.ub.es

P. Schestatsky, MD
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Porto Alegre, Brazil

Abstract Thermoalgesic sensory deficits in patients with syringomyelia may escape objective documentation with conventional electrophysiological techniques. We examined six patients with radiologically proven centropinal cavities and patchy thermoalgesic sensory deficits by recording the evoked potentials and the sympathetic sudomotor skin responses (SSR) to laser stimuli. While electrical stimuli to the affected areas induced evoked potentials and SSRs of normal latency and amplitude, CO₂ laser stimulation induced absent or abnormally reduced evoked potentials. Also, warmth and heat pain stimulation with a Peltier thermode induced absent or

abnormal SSRs when applied over the affected areas but well defined SSRs when applied to the corresponding contralateral areas. Our results reveal the utility of recording the SSR to pain and temperature stimuli over specific body sites to demonstrate impairment of pain and temperature pathways in patients with syringomyelia. Comparison of electrical versus laser and temperature induced SSRs is an objective means to evaluate the selective thermoalgesic sensory deficit in these patients.

Key words sympathetic skin response · laser stimulation · syringomyelia · thermal stimulation · electrodermal activity

J. Montero, MD
Dept. of Neurology
Hospital dels Prínceps d'Espanya
Bellvitge, Barcelona, Spain

Introduction

Patients with centromedullary lesions might have a specific disturbance of pain and temperature sensation with irregular distribution. This is usually the case in patients with syringomyelia [9]. In these patients, laser stimuli induce abnormally reduced, delayed or absent laser evoked potentials (LEPs) when stimuli are applied over the hypalgesic dermatomes [7, 21]. We considered the possibility that the dysfunction of the central projection of pain pathways can also be demonstrated

using other neurophysiological tests evaluating the conduction in temperature and pain pathways.

Laser stimuli can induce sudomotor skin responses (SSRs) [2, 17], which reveal the functional organization of a somato-sympathetic reflex pathway. The laser-induced sympathetic skin response has not been used yet for documentation of clinical disorders. Patients with syringomyelia are known to have disorders of sweating, attributed to dysfunction of the sympathetic preganglionic neurons or inhibitory local interneurons [11, 18, 20]. Therefore, we have reasoned

Table 1 Clinical characteristics of patients

Patient	Age/gender(M/F)	Extent syrinx	Sensory loss	
			Pain and Temperature	Touch and Proprioception
1	32 F	C1-conus	Right upper limb	Distal lower limbs
2	51 F	C3-C4	Right upper and lower limbs	Distal lower limbs
3	56 F	C2-D2	Right lateral neck	Normal
4	47 M	C3-D2	Right upper thoracic region (D1-D6)	Normal
5	68 F	D7-conus	Right lower limb	Normal
6	40 F	C2-D8	Left upper limb Abdomen (L > R) Both lower limbs	Distal lower limbs

that the study of the pain-induced SSR could bring unique information, not readily accessible with other non-invasive means, on the connections between pain and sudomotor pathways. Also, evaluation of pain-induced SSRs should contribute to the clinical neurophysiological assessment of lesion localization if used together with psychophysical tests. We considered that synchronized changes in electrodermal activity (EDA), such as in the SSR, can be generated by any stimulus producing a relatively sudden arousal [4, 28]. Thermal stimulation with a Peltier probe can induce such changes [6], bringing the possibility to explore the relationship between subjective sensation and sympathetic reactions.

Methods and patients

■ Patients

The study was carried out in six patients with MRI confirmed syringomyelia who complained of focal or segmental thermoalgesic sensory deficits, as summarized in Table 1. All patients signed an informed consent form for the experiments, which were approved by our local Ethical Committee.

■ Methods

The following tests were done systematically in all patients and the results were compared to reference values (see below) obtained from the study of a group of 10 healthy subjects (five men and five women, aged 27–55 years), examined with the same methods in our own department, whose results have been reported in previous articles [2, 27]. In all tests, we examined the sites with clinical deficits and the corresponding sites in the contralateral non-affected side.

■ Assessment of pain and temperature sensation

Temperature and pain sensations were examined in those areas in which a temperature and pain deficit was detected with clinical examination and in areas that were likely to be affected because of the extent of the MRI lesion. Thresholds for warmth, heat pain and cold sensations were assessed with a 15 × 25 mm thermode (Thermotest; Samedic, Sweden) and threshold for pinprick pain was measured with a CO₂ laser stimulator (AGM Barcelona) following previously described methods [27].

■ Somatosensory evoked potentials

Somatosensory evoked potentials (SEPs) were obtained to electrical stimuli to both median nerves at the wrist and both tibial nerves at the ankle, following standard techniques [12]. We measured the latency of the first negative peak (N20) and the peak to peak amplitude between N20 and the subsequent positive peak (P25) after median nerve stimulation, and P40 latency and the peak to peak amplitude between P40 and the subsequent negative peak (N50).

■ Laser evoked potentials

We examined LEPs to stimuli applied to the dorsum of the hand, as well as to areas in which a temperature and pain deficit was detected with clinical examination or were likely to be affected because of the extent of the MRI lesion. Silver/silver-chloride cup electrodes of 9 mm diameter, filled with conductive adhesive gel were used for recording. The active electrode was placed on Cz, and the reference to linked earlobes. Stimulus intensity was about 1.5 times above the threshold calculated in the non-affected side for each of the stimulated areas. Signals were recorded using either Mystro5Plus or Synergy electromyographs (Oxford Instruments, Surrey, UK). The analysis time was 1 s. The amplifier band pass frequency filter was 0.1–100 Hz. Impedance was maintained at less than 4 k Ω . Ten artefact-free LEPs were recorded for each site of stimulation and averaged off-line. We measured the latency of the N2 and P2 potentials and the N2/P2 amplitude.

■ Sympathetic skin response to electrical and laser stimuli

The SSRs were recorded simultaneously from both hands. The active recording electrode was attached to the palm and the reference one to the dorsum. Recordings were done using a MYSTRO5Plus or a Synergy electromyograph (Oxford Instruments, Surrey, UK). Filter settings were 0.5–100 Hz. The analysis time was 10 s. Before testing the effects of somatosensory stimuli, we made sure that auditory/emotional SSRs were present in all patients by calling unexpectedly aloud the patients names. We examined the SSRs to electrical stimuli (eSSR) and laser stimuli (ISSR), which were applied to the areas where the patients reported sensory deficit and those that were likely to be affected because of the extent of the MRI lesion. Additionally, we applied electrical stimuli to the median nerve at the wrist in both sides at an intensity inducing a supramaximal CMAP of the thenar muscles [6], and laser stimuli to the dorsum of the hand at an intensity of about 1.5 times the threshold calculated in the non-affected side [2, 17]. In all instances, we recorded five responses to each type of stimulus and side of stimulation, in trials separated at least by intervals of 20 s. We measured the latency and amplitude of the responses elicited in either hand by electrical and laser stimuli.

■ Quantitative thermoalgesic testing with simultaneous recording of EDA of the hand

We applied thermal stimuli with the Peltier's probe of a thermostat. The stimulating area was put in contact with the skin overlying the site of thermoalgesic sensory deficit and, in a second run, over the corresponding site in the contralateral side. The base temperature, of 31°C, was made to increase at a rate of 0.5°C/s up to 48.0°C. We recorded the EDA in the hand ipsilateral to the stimulus with the same setup described in the previous paragraph for recording the SSR. The subjective perception of temperature and pain was recorded using an electronic visual analog scale (VAS) made out from a 12 cm long linear potentiometer (RS Components Ltd, Corby, UK). Subjects were instructed to move the potentiometer from the left edge, marked with 0, towards the right edge, marked with 10. We also pointed out to the subjects the presence of a half-way mark of a 5 and of a coloured strip changing from white to yellow to red that were attached to the scale to help the patients identify the meaning of VAS. They were conveniently instructed to use the first half (between 0-white and 5-yellow) to mark the perception of warmth and the second half (between 5-yellow and 10-red) to mark the perception of heat pain. Signals from the thermostat, the electronic VAS, and the EDA were fed into a desk computer at a sampling rate of 200 Hz for off-line analysis. We repeated the same experiment three times in each site. We measured the latency from stimulus onset to the first relevant change in EDA. This was considered when the peak amplitude of the change was larger than 2 SD above the individual's mean background, determined in the preceding 5 s. We also measured the temperature of the Peltier probe at the time of the relevant change in EDA and the latency of the subjective perception from the VAS score. The subjective threshold of warmth was determined as the onset of VAS score, and that of pain was determined as the time in which subjects scored above the mark of 5.

■ Data reduction and analysis

For each subject, we obtained the mean and the standard deviation among all tests for each measurable variable, separated according to the site of the stimulus. These included thresholds for psychophysical tests and latency and amplitude for all responses. Results obtained in our patients were evaluated with respect to reference values calculated as 3 SD from the mean obtained in the study of healthy control subjects done in our Department using the same methods [27] or data published in the literature [3, 12, 24]. Analysis of the results obtained from recording the EDA and the subjective score with the electronic VAS system to thermoalgesic stimulation was only descriptive, because of the lack of normative values.

Statistical analyses were done using the non-parametric Wilcoxon ranks test for comparison of data obtained by applying the same type of stimulus to the affected and the non-affected sides. In the case of the SSR, we compared the percentage of responses induced by electrical and laser stimuli applied on the same region. The latency and amplitude of the SSRs recorded in the hand ipsilateral to the stimulus were compared to those recorded in the contralateral hand with the paired *t*-test.

Results

Thresholds for warmth, cold, heat pain and laser pinprick were increased for all sensory modalities in areas with subjective clinical deficit in comparison to symmetrical contralateral non-affected areas ($p < 0.05$). The SEPs to median nerve stimulation (N20) were normal in all patients, with latency values

ranging from 18.0 to 22.3 ms, and amplitudes ranging from 0.8 to 4.8 μ Vs. Those from posterior tibial nerve stimulation (P40) were normal in patients 3, 4 and 6, with latencies ranging from 37.1 to 39.2 ms, and amplitudes ranging from 2.3 to 5.0 μ Vs. In patient 1, the P40 to left posterior tibial nerve stimulation was delayed with respect to the contralateral side (41.6 ms vs. 39.6 ms). In patient 2, the P40 was absent to stimulation of either leg. In patient 5, the P40 was delayed to stimulation of both sides (55.2 ms to right side stimulation and 55.7 ms to left side stimulation). Statistical analyses did not reveal significant differences between sides for N20 or P40 latency or amplitude ($p > 0.05$ for all comparisons). LEPs were absent in patients 1, 3, 4, 5, and 6, and delayed with respect to the contralateral side in patient 2, when stimuli were applied to the areas with thermoalgesic sensory deficit. LEPs were also abnormally delayed in patient 3 to stimulation to the dorsum of the right hand where the thresholds for warmth, cold, heat pain and laser pinprick sensations were abnormal. An example is shown in Fig. 1 for the affected and non-affected sides, together with an axial and sagittal slice of the MRI from a demonstrative patient.

Table 2 shows relevant results from the analysis of LEPs and ISSR. The eSSR was normal in both hands in all patients to stimuli to the median nerve of both sides, and to the skin overlying the region of the sensory deficit and the corresponding contralateral region, with no statistically significant differences between the affected and non-affected sides ($p > 0.05$ for all comparisons). On the contrary, the ISSR to stimulation of the same points was either abnormal or absent in all patients and the statistical analysis showed significant differences in amplitude between the affected and the non-affected regions ($p < 0.05$ for both, dorsum of the hand and selected regions with sensory deficit). Figure 2 shows the ISSR and eSSR taken from the affected and non-affected sides of a representative patient.

Temperature stimulation with the Peltier thermode elicited consistently synchronized changes in EDA (SSR) when applied to the non-affected body sites. The latency of the SSR corresponded roughly to a few seconds after subjective perception of warmth and to the moment in which the temperature increase evoked pain sensation (Fig. 3, Table 3). In contrast, the number of SSRs was reduced when the thermode was applied to the affected area. Inspection of recordings revealed that patients did not report perception of any sensation, nor they had any significant change in background EDA, with warmth stimulation. Interestingly, however, a response was present at the moment in which the temperature reached the maximum, corresponding with some subjective perception, which was a few seconds delayed with respect to

Fig. 1 Sagittal and axial slices of the MRI in patient number 1, and her evoked potentials to laser stimuli applied to the dorsum of the hand. Note the absence of an evoked potential to stimulation of the affected side

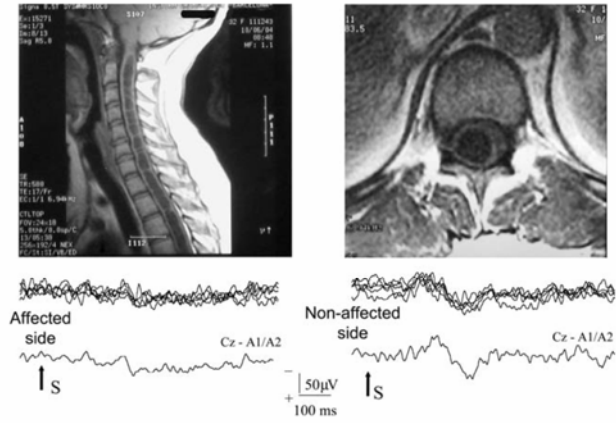


Table 2 LEPs and ISSRs obtained from stimuli applied to both hands and to representative areas with sensory deficit

Patient	Stimulation site	LEPs		ISSR	
		Latency N2/P2 (ms)	Amplitude (µV)	Latency R/L (ms)	Amplitude R/L (mV)
1	R hand (a)	NR	NR	NR/NR	NR/NR
	L hand	224/336	69	1.6/1.5	1.2/1.2
2	R hand (a)	278*/404*	16	1.6/1.6	0.2*/0.2*
	L hand	222/332	28	1.6/1.5	1.0/1.3
3	R shoulder (a)	NR	NR	NR/NR	NR/NR
	L shoulder	196/371	41	1.7/1.6	1.6/1.6
4	R upper thorax (a)	NR	NR	NR/NR	NR/NR
	L upper thorax	219/303	38	2.0/1.9	0.9/1.6
5	R leg (a)	NR	NR	NR/NR	NR/NR
	L leg	261/304	44	1.8/1.8	2.7/2.2
6	R hand	210/356	41	1.9/1.8	0.5/0.5
	L hand (a)	NR	NR	NR/NR	NR/NR

NR = no response

*abnormal value because of delayed latency, increased side to side difference or inconsistency of the response
(a)affected region

the perception of pain sensation in the non-affected side. Statistical analyses showed significant differences between stimulation sides in the number of EDA changes, in their latency, and in the temperature at which the changes occurred ($p < 0.05$ for all comparisons).

Discussion

The results of our study show abnormalities in the generation of the SSR by stimuli activating pain and temperature receptors in discrete body regions of patients with syringomyelia. This abnormality comes to complement the observation of abnormal LEPs in these patients [7, 21]. The novelty of the

information provided here resides in bringing for the first time evidence of disordered sudomotor sympathetic reflex response to pain and temperature stimuli in patients with syringomyelia. This information has practical implications and may be clinically relevant in some cases. The observation of coincidental abnormalities in LEPs and ISSRs points to a lesion at a site caudal to where pain inputs activate the sympathetic sudomotor tract. Furthermore, recording the ISSRs requires fewer number of stimuli than recording the LEPs, which could have practical implications in some patients. Furthermore, our results may bring further knowledge on the pathophysiology of the known abnormalities in control of sweating reported by some patients [11, 18, 20].

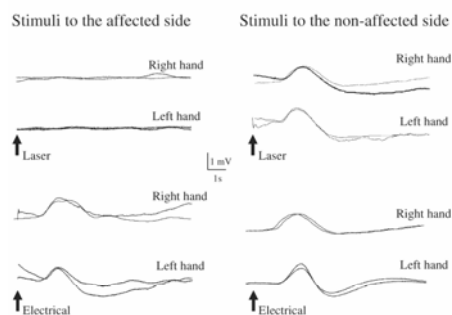


Fig. 2 Electrically and laser-induced sympathetic sudomotor skin responses in patient number 1. Stimuli are always delivered at onset of the trace. Note the absence of a response when the laser stimuli were used, and the apparently normal responses to electrical stimuli

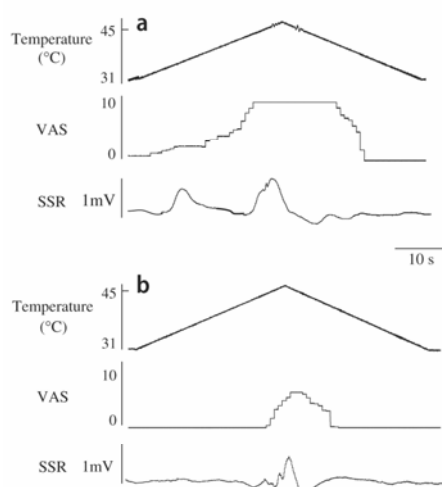


Fig. 3 Examples of recordings of temperature (uppermost trace), electronic visual analog scale (2nd trace), and the sympathetic sudomotor skin responses obtained to thermal stimulation. (A) Recordings after stimulation applied to the non-affected side. (B) Recordings from the affected side

■ Laser-induced SSR

The somatosympathetic reflex circuits leading to the generation of the SSR are usually studied with electrical stimulation [4, 19, 28]. In that case, the afferents leading to the response are mildly and highly mye-

linated fibers and spinal pathways, with a relatively rapid conduction velocity [25]. However, these pathways are usually spared in patients with syringomyelia who, accordingly, did not have abnormalities in the eSSR in our study. Pain and temperature stimuli seem to be better suited for the study of the SSR in patients with syringomyelia because they activate the corresponding receptors, avoiding depolarization of large myelinated fibers. Neither the ISSR nor the temperature-induced SSR have been used before for documentation of clinical disorders except for a single report on the SSR generated by thermal stimulation in patients with familial dysautonomia [6].

Selective abnormalities in pain and temperature pathways have been documented already in patients with syringomyelia by showing abnormalities in LEPs when SEPs were comparatively normal [7, 21]. In our patients, the cerebral SEPs to electrical stimuli of the median nerve were normal even though some patients had a well documented sensory deficit in an area involving the nerves stimulated (patients 1, 2 and 3). Although the potential recorded with anterior cervical electrodes attached on the skin surface of the midline supra-glottal region has been reported to demonstrate abnormalities of the spinal components of SEPs in patients with syringomyelia [7, 15, 16], this potential does not express signal transmission in the dorsal column system and is not directly correlated with pain and temperature sensations [7, 21]. In our patients, the absence of abnormalities in early cortical components of SEPs in areas with thermoalgesic sensory deficit indicates that large fiber afferent tracts in the spinal cord were spared.

Recording of the SSR has some advantages in comparison to recording of the evoked potentials. It is technically less demanding, requires fewer stimuli and, if simultaneously recorded in both palms, allows for distinction between afferent or efferent impairments. The normality of eSSRs in regions with sensory deficit where main nerve trunks are not readily accessible confirmed that large myelinated fibers were unaffected. In contrast, the ISSR showed clearcut abnormalities in all patients. The fact that similar results were obtained from the evaluation of LEPs and laser-induced SSR in all patients locates the dysfunction in the thermoalgesic tract at a point before it activates the sudomotor sympathetic reflex circuits. The circuit of laser-induced SSR is thought to begin in the activated pain receptors, follow the A δ and C fibers travelling in the peripheral nerves, enter the spinal cord by the dorsal root, cross the midline near the anterior white commissure, and ascend towards the central nervous system by way of the spinothalamic, spino-reticular, spino-mesencephalic and other ascending tracts [23, 26, 29]. The lesion in syringomyelia usually begins at the central canal and extends

Table 3 Significant changes in EDA induced by thermoalgesic stimuli, and subjective perception thresholds determined with VAS

Patient	Stimulus site	Warmth				Heat pain			
		VAS		SSR		VAS		SSR	
		Time (s)	Temp (°C)	Time (s)	Temp (°C)	Time (s)	Temp (°C)	Time (s)	Temp (°C)
1	R arm (a)	NR	NR	NR	NR	32.2	47.1	34.0	48.0
	L arm	6.8	34.4	10.0	36.0	23.0	42.5	25.8	43.9
2	R arm (a)	NR	NR	NR	NR	32.0	47.0	33.0	47.5
	L arm	6.0	34.0	8.8	35.4	28.6	45.3	31.2	46.6
3	R shoulder (a)	NR	NR	NR	NR	30.4	46.2	33.6	47.8
	L shoulder	6.6	34.3	9.0	35.5	27.6	44.8	29.4	45.7
4	R upper thorax (a)	NR	NR	NR	NR	29.8	45.9	31.9	46.9
	L upper thorax	7.0	34.5	9.2	35.6	23.0	42.5	24.8	43.4
5	R leg (a)	NR	NR	NR	NR	31.2	46.6	32.4	47.2
	L leg	10.4	36.2	13.4	37.7	21.4	41.7	23.8	42.9
6	R arm	7.2	34.6	9.4	35.7	18.4	40.2	20.2	41.1
	L arm (a)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Numbers are the onset latency of significant changes in EDA (time) and the temperature at which they occurred (temperature)

Recording only in the side ipsilateral to the stimulus

(a): Affected side; NR = No response

into the commissures and the grey substance, probably damaging the spinothalamic tract at that level. Pathways for pain and temperature sensation may be interrupted either postsynaptically in the dorsal horn or at the anterior commissure. The long ascending and descending tracts are often spared initially in patients with syringomyelia, which is a further argument to use techniques allowing for the study of focal or segmental sensory inputs rather than those based on stimulation of nerve trunks.

The autonomic sudomotor efferent track can be activated at the hypothalamus or at other subcortical integrative centers in the brainstem or the spinal cord. The impulses are conveyed to the neurons of the intermedio-lateral columns and to the sympathetic ganglia and axons innervating the sweat gland. Where along this pathway the pain fibers activate the sudomotor centers is unknown at present. Likely candidates for the generation of SSR are the hypothalamus, the limbic cortex and the mesencephalic and pontomedullary reticular formation [28]. However, the possibility exists of segmental integrative centers [13, 14]. In the case of our patients, the observation of bilateral abnormalities to unilateral stimulation and the preservation of normal responses to contralateral stimuli points out to the localization of the impairment on the afferent branch, and to the normal functioning of integrative centers and bilateral efferent circuits. An indirect consequence of our observations is that patients with syringomyelia complaining of hyperhidrosis (our patients 2, 4 and 6) may not have a disorder of the efferent sympathetic outflow but of the integration of sensory inputs on sympathetic centers. Whether afferent inputs contribute to the regulation of sweating is not completely

known. However, excessive sweating in certain regions can be a manifestation of compensatory sweat gland activity in patients with defective sweating in another body region, such as in the harlequin syndrome [8].

■ Temperature-induced SSR

The SSR can be elicited by stimuli of many different sensory modalities [6, 28]. The latency of the response is largely influenced by the slow conduction in the sympathetic efferent tract. However, responses to the laser-induced activation of slowly conducting afferent fibers are distinguished from those elicited by electrical stimulation because of an onset latency delay of about 200 ms in the former with respect to the latter [2]. Similarly delayed responses are likely to occur with temperature stimuli, which should follow a circuit similar to the one suggested for the laser-induced SSR. However, latency determination with temperature stimuli is technically more difficult because of the relatively slow rising of stimulus intensity. Hilz et al. [6] used rapid rising temperature stimulation (5°C/s). On the contrary, we decided to use a very slow rising temperature stimulus, between 31 and 48°C at a rate of 0.5°C/s. We thought that this could lead to separate activation of at least two types of receptors: warmth receptors and heat pain receptors.

The C-warmth receptors have a heat threshold below 40°C [1, 10], whereas the A-delta mechano-heat type II (A-MH II) nociceptors have a heat threshold above 46°C [1, 22]. Accordingly, in the exam of the non-affected side, our patients described a sensation clearly divided into two slopes and the changes in

EDA were also clearly divided into two groups. The one with the shortest latency is likely generated by the detection of warmth as the first noticeable change in temperature. The one with the longer latency, larger and more complex, is probably due to the detection of pain as a separate sensation induced by the increase in temperature. The actual mean temperature at which the changes in EDA were detected is compatible with these proposals.

Abnormalities in temperature and pain sensation could be dissociated [5, 21]. In our study, although the SSRs induced by temperature stimuli were abnormal in all sites in which the laser-induced SSR was also abnormal, a difference was observed between the short latency and the long latency responses elicited by stimuli with the Peltier thermode. Most patients exhibited long latency responses even though their amplitude was reduced. In some of them, the SSR induced by painful temperature stimuli was present when the laser-induced SSR was absent. Such dissociation between responses from both types of pain-inducing stimuli may be useful to study patients with syndromes presenting with selective involvement of either pain or temperature pathways. Due to the nature of the stimulus, it is likely that the tempera-

ture-elicited pain stimulus involved more temporal summation of sensory inputs than laser-induced pain stimuli, and that the remaining sensations that the patients experienced with temperature-induced stimuli were related to such temporal summation in the central nervous system. The study of the SSR induced by pain and temperature stimuli is a useful neurophysiological tool for the study of patients with impairment of pain and temperature perception, and an interesting addition to the study of pain pathways with laser stimuli and psychophysical techniques. It may provide new insights into the physiology of temperature and pain-induced reflex responses.

We conclude that patients with syringomyelia might have a rather variable distribution and degree of impairment of pain and temperature sensations. Psychophysical and neurophysiological studies might show no uniform or distinctive results. However, our results are in keeping with the clinical expression of the disease and brought additional objective information on the complaints of the patients.

■ **Acknowledgements** This work was accomplished in part thanks to grant PI040970 from FIS.

References

1. Arent-Nielsen L, Chen CAN (2003) Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin/Clin Neurophysiol* 33:259-268
2. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J (2002) Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli in normal human subjects. *Neurosci Lett* 334:115-118
3. Chong PST, Cross DP (2004) Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 29:734-747
4. Claus D, Schondorf R (1999) Sympathetic skin response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52:277-282
5. Hansen HC, Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B (1996) Recovery from brain-stem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 13:330-338
6. Hilz MJ, Azelrod FB, Schweibold G, Kolodny EH (1999) Sympathetic skin response following thermal, electrical, acoustic, and inspiratory gasp stimulation in familial dysautonomia patients and healthy persons. *Clin Auton Res* 9:165-177
7. Kakigi R, Shibasaki H, Kuroda Y, Neshige R, Endo C, Tabuchi K, Kishikawa T (1991) Pain-related somatosensory evoked potentials in syringomyelia. *Brain* 114:1871-1889
8. Lance JW, Drummond PD, Gandevia SC, Morris JG (1988) Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51:635-642
9. Larroche JC (1984) Syringomyelia and syringobulbia. In: Adams JH, Corsellis JAN, Duchon LW (eds) *Greenfield's neuropathology*, 4th edn. London. Edward Arnold, pp 396-402
10. Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD (1999) C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain* 82:127-137
11. Masur H, Schulte-Oversohl U, Papke K, Oberwittler C, Vollmer J (1996) Involvement of the autonomic nervous system in patients with syringomyelia - a study with the sympathetic skin response. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 36:43-47
12. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, Jones SJ, Kakigi R, Matsuoka S, Nuwer M, Rossini PM, Shibasaki H (1999) Somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 52:79-90
13. Nicotra A, Catley M, Ellaway PH, Mathias CJ (2005) The ability of physiological stimuli to generate the sympathetic skin response in human chronic spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 23:331-339
14. Obach V, Valls-Solé J, Vila N, Gonzalez LE, Chamorro A (1998) Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome. *J Neurol Sci* 155:55-59
15. Ragazzoni A, Amantini A, Lombardi M, Macucci M, Mascalchi M, Pinto F (1993) Electric and CO₂ laser SEPs in a patient with asymptomatic syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 88:335-338
16. Restuccia D, Di Lazaro V, Valeriani M, Colosimo C, Tonali P (1996) Spinal responses to median and tibial nerve stimulation and magnetic resonance imaging in intramedullary cord lesions. *Neurology* 46:1706-1714

17. Rossi P, Truini A, Serrao M, Iannetti GD, Parisi L, Pozzessere G, Cruccu G (2002) Sympathetic skin response evoked by laser skin stimulation. *Funct Neurol* 17:129-132
18. Saito H, Omura K, Tateyama M (2000) Alternating monomeric paresis with decreased skin temperature and hyperhidrosis in a case of thoracolumbar myelopathy. *Clin Auton Res* 10:77-80
19. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J (1984) Sympathetic skin response, a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:536-542
20. Sudo K, Fujiki N, Tsuji S, Ajiki M, Higashi T, Niino M, Kikuchi S, Moriwaka F, Tashiro K (1999) Focal (segmental) dyshidrosis in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:106-108
21. Treede RD, Lankers J, Frieling A, Zangemeister WH, Kunze K, Bromm B (1991) Cerebral potentials evoked by painful laser stimuli in patients with syringomyelia. *Brain* 114:1595-1607
22. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN (1995) Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 483:747-758
23. Treede RD (2003) Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *J Neurol* 250:1152-1161
24. Truini A, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, Iannetti GD, Cruccu G (2005) Laser-evoked potentials: normative values. *Clin Neurophysiol* 116:821-826
25. Uncini A, Pullman SL, Lovelance RE, Gambi D (1988). The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci* 87:299-306
26. Urban PP, Hansen C, Baumgärtner U, Fitzek S, Marx J, Fitzek C, Treede RD, Hopf HC (1999) Abolished laser-evoked potentials and normal blink reflex in midlateral infarction. *J Neurol* 246:347-352
27. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, Callén A, Robles B (2005) Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome. *Pain* 117:443-449
28. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P (2003) Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res* 13:256-270
29. Willis WD, Westlund KN (1997) Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 14:2-31

6.DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1 PRINCIPALES APORTACIONES DE LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS PRESENTADOS

De la estimulación láser se han estudiado ampliamente los potenciales corticales evocados relacionados con el dolor, no obstante poco se ha profundizado en sus efectos subcorticales. En este trabajo de tesis se estudian dos de dichos efectos: la inhibición por prepulso del reflejo del parpadeo y la generación de una respuesta sudomotora en sujetos sanos y pacientes con déficits de la sensibilidad termoalgésica.

Mediante el estímulo láser, que recordemos despolariza las fibras A δ y C, se puede analizar la repercusión de los estímulos dolorosos a lo largo de diferentes puntos de las vías del dolor. Las respuestas generadas a nivel cortical son los potenciales evocados cerebrales o PELs (Bromm y Treede 2001; Treede 2003; García-Larrea y cols., 2003). A nivel del tronco del encéfalo se generan respuestas tardías del reflejo del parpadeo (Romaniello y cols., 2002a), el periodo de silencio de los músculos que cierran la mandíbula (Ellrich y cols., 1997; Cruccu y Romaniello 1998; Romaniello y cols., 2003a) y la inhibición por prepulso del reflejo del parpadeo que se analiza en este trabajo de tesis (Valls Solé y cols., 2000; Veciana y cols., 2005). La integración sensitivo-motora de los estímulos láser se traduce en el tiempo de reacción (Tarkka y cols., 1992). Finalmente, otro efecto de la estimulación láser que aquí se ha puesto de manifiesto es la reacción emocional involuntaria que se traduce por una respuesta simpática cutánea (RSSC).

Las aferencias termoalgésicas, como ya era de suponer por la gran importancia que tienen en mantener la integridad física, poseen numerosas conexiones a nivel subcortical y participan en numerosos circuitos. En este trabajo de tesis se han puesto de manifiesto la participación de las aferencias algésicas en las funciones integrativas del tronco del encéfalo examinadas a través del efecto del prepulso inducido por estímulos láser en la modulación del reflejo del parpadeo primero en sujetos sanos con el objetivo de describir su comportamiento e intentar entender su fisiología y posteriormente en sujetos con una alteración de la sensibilidad termoalgésica como son los pacientes con síndrome de Wallenberg. También se ha estudiado la participación de las aferencias termoalgésicas en los circuitos somatosimpáticos capaces de producir una respuesta sudomotora primero en sujetos sanos con el fin de caracterizar las peculiaridades de dicha activación con respecto a la más convencional de la estimulación eléctrica, y posteriormente en pacientes con una alteración en los circuitos espinales que conducen los impulsos hasta los centros de integración somato-simpática, como es el caso de la siringomielia.

Aportaciones de la investigación al conocimiento de la fisiopatología del síndrome de Wallenberg.

Se admite que los efectos del prepulso están mediados por un circuito en el que intervienen conexiones entre los ganglios basales y núcleos reticulares del tronco del encéfalo (Davis y Gendelman 1977; Koch y cols., 1993; Saitoh y cols., 1987; Swerdlow y Geyer 1993). Las neuronas de los núcleos reticulares de la unión bulbo-protuberancial no son específicas de cada modalidad sensorial (Wu y cols., 1988) por lo tanto

pueden responder de forma similar a impulsos generados en diferentes aferentes sensitivos.

Los impulsos procedentes de los aferentes sensitivos algésicos ascienden hacia el sistema nervioso central a través del haz espinotalámico, espinomesencefálico, espinoreticular y otros tractos ascendentes (Willis y Westlund 1997). Cuando alcanzan el tronco del encéfalo envían probablemente proyecciones a la formación reticular donde se integran, al igual que otros impulsos somatosensoriales mecánicos o eléctricos, en un sistema interneuronal polisensorial (Rimpel y cols., 1982). Después de su entrada en el circuito del prepulso son capaces de bloquear las respuestas tardías del reflejo del parpadeo a través de la interferencia con los aferentes trigeminales (Ison y cols., 1990; Rossi y Scarpini, 1992; Valls-Solé y cols., 1999).

La latencia a la que se produce el efecto del prepulso por rayo láser es unos 200 ms mayor que la producida por impulsos eléctricos o mecánicos aplicados en la misma localización, lo cual es compatible con aferencias en fibras de conducción más lenta, tales como las A δ . (Bromm y Treede 1991; Towell y cols., 1996; Cruccu y cols., 2000; Cervera y cols., 2002).

La facilitación de la respuesta R1 que se observa a cortos intervalos interestímulos por prepulsos eléctricos o mecánicos podría ser debida a que algunos impulsos proyectan directamente en las motoneuronas del núcleo del nervio facial induciendo una ventana de facilitación para otros impulsos excitatorios que alcanzan simultáneamente dichas motoneuronas (Ison y cols., 1990; Rossi y Scarpini 1992; Boelhouwer y cols., 1991; Valls-Solé y cols., 1999). Dicha facilitación no ha sido

observada con los estímulos láser (Valls-Solé y cols., 2000). Posibles explicaciones para la falta de facilitación de R1 con prepulsos láser son la dispersión de la descarga aferente después de un recorrido relativamente largo y polisináptico o bien que, entre otras diferencias fisiológicas entre las aferencias dolorosas y las de fibra gruesa, esté la de no interferir en el circuito del R1.

Intentando profundizar más en el conocimiento de los efectos del prepulso mediado por estímulos láser ha sido muy interesante valorar su comportamiento en pacientes con déficit de la percepción termoalgésica como son los pacientes con síndrome de Wallenberg, ya que esto nos puede permitir poner de manifiesto las posibles diferencias entre los efectos a nivel cortical y aquellos que ocurren a nivel subcortical. Los efectos a nivel cortical fueron evaluados por medio de la percepción consciente, en los exámenes cuantitativos de la sensibilidad y los PELs. Los efectos subcorticales han sido evaluados por medio del estudio de la inhibición por prepulso.

De acuerdo con la literatura, los pacientes con síndrome de Wallenberg presentan una alteración en la sensación térmica y algésica medida con termotest y una disminución del umbral láser (Hansen y cols., 1996; Kanda y cols., 1996; Urban y cols., 1999). La alteración de los PELs en pacientes con síndrome de Wallenberg traduce una alteración del tracto espinotalámico a nivel del tronco del encéfalo (Hansen y cols., 1996; Kanda y cols., 1996b; Urban y cols., 1999; Treede y cols., 2003). Sorprendentemente en estos pacientes que presentan una alteración de la percepción termoalgésica y de los PELs, la inhibición por prepulso láser del reflejo del parpadeo estuvo preservada y no fue diferente de la

normal. Esta observación nos lleva a varios puntos de discusión para intentar encontrarle una explicación adecuada: una posibilidad sería que los inputs que inducen la inhibición por prepulso son vehiculados por vías distintas de las que inducen los PELs. Otra posibilidad podría ser que el circuito del prepulso se activara por impulsos que son insuficientes para activar las estructuras que generan los PELs.

Las aferencias nociceptivas alcanzan el sistema nervioso central a través de diversas vías, en el tracto anterolateral se han descrito los haces espinotalámico, espinomesencefálico y otros haces ascendentes (Willis y Westlung, 1997). También en la columna dorsal se han descrito entradas nociceptivas viscerales (Saadé y cols., 2002; Sun y cols., 2001; Hirshberg y cols., 1996) y activación en ratas tras la inducción de dolor intenso por la inyección de capsaicina (Palecek y cols., 2003). Por otro lado, Peyron y cols., (1998) han mostrado en pacientes con síndrome de Wallenberg y alodinia al frío, una activación aumentada de los núcleos del tálamo, junto con una activación reducida del córtex cingulado anterior. Esta activación reducida puede ayudar a entender la diferente calidad de la sensación explicada por los pacientes con síndrome de Wallenberg a estímulos dolorosos y táctiles aplicados en el lado afecto (Peyron y cols., 1998; Rouseaux y cols., 1999). Por otro lado es conocido que el córtex cingulado anterior contribuye de forma relevante en la generación de los PELs (García-Larrea y cols., 2003). Por tanto sería posible que los mecanismos sugeridos por Peyron y cols. (1998) pudieran en parte explicar el hecho que nuestros pacientes presentasen alguna sensación al estímulo láser mientras que los PELs estaban ausentes.

Las vías del dolor que terminan en estructuras subcorticales podrían ser responsables de algunos de los resultados recogidos en nuestro estudio. Todo ello encajaría con la descripción por Rouseaux y cols. (1999) de dos pacientes con síndrome de Wallenberg y, por lo tanto, con lesión del haz espinotalámico, que presentaban severa alteración de la sensibilidad termoalgésica, junto con un reflejo de retirada al estar expuestos a estímulos de altas temperaturas. Estos pacientes describían una sensación claramente distinta de la del lado no afecto, como un dolor óseo y profundo. Estas observaciones las interpretan como el resultado de la activación de haces dolorosos extra-espinotalámicos, como los que acaban en la formación reticular. Las sensaciones vehiculadas por estos haces son cualitativamente distintas de la sensación de primer dolor (Bowsher, 1976; Rouseaux y cols., 1999; Tasker, 1982).

Nuestros pacientes presentaron alguna sensación al estímulo láser, que pudo ser vehiculada hacia el sistema nervioso central por haces ascendentes sensitivos preservados en el síndrome de Wallenberg capaces de inducir efectos subcorticales pero no PELs. Candidatos podrían ser el haz espinoreticular o colaterales de los haces espinotalámicos que podrían llevar inputs capaces de inducir la inhibición por prepulso observada en nuestros pacientes. La preservación de estos haces se puede explicar porque presentan una localización más medial en el tronco del encéfalo y podrían no lesionarse en pacientes con un síndrome de Wallenberg clásico como el de nuestros pacientes que presentaban un infarto en la fosita lateral del bulbo. Haría falta realizar estudios en pacientes con lesiones de otra localización a nivel del tronco del encéfalo para reforzar esta hipótesis. Otra posible explicación al efecto subcortical de prepulso preservado en pacientes con potenciales

evocados corticales alterados sería que para generar una respuesta cortical se necesita después de haber activado con láser los nociceptores A δ que la descarga aferente alcance con una mínima sincronización la corteza opérculo-insular y el cíngulo anterior (García-Larrea., 2003; Iannetti y cols., 2005). García-Larrea (2004) propone que los potenciales evocados corticales resultan de la activación de redes neuronales que monitorizan cambios lo suficientemente abruptos y sincronizados como para generar un potencial evocado registrable. Evidentemente esto no les sucede a nuestros pacientes con síndrome de Wallenberg y déficit sensitivo termoalgésico. Sin embargo, incluso con impulsos dolorosos no sincronizados suficientemente como para producir unos potenciales evocados, los impulsos aferentes podrían integrarse a nivel del tronco del encéfalo en el circuito del prepulso y bloquear las respuestas tardías del reflejo del parpadeo al interferir con los aferentes trigeminales (Valls-Solé y cols., 1999). De nuestros resultados se podría inferir que la energía requerida para generar los PELs es mayor que la necesaria para producir la inhibición por prepulso del reflejo del parpadeo. Esto sería compatible con la característica más fundamental del fenómeno de prepulso: el estímulo de prepulso es un estímulo débil que no induce una respuesta por si mismo (Blumenthal y Gescheider, 1987; Graham, 1975). La percepción consciente de un estímulo no es necesaria para que se produzca el efecto del prepulso, incluso estímulos débiles que pueden estar enmascarados por otros estímulos pueden seguir causando efectos relevantes (Taylor y McCloskey, 1996; Valls-Solé y cols., 2005).

La función de la inhibición por prepulso es evitar la distorsión del proceso sensitivo iniciado por el estímulo del prepulso. Este parece ser un fenómeno robusto y ubicuo (Hoffman y Ison, 1980; Ison y Hoffman,

1983). Estos hallazgos seguirían esta línea de razonamiento, añadiendo que los efectos de los impulsos sensitivos en los reflejos del tronco del encéfalo pueden estar preservados incluso en ausencia de la percepción consciente de la naturaleza del estímulo. Con el tiempo la lesión isquémica causante del síndrome de Wallenberg puede iniciar los cambios plásticos en los circuitos del dolor y la temperatura que refuercen los efectos subcorticales de los estímulos potencialmente peligrosos. Sin embargo los resultados aquí expuestos son obtenidos en un corto periodo de tiempo postinfarto e indican que no se necesita una función normal del haz espinotalámico para inducir al menos algunos efectos protectores a nivel del tronco cerebral tras un estímulo láser.

Aportaciones de la investigación al conocimiento de la fisiopatología de la siringomielia

Los estímulos habitualmente más utilizados en la práctica clínica para la generación de una respuesta sudomotora son los estímulos eléctricos de un nervio mixto. En este caso, las fibras aferentes son probablemente los axones mielinizados de tamaño medio (Uncini y cols., 1988). Aunque un estímulo eléctrico de alta intensidad puede llegar a activar los axones más finos es improbable que éstos contribuyan a generar la RSSC si ya lo hacen los axones más gruesos.

En cambio, el estímulo láser activa específicamente las fibras A δ y C, produciendo las sensaciones de primer dolor (pinchazo) y de segundo dolor (quemazón) respectivamente. En este trabajo se ha mostrado que el estímulo láser es capaz de evocar una RSSC de morfología y amplitud similar a la producida por estímulo eléctrico pero con una latencia mayor,

unos 270 ms más tardía de media en sujetos sanos, y con una mayor variabilidad en la latencia dentro de un mismo sujeto. Probablemente el estímulo láser activa los receptores AMH-II, que con el láser de CO₂ precisan de unos 40 ms para activarse, y vehiculan su actividad a través de fibras A δ con una velocidad de conducción estimada entre 9-15 m/s ascendiendo por el haz espinotalámico lateral, que conduce estos impulsos a unos 21 m/s (Cruccu y cols., 2000). Todo ello es compatible con el retraso de latencia que observamos entre la respuesta a los estímulos láser y la respuesta a los estímulos eléctricos ya que, en estos últimos, se activan directamente los axones encargados de transmitir la información, que son mielinizados y que conectan con el cordón posterior.

Otro método utilizado en la investigación presentada aquí es la inducción de la respuesta sudomotora por estímulo térmico de contacto (termostest). El estímulo térmico del termostest provoca un aumento de la temperatura relativamente lento y con poca sincronización de los impulsos que llegan a activar los centros de integración somatosimpática. Sin embargo, la percepción del estímulo térmico puede provocar un cambio emocional que puede activar puntualmente la respuesta sudomotora.

Otros haces ascendentes son activados por estos estímulos, incluyendo los haces espinomesencefálico y espinoreticular (Willis y Westlund, 1997). Dónde a lo largo de estos haces ascendentes los impulsos algésicos activan los centros sudomotores es actualmente desconocido. Probables candidatos son el hipotálamo, la corteza límbica o la formación reticular mesencefálica y bulbo-protuberancial (Obach y cols., 1997; Uncini y cols., 1988). La vía final común son las fibras simpáticas en la

columna lateral de la médula espinal y las fibras pre y post-gangliónicas de las neuronas colinérgicas de los ganglios simpáticos (Claus y Schondorf, 1999; Vetrugno y cols., 2003).

El hecho de que haya una mayor variabilidad en la latencia de la RSSC evocada por estímulos láser respecto a los eléctricos podría deberse a que las conexiones sinápticas que median el circuito algésico-sudomotor sean menos fácilmente activadas que las que median otros estímulos sensitivos. También sería posible que parte de la variabilidad sea debida a que el estímulo láser activa receptores, los AMH tipo II tras el estímulo láser de CO₂ requieren unos 40 ms para activarse (Bromm y Treede, 1984), y no directamente axones como si hace el estímulo eléctrico.

Así pues de este tercer trabajo se desprende que el estímulo láser es capaz de inducir una respuesta sudomotora consistente en sujetos sanos y que los centros responsables de esta respuesta sudomotora son activados más tarde y con más variabilidad que los activados con estímulos eléctricos. Llegados a este punto sería interesante valorar que sucede en pacientes con una alteración de los impulsos desde los termorreceptores y en ocasiones con alteraciones clínicas de la sudoración, como son los pacientes con siringomielia.

Las neuronas del hipotálamo preóptico reciben impulsos de los termorreceptores de todo el cuerpo, estas neuronas comparan e integran esta información térmica periférica y también la central, y así pueden organizar la respuesta termoreguladora más apropiada. No se conoce si la desaferentización parcial de estas neuronas en pacientes con siringomielia puede afectar a la sudoración, ni el mecanismo por el cual

lo podría hacer, lo que si sabemos es que presentan alteraciones de la sudoración que se han atribuido a la disfunción de las neuronas simpáticas pregangliónicas o las interneuronas inhibitoras locales (Masur y cols., 1996; Saito y cols., 2000; Sudo y cols., 1999)

Los resultados del estudio de la respuesta sudomotora evocada por estímulos que activan los receptores térmicos y algésicos muestran alteraciones en algunas regiones corporales de pacientes con siringomielia. Estas anomalías complementan la observación de las alteraciones en los PELs (Treede y cols., 1991; Kakigi y cols., 1991). Es interesante señalar que la alteración de la respuesta refleja sudomotora simpática a estímulos térmicos y dolorosos en pacientes con siringomielia fue coincidente a las alteraciones en los PELs, lo cual apunta hacia una localización de la lesión caudal a donde los inputs dolorosos activan a los tractos simpáticos sudomotores. Desde el punto de vista práctico el registro de la IRSSC requiere menos estímulos que los PEL, cosa que puede tener importantes implicaciones prácticas en algunos pacientes en los que un número elevado de estímulos láser podría dañar la piel tal como se ha mencionado anteriormente. Además estos resultados pueden ahondar en el conocimiento de la fisiopatología de las alteraciones de la sudoración conocidas en estos pacientes.

La vía de la sensibilidad de fibra gruesa, que es la habitualmente utilizada para la generación de la respuesta sudomotora en la práctica clínica (Uncini y cols., 1988; Claus y Schondorf, 1999), no suele afectarse en pacientes con siringomielia. Por lo tanto, los estímulos térmicos y algésicos que evitan la despolarización de las fibras altamente mielinizadas, parecen más adecuados para el estudio de pacientes con

siringomielia. Ni el IRSSC ni la RSSC inducida por estímulo térmico de contacto se habían usado hasta ahora para documentar alteraciones clínicas, excepto por un RSSC generada por estímulo térmico en pacientes con disautonomía (Hilz y cols., 1999).

Las alteraciones en las vías termoalgésicas ya se han documentado en pacientes con siringomielia mostrando las alteraciones de los PELs con unos PESs relativamente normales (Treede y cols., 1991; Kakigi y cols., 1991). En los pacientes del trabajo 4, los potenciales evocados por estímulo eléctrico fueron normales, incluso en pacientes con déficits sensitivos en áreas correspondientes a los nervios estimulados (pacientes 1,2 y 3). Algunos autores (Kakigi y cols., 1991; Ragazzoni y cols., 1993 y Restuccia y cols., 1996) han mostrado alteraciones del componente espinal de los PESs (N13/P13), registrado con electrodos situados en la piel de la región supraglótica, en pacientes con siringomielia. Este potencial no forma parte de la transmisión de señal de la columna posterior y no se correlaciona con las sensaciones termoalgésicas, sino que probablemente refleja la actividad de un dipolo horizontal en la médula espinal cervical que se atribuye a la actividad postsináptica de las neuronas del asta posterior (Kakigi y cols., 1991 y Treede y cols., 1991). En los pacientes del trabajo 4 de esta tesis la ausencia de alteraciones en los componentes corticales tempranos de los PESs en áreas con déficits termoalgésicos indica que las aferencias de las vías largas medulares están preservadas.

Aparte de la menor cantidad de estímulos necesarios para la inducción de la RSSC, esta técnica brinda otras ventajas: si se registran simultáneamente las respuestas en ambas manos se puede distinguir entre

afectaciones de la vía aferente (alteración de las respuestas de ambas manos a la estimulación de un solo lado) y de la vía eferente (alteración de las respuestas de un lado sea cual sea el lado estimulado). En los pacientes con siringomielia, las alteraciones observadas en la RSSC a estímulos láser han sido en su totalidad en la vía aferente del reflejo como cabría esperar por la localización de la lesión. Este hecho junto con la normalidad en la eRSSC en regiones con déficit sensitivo confirma que las fibras altamente mielinizadas están indemnes y que son las fibras termoalgésicas las que muestran las alteraciones.

El circuito de la RSSC inducida por estímulo láser empieza en los receptores del dolor, sigue por las fibras A δ y C en los nervios periféricos, entra en la médula espinal, sinapta en la raíz dorsal, cruza la línea media cerca de la comisura blanca anterior y asciende hacia el sistema nervioso central a través de los haces espinotalámico, espinomesencefálico espinoreticular y otros haces ascendentes (Treede 2003; Urban y cols., 1999; Willis y Westlund 1997). La lesión en la siringomielia normalmente comienza en el canal central y se extiende hacia las comisuras y la sustancia gris, probablemente dañando el haz espinotalámico a este nivel. Las vías termoalgésicas pueden estar interrumpidas postsinápticamente a nivel de la comisura anterior o el asta dorsal. Los haces largos, ascendentes y descendentes inicialmente a menudo están preservados en pacientes con siringomielia, lo cual es un argumento más a favor de usar técnicas que permitan el estudio de la sensibilidad a nivel focal o segmentario mejor que las que se basan en la estimulación de los troncos nerviosos.

La observación de alteraciones bilaterales a la estimulación unilateral y la preservación de respuestas normales al estímulo contralateral localizan la alteración en la rama aferente con un funcionamiento normal de los centros integrativos y los circuitos eferentes bilaterales. Una consecuencia indirecta de estas observaciones es que los pacientes con siringomielia que se quejan de hiperhidrosis y con una alteración de la información térmica periférica (como los pacientes 2,4 y 6 del cuarto trabajo) podrían no tener una alteración de las eferencias simpáticas y sí de la integración de las aferencias sensitivas en los centros simpáticos. No se conoce completamente como las aferencias contribuyen al control de la sudoración (Boulant y Hardy, 1974). Sin embargo, la sudoración excesiva de ciertas regiones puede ser una manifestación compensatoria de las glándulas sudoríparas en pacientes con déficits de sudoración en otras regiones corporales, como sucede en el síndrome del arlequín (Lance y cols., 1988).

La latencia de la RSSC está ampliamente influenciada por la velocidad de conducción lenta de las fibras eferentes simpáticas. Aun así las respuestas inducidas por activación de aferentes de conducción lenta mediante el estímulo láser tienen una latencia unos 200 ms más retrasada en promedio que las eléctricas, como se muestra en el trabajo 3 de esta tesis. Un retraso similar sería de esperar con la RSSC inducida por estímulos térmicos de contacto, la cual debería seguir un circuito similar al de la RSSC inducida por estímulo láser. Desafortunadamente, la determinación de la latencia con el estímulo térmico es difícil por el incremento relativamente lento de temperatura.

A diferencia de otros autores (Hilz y cols., 1999) que utilizan una rampa de incremento de temperatura de 5°C por segundo, el incremento utilizado en este trabajo ha sido todavía más lento, de 0.5°C por segundo, con la finalidad de intentar conseguir la activación separada de por lo menos dos tipos de receptores los receptores C de calor y los receptores de dolor por calor (AMH II). Algunos aferentes sensitivos C tienen un umbral de calor alrededor de 40°C, mientras que los AMH II lo tienen por encima de 42 °C (Treede y cols., 1995, Magerl y cols., 1999; Plaghki y Mouraux 2003). Si nos fijamos en los resultados del lado no afecto, los pacientes describen con el incremento de temperatura dos sensaciones distintas y también se observan dos grupos de cambios en la actividad electrodérmica basal. El primer cambio está probablemente relacionado con la primera sensación de cambio de temperatura, la detección de calor. El segundo cambio, podría estar relacionado con la detección de dolor. Las temperaturas medias en que se observan los cambios en la actividad electrodérmica serían compatibles con este razonamiento.

Las alteraciones en la sensación térmica y dolorosa pueden estar disociadas (Hansen y cols., 1996; Treede y cols., 1991). En nuestro estudio, aunque la RSSC inducida por el cambio de temperatura es anormal en todas las localizaciones donde también lo es la RSSC inducida por estímulo láser, las diferencias se observan entre las respuestas de corta y larga latencia observadas después de estimular con el término. La mayoría de pacientes presentaban respuestas de latencia larga, aunque de amplitud reducida. Así pues la RSSC inducida por una temperatura dolorosa esta presente cuando la RSSC inducida por estímulo láser está ausente. Esta disociación entre ambos tipos de respuestas puede ser útil en el estudio de pacientes con alteraciones

selectivas del dolor o la temperatura. En los pacientes con siringomielia, la disociación podría ser debida a la naturaleza del estímulo, ya que el estímulo que induce dolor por temperatura con el término involucra una mayor sumación temporal de los impulsos sensitivos que el estímulo doloroso por rayo láser. Las sensaciones termoalgésicas remanentes en los pacientes con siringomielia podrían depender de sumación temporal a nivel del sistema nervioso central. El estudio de la RSSC inducida por estímulo térmico y doloroso puede ser una herramienta útil en el estudio de pacientes con alteraciones térmicas o dolorosas y un complemento interesante a las ya conocidas técnicas de estudio con láser y a los test sensoriales cuantitativos, y puede ser útil en el estudio fisiológico de las respuestas reflejas inducidas por el dolor y la temperatura. En el caso de los pacientes con siringomielia añaden una información objetiva a la sintomatología expresada por el paciente.

6.2 CONSIDERACIONES FINALES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Consideraciones finales

Los estímulos láser son capaces de generar respuestas a nivel subcortical como son la inhibición por prepulso del reflejo del parpadeo y la respuesta sudomotora.

Las aferencias somatosensoriales, ya sean mecánicas, inducidas por estímulo eléctrico o láser alcanzan el tronco del encefalo y envían proyecciones a la formación reticular, integrándose en un circuito interneuronal (Rimpel y cols., 1982). Las neuronas de la formación reticular bulboprotuberancial no son modalidad específicas (Wu y cols., 1988) y por tanto responden de forma similar a impulsos de diferentes modalidades sensitivas. En sujetos sanos la inhibición por prepulso láser del reflejo del parpadeo es máxima a un intervalo de 250 ms, esta latencia hace suponer que las aferencias responsables de esta respuesta son vehiculadas por fibras A δ . En pacientes con síndrome de Wallenberg y alteración de la percepción algésica y de los potenciales evocados láser, se ha objetivado que la inhibición por prepulso láser es normal y se proponen varias posibilidades para explicar este hecho. Una sería que los impulsos que producen la inhibición por prepulso y los que producen los PELs son conducidos por distintas rutas otra posibilidad sería que el circuito de la inhibición por prepulso se activa por impulsos que son insuficientes para activar la generación de los PELs.

Las aferencias algésicas producidas por un estímulo láser son capaces de generar una respuesta sudomotora en sujetos normales con una latencia mayor y más variabilidad que la activación mediante estímulo eléctrico, que es la más habitualmente utilizada.

Las estimulaciones termoalgésicas, inducidas por estímulo láser o estímulo térmico de contacto, son capaces de activar los centros sudomotores y producir una respuesta simpática cutánea. En el caso del estímulo láser somos capaces de medir su latencia y vemos que es alrededor de unos 200 ms mayor que la evocada por estímulo eléctrico. Es interesante valorar mediante estas herramientas neurofisiológicas los efectos de las aferencias termoalgésicas sobre el sistema simpático sudomotor en pacientes con siringomielia, que aunque clínicamente muy heterogéneos, pueden presentar alteraciones de la percepción termoalgésica y de la sudoración.

En pacientes con siringomielia se puede observar la alteración del IRSSC probablemente por un problema en las aferencias dolorosas. Nuestros resultados muestran alteraciones en la RSSC generada por estímulos dolorosos y térmicos en algunas regiones de pacientes con siringomielia, y complementan las alteraciones observadas en los PELs. El hecho de registrar la RSSC en ambas palmas permite distinguir entre alteraciones aferentes y eferentes. El hallazgo de alteraciones coincidentes en los PELs y la IRSSC localiza las alteraciones en un punto previo a la activación de los circuitos reflejos sudomotores simpáticos. Además la observación en la IRSSC de alteraciones bilaterales a los estímulos unilaterales de una zona con déficit sensitivo y respuesta bilateral normal al estímulo contralateral también localiza la lesión en la rama aferente con un

funcionamiento normal de los centros integradores y los circuitos eferentes. No se conoce mucho de cómo estas alteraciones en las aferencias contribuyen a la regulación de la sudoración, no obstante en estos pacientes con siringomielia y alteraciones en las aferencias se observa en algunos de ellos también alteraciones en la sudoración.

La estimulación térmica de contacto con una rampa de ascenso de temperatura lenta produce en regiones corporales sanas una doble sensación. Una primera percepción de calor y una segunda más compleja de dolor. Estas percepciones son compatibles con los dos grupos de cambios detectados en la AED (actividad electrodérmica). En regiones corporales afectas de los pacientes con siringomielia que hemos podido explorar coincidían las alteraciones en los cambios en la AED debidos al calor y en la IRSSC, no obstante el número de pacientes explorados es muy reducido y además nuestros pacientes presentaban alteraciones coincidentes del dolor y la temperatura. Resulta interesante observar que el estímulo térmico de contacto en todos nuestros pacientes, aunque alterada siempre evocaba a altas temperaturas una respuesta, incluso en aquellos pacientes con IRSSC ausente. Una posible explicación para este hecho podría ser la mayor sumación temporal que se da con este tipo de estimulación.

Limitaciones del estudio

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones propias del trabajo con pacientes y de las técnicas que se utilizan.

El número de pacientes explorados no es muy alto, en parte por la baja frecuencia de las patologías que se han estudiado. Se han elegido

pacientes con síndrome de Wallenberg y siringomielia por presentar alteraciones de la sensibilidad termoalgésica y no presentar lesiones diseminadas por el SNC y así evitar interferencias de otras lesiones. Obviamente por estar trabajando con pacientes vivos no se ha podido obtener una correlación anatomopatológica de las lesiones y las alteraciones neurofisiológicas.

Las propias técnicas neurofisiológicas que se han utilizado tienen limitaciones por reflejar solo parcialmente las alteraciones de las vías que estudian y porque una alteración en las mismas puede corresponder a lesiones a distintos niveles del sistema nervioso. No obstante, la utilización de una técnica con el conocimiento de sus limitaciones puede aportar datos que, tratados con la suficiente cautela, son una valiosa información acerca del funcionamiento de los circuitos examinados en sujetos sanos y pacientes con afecciones del sistema nervioso.

7.CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

El estímulo láser es capaz de producir una inhibición por prepulso del reflejo del parpadeo en sujetos sanos, con un máximo de dicha inhibición a un intervalo entre estímulos de 250 ms.

En pacientes con alteración de la percepción consciente del estímulo doloroso y ausencia de potenciales evocados por estímulo láser, como son los pacientes con síndrome de Wallenberg, se observa una inhibición por prepulso láser del reflejo del parpadeo normal, indicando la participación de mecanismos diferentes para la generación de efectos subcorticales y de efectos corticales del estímulo láser.

Los estímulos de calor radiante (láser) y de contacto (termotest) son capaces de generar una respuesta sudomotora. En el caso del estímulo láser esta respuesta tiene una latencia media unos 200 ms más retrasada que la de la respuesta sudomotora más clásicamente estudiada que es la inducida por estímulo eléctrico de un nervio mixto.

En pacientes con una alteración de la percepción termoalgésica como son los pacientes con siringomielia se produce una alteración de la respuesta sudomotora por estímulos térmicos y láser por una alteración de las aferencias de este reflejo somatosimpático.

8.BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Agudo R, Valls-Solé J, Recasens M, Fabregat N, Ricart JM, Esmatjes E. Effects of kidney and pancreas transplantation on neurophysiological rates of polyneuropathy and autonomous cardiac function in diabetic patients with end-stage renal disease. *Med Clin* 2002;118:534-538.
2. Arendt-Nielsen L. First pain event related potentials to argon laser stimuli: recording and quantification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:398-404.
3. Arendt-Nielsen L, Chen ACN. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol Clin* 2003;33:259-268.
4. Asbury A, Porte D, Asbury AK, Prote D, Griffin J, Ward JD, Raskin P, Greene D, Sima AAF, Johnson PC, Schaumburg H, Albers JW, Kimura J, Litchy WJ, Wilbourn AJ, Olney RK, Arezzo J, Rendell M, Maurisson J, Sosenko J, Vinik A, Saenz de Tejada I, Cryer PE, Pfeiffer MA, Low P. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Neurology* 1992;42:1823-1839.
5. Beydoun A, Morrow TJ, Shen JF, Casey KL. Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993;88:173-181.
6. Bessou P, Perl ER. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1969;32: 1035-1043.
7. Blumenthal TD, Gescheider GA. Modification of the acoustic startle reflex by a tactile prepulse: the effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 1987;24:320-327.
8. Boelhouwer AJW, Teurlings RJMA, Brunia CHM. The effect of an acoustic warning stimulus upon the electrically elicited blink reflex in humans. *Psychophysiology*, 1991; 28: 133-139.
9. Bogdanov EI, Mendelevich EG. Syrinx size and duration of symptoms predict the pace of progressive myelopathy: retrospective analysis of 103 unoperated cases with craniocervical junction malformations and syringomyelia. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104:90-97.
10. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD, Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple

system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;1:268-272.

11. Boulant JA, Hardy JD. The effect of spinal and skin temperatures on the firing rate and thermosensitivity of preoptic neurones. *J Physiol* 1974;240:639-660.
12. Bowsher D. Role of the reticular formation in responses to noxious stimulation. *Pain* 1976;2:361-378.
13. Braff DL, Geyer MA. Sensory motor gating and schizophrenia human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:181-188.
14. Braff DL, Grillon C, Geyer MA. Gating and habituation of startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:206-215.
15. Bragard D, Chen CAN, Plaghki L. Direct isolation of ultralate (C-fibre) evoked brain potentials by CO₂ laser stimulation of tiny cutaneous surface areas in man. *Neurosci Lett* 1996;209:81-81.
16. Bromm B, Neitzel H, Tecklenburg A, Treede RD. Evoked cerebral potential correlates of C-fibre activity in man. *Neurosci Lett* 1983;43:109-114.
17. Bromm B, Jahnke MT, Treede RD. Responses of human cutaneous afferents to CO₂ laser stimuli causing pain. *Exp Brain Res* 1984;55:158-166.
18. Bromm B, Frieling A, Lanker J. Laser-evoked brain potentials in patients with dissociated loss of pain and temperature sensibility. *Electroencephalogra Clin Neurophysiol* 1991;80:284-291.
19. Bromm B, Treede RD. Laser-evoked cerebral potentials in the assessment of cutaneous pain sensitivity in normal subjects and patients. *Rev Neurol* 1991; 147: 625-643.
20. Bromm B, Lorenz J. Neurophysiological evaluation of pain. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1998; 107:227-253.
21. Brooks VB. *The neural basis of motor control*. New York: Oxford University Press, 1986.
22. Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL. Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1862-1867.

23. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenic patients and in subjects with schizotypal personality disorder: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1660-1668.
24. Carpenter MB, Stin J. *Neuroanatomía humana*. Ed. El Ateneo. 6ª ed. Buenos Aires 1990.
25. Casey KL, Morrow TJ. Ventral posterior thalamic neurons differentially responsive to noxious stimulation of the awake monkey. *Science* 1983;221:675-677.
26. Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapaport JL, Hallet M. Sensorimotor Gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: Preliminary results. *Biol Psychiatry* 1996;39:33-41.
27. Cervera A, Veciana M, Valls-Solé J. Sympathetic sudomotor skin responses induced by laser stimuli in normal human subjects. *Neurosci Lett* 2002; 1334(2):115-118.
28. Chong PST, Cross DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004; 29: 734-747.
29. Claus D, Schondorf R. Sympathetic skin response. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1999; Suppl 52: 277-282.
30. Craig AD, Bushnell MC, Zhang ET, Blomqvist A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994; 372:770-773.
31. Cruccu G, Romaniello A. Jaw-opening reflex after CO₂-laser stimulation of the perioral region in man. *Exp Brain Res* 1998;118:564-568.
32. Cruccu G, Romaniello A, Amantini A, Lombardi M, Innocenti P, Manfredi M. Assessment of trigeminal small-fiber function: Brain and reflex responses evoked by CO₂-laser stimulation. *Muscle Nerve* 1999;22:508-516.
33. Cruccu G, Iannetti GD, Agostino R, Romaniello A, Truini A. Conduction velocity of human spino-thalamic tract as assessed by laser evoked potentials. *Neuroreport* 2000;11:3029-3032.
34. Cruccu G, Leyri M, Iannetti GD, Mascia A, Romaniello A, Truini A, Galleotti F, Manfredi M. Small-fiber dysfunction in trigeminal

- neuralgia: carbamazepine effect on laser-evoked potentials. *Neurology* 2001;56:172-1726.
35. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Forum E, Serra J, Jensen TS. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
 36. Costa J, Valls-Solé J, Valldeoriola F, Pech C, Rumià J. Single subthalamic nucleus deep brain stimuli inhibit the blink reflex in Parkinson's disease patients. *Brain* 2006; 129:1758-1767.
 37. Chong PST, Cross DP. Technology literature review: Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-747.
 38. Davis M, Gendelman PM. Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat. *J Comp Physiol Psychol* 1977;91:549-563.
 39. De Broucker T, Cesaro P, willer JC, LeBars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990; 113: 1223-1234.
 40. Della Casa V, Höfer I, Weiner I, Feldon J. The effects of smoking on acoustic prepulse inhibition in healthy men and women. *Psychopharmacology* 1998;137:362-368.
 41. De Marinis M, Stocchi F, Gregorio B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function test in parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord* 2000;15:1215-1220.
 42. De Tommaso M, Guido M, Libro G, Losito L, Scirucchio V, Monetti C, Puca F. Abnormal brain processing of cutaneous pain in migraine patients during the attack. *Neurosci Lett* 2002;333:29-32.
 43. Downie JW, Ferrington DG, Sorkin LS, Willis WD. The primate spinocervicothalamic pathway: responses of cells of the lateral cervical nucleus and spinocervical tract to innocuous and noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1988;59:861-885.
 44. Ellrich J, Hopf HC, Treede RD. Nociceptive masseter inhibitory reflexes evoked by laser radiant heat and electrical stimuli. *Brain Res* 1997;764:214-220.
 45. Fendt M, Li L, Yeomans JS. Brain stem circuits mediating prepulse inhibition of the startle reflex. *Psychopharmacology* 2001;156:216-224.

46. Fitzek S, Baumgartner U, Fitzek C, Magerl W, Urban P, Thomke F, Marx J, Treede RD, Stoeter P, Hopf HC. Mechanisms and predictors of chronic facial pain in lateral medullary infarction. *Ann Neurol* 2001 Apr;49(4):493-500.
47. Frankly PW, Wang Y, Rosner B, Shimizu T, Balleine BW, Dykens EM, Orntz EM, Silva AJ. Sensorimotor gating abnormalities in young males with fragile X syndrome and Fmr1-knockout mice. *Mol Psychiatry* 2004;9:417-425.
48. Fruhstorfer H, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:1071-5.
49. García-Larrea L, Peyron R, Laurent B, Mauguière F. Association and dissociation between laser-evoked potentials and pain perception. *Neuroreport* 1997;8:385-389.
50. García-Larrea L, Peyron R, Sagalés T. Dolor y nocicepción. Neurofisiología y evaluación instrumental. En: Manual de psicofisiología clínica. Psicología pirámide Eds. Madrid 2002a . p251-275.
51. García-Larrea L, Convers P, Magnin M, André-Obadia N, Peyron R, Laurent B, Mauguière F. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 2002b;125:2766-2781.
52. García-Larrea L, Frot M, Valeriani M. Brain generators of laser-evoked potentials: from dipoles to functional significance. *Neurophysiol Clin* 2003;33:279-292.
53. García-Larrea L. Somatosensory volleys and cortical evoked potentials: 'First come, first served'? *Pain* 2004;112:5-7.
54. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994;58:185-193.
55. Gómez-Wrong E, Martí MJ, Tolosa E, Valls-Solé J. Sensory modulation of the blink reflex in patients with bPELharospasm. *Arch Neurol* 1998;55:1233-1237.
56. Graham FK, The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 1975;12:238-248.

57. Greenspan JD, Lee RR, Lenz FA. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasyllvian cortex. *Pain* 1999;81:273-282.
58. Hansen HC, Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Recovery from brain-stem lesions involving the nociceptive pathways: Comparison of clinical findings with laser-evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:330-338.
59. Hansson P, Lindblom U, Lindström P. Graded assessment and classification of impaired temperature sensibility in patients with diabetic polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:527-530.
60. Hawk LW, Yartz AR, Pelham WE, Lork TM. The effects of methylphenidate on prepulse inhibition during attended and ignored prestimuli among boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology* 2003;165:118-127.
61. Heidel KM, Benarroch EE, Gené R, Klein F, Meli F, Saadia D, Nogués MA. Cardiovascular and respiratory consequences of bilateral involvement of the medullary intermediate reticular formation in syringobulbia. *Clin Auton Res* 2002;12:450-456.
62. Hilz MJ, Azelrod FB, Schweibold G, Kolodny EH. Sympathetic skin response following thermal, electrical, acoustic, and inspiratory gasp stimulation in familial dysautonomia patients and healthy persons. *Clin Auton Res* 1999; 9: 165-177.
63. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB, Westlund KN, Willis WD. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain?. *Pain* 1996;67:291-305.
64. Hoffman HS, Ison JR. Reflex modification in the domain of startle: I. Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 1980 Mar;87(2):175-89
65. Iannetti G, Zambreanu L, Cruccu G, Tracey I. Operculoinsular cortex encodes pain intensity at the earliest stages of cortical processing as indicated by amplitude of laser-evoked potentials in humans. *Neuroscience* 2005;131:199-205.
66. Iannetti GD, Zambreanu L, Tracey I. Similar nociceptive afferents mediate psychophysical and electrophysiological responses to heat stimulation of glabrous and hairy skin in humans. *J Physiol* 2006;577:235-248.

67. Iasp. Editorial: the need of a taxonomy. *Pain* 1979;6:247-252.
68. Iasp. Pain terms a current list with definitions and notes on usage. *Pain* 1986;24supp:S215-S221.
69. Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995;47:1-29.
70. Ison JR, Hoffman HS. Reflex modification in the domain of startle. II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 1983;94:3-17.
71. Ison JR, Sanes JN, Foss JA, Pinckney LA. Facilitation and inhibition of human startle blink reflexes by stimulus anticipation. *Behav Neurosci* 1990;104:418-429.
72. Kakigi R, Shibasaki H, Tanaka K, Ikeda T, Oda KI, Endo C y cols.,. CO₂ laser-induced pain-related somatosensory evoked potentials in peripheral neuropathies: correlation between electrophysiological and histological findings. *Muscle Nerve* 1991a;14:441-450.
73. Kakigi R, Shibasaki H, Kuroda Y, Neshige R, Endo C, Tabuchi K, Kishikawa T. Pain-related somatosensory evoked potentials in syringomyelia. *Brain* 1991b;114:1871-1879.
74. Kakigi R, Kuroda Y, Neshige R, Endo C, Shibasaki H. Physiological study of the spinothalamic tract conduction in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1992a;107:205-209.
75. Kakigi R, Kuroda Y, Takashima H, Endo C, Neshige R, Shibasaki H. Physiological functions of the ascending spinal tracts in HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1992b;84:110-114
76. Kanda M, Fujiwara N, Xu X, Shindo K, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H. Pain-related and cognitive components of somatosensory evoked potentials following CO₂ laser stimulation. *Electroencephalography Clin Neurophysiol* 1996a;100:105-114.
77. Kanda M, Mima T, Xu X, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H. Pain-related somatosensory evoked potentials can quantitatively evaluate hypalgesia in Wallenberg's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996b;94:131-136.

78. Kenshalo DR, Giesler GJ, Leonard RB, Willis WD. Responses of neurons in primate ventral posterior lateral nucleus to noxious stimuli. *J Neurophysiol* 1980;43:1594-1614.
79. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: Alteration of the trigeminal reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of trigeminal nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972;35:228-233.
80. Klekamp J. The pathophysiology of syringomyelia- historical overviewy current concept. *Acta Neurochir* 2002;114:649-664.
81. Koch M, Kungel M, Herbert H. Cholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Exp Brain Res* 1993;97:71-82.
82. Koch M, Schnitzler H. The acoustic startle response in rats: circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res* 1997;89:35-49.
83. Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U, Mitterschiffthaler MT, Sharma T. Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *Neuroimage* 2005;26:1052-1058.
84. Lance JW, Drummond PD, Gyevia SC, Morris JG. Harlequin syndrome: the sudden onset of unilateral flushing and sweating. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:635-642.
85. Larroche JC. Syringomyelia and syringobulbia. In Greenfield's *Neuropathology*. Fourth Edition by JH Adams, JAN Corsellis and LW Duchen. London. Edward Arnold pp: 396-402.
86. Leandri M, Saturno M, Spadavecchia L, Iannetti GD, Cruccu G. Measurement of skin temperature after infrared laser stimulation. *Neurophysiol Clin* 2006;36:207-218.
87. LeBars D, Dickenson AH, Bensson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain* 1979a;6:283-304.
88. LeBars D, Dickenson AH, Bensson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) II. Lack of effect on non-convergent neurons, supraespal involvement and theoretical implications. *Pain* 1979b;6:305-327.

89. Lefaucheur JP, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(3):417-22.
90. Lenz FA, Rios M, Chau D, Krauss GL, Zirh TA, Lesser RP. Painful stimuli evoke potentials recorded from parasylvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2077-2088.
91. Levine DN. The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *J Neurol Sci* 2004;220:3-21.
92. Light AR, Perl ER. Peripheral sensory systems. En Dyck PJ, Thomas PK, Griffin JW, y cols., eds. *Peripheral neuropathy*. 3^a edición. Philadelphia:WB Saunders, 1993.
93. Liguori R, Donadio V, Foschini E, Di Stasi V, PlazziG, Lugaresi E, Montagna P. Sleep stage-related changes in sympathetic sudomotor and vasomotor skin response in man. *Clin Neurophysiol* 2000;111:434-439.
94. Lindblom U, Tegner R. Thermal sensitivity in uremia neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1985;71:290-294.
95. Linden D, Berlit P. Sympathetic skin response (SSR) in monofocal brain lesions: topographical aspects of central sympathetic pathways. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 372-376.
96. Lorenz J, Grasedyck K, Bromm B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1996a;100:165-168.
97. Lorenz J, Hansen HC, Kunze K, Bromm B. Sensory deficits of a nerve root lesion can be objectively documented by somatosensory evoked potentials elicited by painful infrared laser stimulations: a case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996b; 61:107-110.
98. Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Differentiation of conversive sensory loss and malingering by P300 in a modified oddball task. *Neuroreport* 1998;9:187-191.
99. Lorenz J, García-Larrea L. Contribution of attentional and cognitive factors to laser evoked brain potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:293-301.

100. Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX. Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 2002;15:55-60.
101. Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Ludewig KC. Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2005;30:37-43.
102. Lladó A, León L, Valls-Solé J, Mena P, Callejas MA, Peri JM. changes in the sympathetic skin response after thoracoscopic sympathectomy in patients with primary palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol* 2005;1348-1354.
103. Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD. C- and A delta-fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain* 1999;82:127-137.
104. Magoun HW. The waking brain. En Charles C Thomas ed. Segunda edicion. Springfield. Illinois 1963.
105. Manca D, Valls-Solé J, Callejas MA. Excitability recovery curve of the sympathetic skin response in healthy volunteers and patients with palmar hyperhidrosis. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1767-1770.
106. Masur H, Schulte-Oversohl U, Papke K, Oberwittler C, Vollmer J. Involvement of the autonomic nervous system in patients with syringomyelia - a study with the sympathetic skin response. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1996;36:43-47.
107. Mauguière F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, Jones SJ, Kakigi R, Matsuoka S, Nuwer M, Rossini PM, Shibasaki H. Somatosensory evoked potentials. *Electroenceph Clin Neurophysiol*. 1999; Suppl 52:79-90.
108. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971-979.
109. McAlonan GM, Daly E., Kumari V, Critchley HD, van Amelsvoort T, Suckling J, Simmons A, Sigmundsson T, Greenwood K, Russell A, Schmitz N, Happe F, Howlin, Murphy DGM. Brain anatomy and sensorymotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 2002;125:1594-1606.
110. Milhorat TH, Jhonson RW, Milhorat RH, Capocelli AL, Pevsner PH. Clinicopathological correlations in syringomyelia using axial magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 1995;37:206-213.

111. Mitani H, Ishiyama Y, Hashimoto I. Equivalent current dipole estimated from RSSC potential distribution over the human hand. *Clin Neurophysiol* 2003;114:233-238.
112. Montagna P, Salvi F, Liguori R. Sympathetic skin response in familial amyloid polyneuropathy. *Muscle nerve* 1988;11:183-184.
113. Montero Homs J, Gutierrez Rivas E, Pardo fernandez J, Navarro Darder C. Estudio de prevalencia, incidencia y caracterización del dolor neuropático en consultas de neurología. Estudio PREVADOL. *Neurología* 2005;20:385-389.
114. Montes C, Magnin M, Maarrawi J, Frot M, Convers P, Mauguière F, Garcia-Larrea L. Thalamic thermo-algesic transmission: ventral posterior (VP) complex versus VMpo in the Light of a thalamic infarct with central pain. *Pain* 2005;223-232.
115. Mor J, Carmon A. Laser emitted heat for pain research. *Pain* 1975;1:233-237.
116. Moriwaka F, Tashiro K, Tachibana S, Yada K. Epidemiology of syringomyelia in Japan-the nationwidw survey. *Rinsho Shinkeigaku* 1995;35:1395-1397. (Abstract)
117. Moureaux A, Guerit JM, Plaghki L. Refractoriness cannot explain why C-fiber laser-evoked brain potentials are recorded only if concomitant A-delta fiber activation is avoided. *Pain* 2004;112:16-26.
118. Muñoz E, Cervera A, Valls-Solé J. Neurophysiological study of facial chorea in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1246-1252.
119. Nakashima K, Shimoyama R, Yokoyama Y, Takahashi K. Auditory effects on the electrically elicited blink reflex in patients with parkinson's disease. *Electroencephalogra Clin neurophysiol* 1993;89:108-112.
120. Navarro X, espadaler JM, Miralles R. The Value of absence of the sympathetic skin response in Sjogren's syndrome. *Muscle Nerve* 1990;13:460.
121. Navarro X, Kennedy WR. Evaluation of termal and pain sensitivity in type-1 diabetic patients. *J Eurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:60-64.

122. Navarro X, Miralles R, Espadaler JM, Rubies-prat J. Comparison of sympathetic sudomotor and skin responses in alcoholic neuropathy. *Muscle Nerve* 1993;16:404-407.
123. Nashold BS Jr, Wilson WP, Slaughter DS. Sensations evoked by stimuli in the midbrain in humans. *J Neurosurg* 1969; 30:14-24.
124. Neafsey EJ. Prefrontal autonomic control in the rat: anatomical and electrophysiological observations. *Prog Brain Res* 1990;85:147-166.
125. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988;11:261-274.
126. Nicotra A, Catley M, Ellaway PH, Mathias CJ. The ability of physiological stimuli to generate the sympathetic skin response in human chronic spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* 2005;23:331-339.
127. Obach V, Valls-Solé J, Vila N, Gonzalez LE, Chamorro A. Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome. *J Neurol Sci* 1998;155:55-59.
128. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HGJM. Late blink reflex changes in lateral medullary lesions: An electrophysiological and neuroanatomical study of Wallenberg's syndrome. *Brain* 1978;101:285-294.
129. Ongerboer de Visser BW, Cruccu G, Manfredi M, Koelman JH. Effects of brainstem lesions on the masseter inhibitory reflex. Functional mechanisms of reflex pathways. *Brain* 1990;113:781-792
130. Palecek J, Paleckova V, Willis WD. Fos expression in spinothalamic and postsynaptic dorsal column neurons following noxious visceral and cutaneous stimuli. *Pain* 2003;104:249-257.
131. Palecek J. The role of dorsal column pathway in visceral pain. *Physiol Res* 2004;56:S125-130.
132. Pardo Fernandez J, Gutierrez rivas E, Montero Homs J, Navarro C. Tratamiento del dolor neuropático en las consultas de neurología. Estudio PREVADOL. *Rev Neurol* 2006;42:451-454.
133. Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL. Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder Patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry* 2001;50:418-424.
134. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment JC, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Allodynia after

- lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain* 1998;121:345-356.
135. Peyron R, Laurent B, García-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000;30:263-288.
136. Peyron R, Frot M, Schneider F, Garcia-Larrea L, Mertens P, Barral FG, Sindou M, Laurent B, Mauguière F. Role of operculoinsular cortices in human pain processing: converging evidence from PET, fMRI, dipole modelling, and intracerebral recordings of evoked potentials. *Neuroimage* 2002;17:1336-1346.
137. Peyron R. Técnicas de neuroimagen en el dolor neuropático En Serra J editor. *Tratado de dolor neuropático*. Ed Médica Panamericana. Madrid 2006 p253-257.
138. Plaghki L, Mouraux A. How do we selectively activates skin nociceptor with a high power infrared laser? *Physiology and biophysics of laser stimulation*. *Neurophysiol Clin* 2003;33:269-277.
139. Prats A, San Molina J. Vias centrales ascendentes y descendentes relevantes en el dolor. En Serra J editor. *Tratado de dolor neuropático*. Ed Médica Panamericana. Madrid 2006. p 93-110.
140. Qiu Y, Inui K, Wang X, Tran TD, Kakigi R. Conduction velocity of the spinothalamic tract in humans as assessed by CO₂ laser stimulation of C-fibers. *Neurosci Lett* 2001;311:181-184.
141. Qiu Y, Fu Q, Wang X, Tran TD, Inui K, Iwase S, Kakigi R. Microneurographic study of C fiber discharges induced by CO₂ laser stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2003;353:25-28.
142. Quante M, Hauck M, Gromoll EH, Lorenz J. Dermatomal laser-evoked potentials: a diagnostic approach to the dorsal root. Norm data in healthy volunteers and changes in patients with radiculopathy. *Eur Spine J* 2006; Nov 14 Epub ahead of print.
143. Ragazzoni A, Amantini A, Lombardi M, Macucci M, Mascalchi M, Pinto F. Electric and CO₂ laser SEPs in a patient with asymptomatic syringomyelia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;88:335-338.
144. Ralston HJ, Ohara PT, Meng XW, Ralston DD. The organisation of spinothalamic tract circuitry in the macaque and the role of GABA information processing. In: Besson JM, Guilbaud G, Ollat H, editors.

Forebrain areas involved in pain processing. Paris: John Libbey Eurotex; 1995. p. 1-12.

145. Restuccia D, Di Lazaro V, Valeriani M, Colosimo C, Tonali P. Spinal responses to median and tibial nerve stimulation and magnetic resonance imaging in intramedullary cord lesions. *Neurology* 1996;46:1706-1714.
146. Rimpel J, Geyer D, Hopf HC. Changes in the blink responses to combined trigeminal, acoustic, and visual repetitive stimulation, studied in human subject. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982;54:552-560.
147. Romaniello A, Valls-Solé J, Iannetti GD, Truini A, Manfredi M, Cruccu G. Nociceptive quality of the laser-evoked blink reflex in humans. *J Neurophysiol* 2002a;87:1386-1394.
148. Romaniello A, Arent-Nielsen L, Cruccu G, Svensson P. Modulation of trigeminal laser evoked potentials and laser silent periods by homotopical experimental pain. *Pain* 2002b;98:217-228.
149. Romaniello A, Iannetti GD, Truini A, Cruccu G. Trigeminal responses to laser stimuli. *Neurophysiol Clin* 2003a;33:259-268.
150. Romaniello A, Cruccu G, Frisardi G, Arent-Nielsen L, Svensson P. Assessment of nociceptive trigeminal pathways by laser-evoked potentials and laser silent periods in patients with painful temporomandibular disorders. *Pain* 2003b;103:31-39.
151. Rossi A, Sacarpini C. Gating of trigeminal-facial reflex from low-threshold and extratrigeminal cutaneous fibers in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 774-780.
152. Rossi P, Truini A, Serrao M, Iannetti GD, Parisi L, Pozzessere G, Cruccu G. Sympathetic skin response evoked by laser skin stimulation. *Funct Neurol* 2002;17:129-132.
153. Rossini PM, Opsomer RJ, Boccasena P. Sudomotor skin response following nerve and brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;89:442-446.
154. Rousseaux M, Cassim F, Bayle B, Laureau E. Analysis of the perception of and reactivity to pain and heat in patients with Wallenberg syndrome and severe spinothalamic tract dysfunction. *Stroke* 1999;30:2223-2229.
155. Saadé NE, Baliki M, El-Khoury C, Hawwa N, Atweh SF, Apkarian AV, Jabbur SJ. The role of the dorsal columns in neuropathic behavior:

- evidence for plasticity and non-specificity. *Neuroscience* 2002;115:403-413.
156. Saito H, Omura K, Tateyama M. Alternating monomeric paresis with decreased skin temperature and hyperhidrosis in a case of thoracolumbar myelopathy. *Clin Auton Res* 2000; 10: 77-80.
157. Saitoh K, Tilson HA, Shaw S, Dyer RS. Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat. *Neurosci Lett* 1987(75):216-222.
158. Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The cogger limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* 2005;77:353-395.
159. Schicatano EJ, Peshori KR, Gopaldaswamy R, Sahay E, Evinger C. reflex excitability regulates prepulse inhibition. *J Neurosci* 2000;20:4240-4247.
160. Serra Catafau J. Concepto de dolor neuropático. En Serra J editor. *Tratado de dolor neuropático*. Ed Médica Panamericana. Madrid 2006. p17-26.
161. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response, a method of assesing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47;536-542.
162. Shaver BA, Brusilow SW, Cook RF. origin of the galvanic skin response. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962;110:559.
163. Shimamura M, Livingston RB. Longitudinal conduction systems serving spinal and brainstem coordination. *J Neurophysiol* 1963; 26: 258-272.
164. Siedenberg R, Treede RD. Laser-evoked potentials: exogenous and endogenous components. 1996;100:240-249.
165. Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M. Lower prepulse inhibition in children with the 22q11 deletion syndrome. *Am J Psychiatry* 2005;162:1090-1099.
166. Spiegel J, Hansen C, Treede RD. Clinical evaluation criteria for the assessment of impaired pain sensitivity by thulium-laser evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2000;111:725-735.

167. Spiegel J, Hansen C, Baumgärtner U, Hopf HC, Treede RD. Sensitivity of laser-evoked potentials versus somatosensory evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2003;114:992-1002.
168. Stojanov W, Karayanidis F, Johnston P, Bailey A, Carr V, Schall U. Disrupted sensory gating in pathological gambling. *Biol Psychiatry* 2003;54:474-484.
169. Sudo K, Fujiki N, Tsuji S, Ajiki M, Higashi T, Niino M, Kikuchi S, Moriwaka F, Tashiro K. Focal (segmental) dyshidrosis in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:106-108.
170. Sun H, Ren K, Zhong CM, Ossipov MH, Malan TP, Lai J, Porreca F. Nerve injury-induced tactile allodynia is mediated via ascending spinal dorsal column projections. *Pain* 2001;90:105-111.
171. Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA. The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of the recent findings and their implications. *J Psychopharmacol* 1992; 6:175-190.
172. Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Hartston H, Geyer MA, Braff DL. Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol Psychiatry* 1993a;34:253-260.
173. Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL. A preliminary assessment of sensorymotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1993b;33:298-301.
174. Swerdlow NR, Geyer MA. Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Behav Neurosci* 1993;107:104-117.
175. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:192-200.
176. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: Current Knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 2001;156:194-215.
177. Tarkka IM, Treede RD, Bromm B. Sensory and movement-related cortical potentials in nociceptive and auditory reaction time tasks. *Acta Neurol Scand* 1992 Oct;86(4):359-64.

178. Tasker RR. Identification of pain processing systems by electrical stimulation of the brain. *Hum Neurobiol* 1982;1:261-272.
179. Taylor JL, McCloskey DI. Selection of motor responses on the basis of unperceived stimuli. *Exp Brain Res* 1996;110:62-66.
180. Torebjörk E. Human microneurography and intraneural microstimulation in the study of neuropathic pain. *Muscle Nerve* 1993;16:1063-1065.
181. Towell AD, Purves AM, Boyd SG. CO₂ laser activation of nociceptive and non-nociceptive thermal afferents from hairy and glabrous skin. *Pain* 1996;66:79-86.
182. Toyocura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1136-1229.
183. Toyocura M. Influence of stimulus intensity on waveform of sympathetic skin response evoked by magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1423-1430.
184. Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. *Psychophysiology* 1994;31:427-438.
185. Treede RD, Lankers J, Frieling A, Zangemeiser WH, Kunze K, Bromm B. Cerebral evoked potentials by painful laser stimuli in patients with syringomyelia. *Brain* 1991;114:1595-1607.
186. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 1995;15:747-758.
187. Treede RD, Lorenz J, Baumgärtner U. Clinical usefulness of laser-evoked potentials. *Neurophysiol Clin* 2003;33:303-314.
188. Treede RD. Neurophysiological studies of pain pathways in peripheral and central nervous system disorders. *J Neurol* 2003;250:1152-1161.
189. Truex RC, Taylor MJ, Smythe MQ, Gildenberg PL. The lateral cervical nucleus of cat, dog and man. *J Comp Neurol* 1965;39:93-104.
190. Truini A, Haanpää M, Zucchi R, Galeotti F, Iannetti GD, Romaniello A, Cruccu G. Laser-evoked potentials in post-herpetic neuralgia. *Clin Neurophysiol* 2003;114:702-709.
191. Truini A, Rossi P, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, De Lena C, Leyri M, Cruccu G. Excitability of the A delta nociceptive pathways as

- assessed by the recovery cycle of laser evoked potentials in humans. *Exp Brain Res* 2004;155:120-123.
192. Truini A, Galeotti F, Romaniello A, Virtuoso M, Iannetti GD, Cruccu G. Laser-evoked potentials: normative values. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116: 821-826.
193. Uncini A, Pullman SL, Lovelance RE, Gambi D. The sympathetic skin response: normal values, elucidation of afferent components and application limits. *J Neurol Sci.* 1998;87:299-306.
194. Uozomi T, Nakano S, matsunaga K, Tsuji S, Murai Y. Sudomotor potentials evoked by magnetic stimulation of the neck. *Neurology* 1993, 43: 1397-1400.
195. Urban PP, Hansen C, Baumgärtner U, Fitzek S, Marx J, Fitzek C, Treede RD, Hopf HC. Abolished laser-evoked potentials and normal blink reflex in midlateral medullary infarction. *J Neurol* 1999;246:347-352.
196. Valeriani M, De Tomaso M, Restuccia D, Le Pera D, Guido M, Iannetti GD, Libro G, Truini A, Di Trapani G, Puca F, Tonali P, Cruccu G. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO₂ laser evoked potential study. *Pain* 2003;105:57-64.
197. Valls-Solé J, Monforte R, Estruch R. Abnormal sympathetic skin response in alcoholic subjects. *J Neurol Sci* 1991;102:233-237.
198. Valls-Solé J, Vila N, Obach V, Alvarez R, Gonzalez LE, Chamorro A. Brainstem reflexes in patients with Wallenberg's syndrome: correlation with clinical and magnetic resonance imaging (MRI) findings. *Muscle Nerve* 1996;19:1093-1099.
199. Valls-Solé J, Valldeoriola F, Molinuevo JL, Cossu G, Nobbe F. Prepulse modulation of the startle reaction and the blink reflex in normal human subjects. *Exp Brain Res* 1999;129: 49-56.
200. Valls-Solé J, Veciana M, Serra J, Cruccu G, Romaniello A. Prepulse inhibition of the blink reflex by laser stimuli in normal humans. *Neurosci Lett* 2000;286:79-82.
201. Valls-Solé J. Startle and prepulse effects. in: M Hallett, editors. *Movement Disorders* (Series editors: JR Daube and F Mauguière). Amsterdam: Elsevier; 2003; p. 267-283.

202. Valls- Solé J, Munoz JE, Valdeoriola F. Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 2004;115:1527-1536.
203. Valls-Sole J, Kofler M, Kumru H, Castellote JM, Sanegre MT. Startle-induced reaction time shortening is not modified by prepulse inhibition. *Exp Brain Res* 2005;165:541-548
204. Valls-Solé J, Schestatsky P, Veciana M. Exploración de fibras gruesas o mielinizadas. En Serra J editor. *Tratado de dolor neuropático*. Ed Médica Panamericana. Madrid 2006. p221-231.
205. Veciana M, Valls-Solé J, Rubio F, Callén A, Robles B. Laser evoked potentials and prepulse inhibition of the blink reflex in patients with Wallenberg's syndrome. *Pain* 2005;117:443-449.
206. Veciana M, Valls-Solé J, Schestatsky P, Montero J, Casado V. Abnormal sudomotor skin responses and pain stimuli in syringomyelia. *J Neurol* 2007 (in press).
207. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992;115:893-913
208. Vetrugno R, Liguori R, Cortelli P, Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res*. 2003;13:256-270.
209. Victor M, Ropper AH (eds): *Adams and Victor's principles of neurology*, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.
210. Vogel H, Port JD, Lenz FA, Solaiyappan M, Krauss G, Treede RD. Dipole source analysis of laser-evoked subdural potentials recorded from parasyllvian cortex in humans. *J Neurophysiol* 2003;89:3051-60.
211. Weider C, Schmelz M, Schmidt R, Hansson B, Handwerker HO, Torebjörk HE. Functional attributes discriminating mechano-insensitive and mechano-responsive C nociceptors in human skin. *J Neurosci* 1999;19:10184-10190.
212. Wiberg M, Westman J, Blomqvist A. Somatosensory projection to the mesencephalon: an anatomical study in the monkey. *J Comp Neurol* 1987; 264:92-117.

213. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977;3:69-80.
214. Willis WD, Al-chae ED, Quast MJ, Westlund KN. A visceral pain pathway in the dorsal column of the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;6:7675-7679.
215. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2-31.
216. Wu MF, Suzuki SS, Spiegel JM. Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle. *Brain Res* 1988;457:300-406.
217. Wu Q, Garcia-Larrea L, Mertens P, Beschet A, Sindou M, Mauguière F. Hyperalgesia with reduced laser evoked potentials in neuropathic pain. *Pain* 1999;80:209-214.
218. Yamamoto M, Kachi T, Igata A. Pain-related somatosensory evoked potentials in dementia. *J Neurol Sci* 1996;137:117-119.
219. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997;20:198-204.
220. Yokota T, Hayashi M, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sympathetic skin response in patients with cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 1993;50:422-427.
221. Yosipovich G, Yarnitsky D, Reiss J, Mermelstein V, Sprecher E, Vitenberg C, Hemli JA, Boner G. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1995;16:768-771.
222. Zoccolotti Scabini D, Violani C. Electrodermal responses in patients with unilateral brain damage. *J Clin Neurophysiol* 1982;4:143-150.