



**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD: ZACATENCO

DEPARTAMENTO: FISIOLÓGÍA, BIOFÍSICA Y NEUROCIENCIAS

“La estimulación nociceptiva produce cambios no aleatorios (estructurados) en el tiempo y la dirección del flujo de información entre las neuronas del cuerno dorsal y los núcleos del tallo cerebral”

TESIS

Que presenta

MCP Narek Plamenov Donchev

Para obtener el grado de

MAESTRO EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROBIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

Director de la tesis: Dr. Pablo Rudomín Zevnovaty

Ciudad de México

Agosto, 2018

Agradezco el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)
por la beca otorgada durante el periodo 2016 a 2018.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
Mecanismos de integración y modulación somestésica	3
Actividad espontánea en el sistema nervioso	3
Modulación de la actividad espinal por la estimulación nociceptiva	5
Modulación de los procesos de sensibilización central	7
Asa de retroalimentación espinal-supraespinal en la modulación de la nocicepción	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
HIPÓTESIS.....	12
OBJETIVO PRINCIPAL.	13
OBJETIVOS PARTICULARES.....	13
METODOLOGÍA.....	14
Procedimiento quirúrgico	14
Registro y estimulación.....	14
Análisis de datos	15
RESULTADOS.	18
Cambios antagónicos de la actividad espontánea espinal y supraespinal, durante nocicepción y antinocicepción	18

Cambios opuestos de la conectividad funcional entre los potenciales del DH con respecto a los potenciales de la RVM, tanto en condiciones de nocicepción como de antinocicepción	20
Modificaciones antagónicas, no aleatorias de los espectros de frecuencia que componen la actividad espinal y supraespinal durante los estadios de nocicepción y antinocicepción	25
El flujo de información entre RVM y DH se reestructura en función del estado nociceptivo o antinociceptivo que atraviesa el sistema	29
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES	41
PERSPECTIVAS	42
MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	43
REFERENCIAS.....	52

Abstract

Nociception is the physiological process of the perception of a potential mechanical, thermal or chemical damage, which can be modulated by the nervous system (Burke, 2006). Nociception induces a structured change in the functional connectivity, between the groups of dorsal horn neurons (DH), which generate spontaneous Cord Dorsum Potentials (CDP). These changes, involved in the development of neuropathic pain, are modulated supraspinally and transiently reversed with low doses of intravenous (i.v.) lidocaine (Contreras-Hernández *et al.*, 2018). Now we focused on how the integration of spontaneous activity in the spinal and supraspinal structures is modified, with the effects produced by nociception by intradermal injection of capsaicin and antinociception by i.v. infusion of lidocaine. In 3 anaesthetized, paralyzed and artificially ventilated cats, we continuously recorded the spontaneous CDP's from L4 to L7, the Intraspinal Field Potentials (IFP's) of left L6, and the activity of the Rostro Ventro Medial region of the brainstem (RVM). Using Pearson's correlation coefficient to evaluate changes in functional connectivity, we found that capsaicin produced a differential increase in the correlation of spontaneous CDP's and IFP's, between medial and lateral recording sites of the RVM. The Power and Coherence Spectrum analysis, were used to reinforce functional connectivity analysis, and indicated that the major changes occurred within the theta range (~ 3-8 Hz). All these effects were temporarily reversed by i.v. lidocaine. We used Granger's causality to examine the probability that the potentials in one recording site could predict the occurrence of potentials in another recording site (Ding *et al.*, 2006). This provides a measure of directionality or information flowing (ascending and descending) between the DH and the RVM. The results appear to indicate that the flow in control conditions was bidirectional. During nociception, the upflow rate increased, from the 1st minute; the proportion of downward flow, increased gradually and robustly, after 5 minutes; and became asymmetrical towards the left DH after 45 minutes, i.e. following the projections of the dermatomes stimulated by capsaicin. After i.v. lidocaine, Granger's causality between DH and RVM was reduced gradually and reversibly. In summary, our data reveal changes in the integration of the nociceptive signal in the structures conforming the spinal-supraspinal loop. These observations provide a novel approach to examine the development of supraspinal nociceptive modulation induced on the functional connectivity between spinal neurons, which leads to the development of neuropathic pain.

Resumen

La nocicepción es el proceso fisiológico de la percepción de un potencial daño mecánico, térmico o químico, que puede ser modulada por el sistema nervioso (Burke, 2006). La nocicepción induce un cambio estructurado de la conectividad funcional entre los grupos de neuronas del cuerno dorsal (DH), involucrados en la generación espontánea de Potenciales del Dorso de la Médula Espinal (CDP's). Estos cambios, involucrados en el desarrollo del dolor neuropático, son modulados supraespinalmente y revertidos transitoriamente con dosis bajas de lidocaína intravenosa (i.v.) (Contreras-Hernández *et al.*, 2018). Ahora evaluamos cómo se modifica la integración de la actividad espontánea en las estructuras espinales y supraespinales, con los efectos producidos por nocicepción por inyección intradérmica de capsaicina y antinocicepción por infusión i.v. de lidocaína. En 3 gatos anestesiados, paralizados y artificialmente ventilados, se registró continuamente los CDP's espontáneos de L4 a L7, campos intraespinales en L6 izquierdo, y la actividad de la región Rostro Vento Medial del tallo cerebral (RVM). Usando el coeficiente de Pearson para evaluar los cambios de conectividad funcional, se encontró que la capsaicina produjo un aumento diferencial en la correlación de los CDP's con respecto a los potenciales de los sitios lateral y medial de la RVM. Los análisis de espectros de frecuencia, usados para reforzar el estudio de conectividad funcional, indicaron que los principales cambios ocurrieron alrededor del rango theta (~3-8 Hz). Todos estos efectos se revirtieron temporalmente con lidocaína i.v. Además, se usó la causalidad de Granger, para examinar la probabilidad de predecir los potenciales de un sitio de registro, con los que ocurren en otro sitio (Ding *et al.*, 2006). Esto proporciona una medida de direccionalidad o flujo de información (ascendente y descendente) entre el DH y la RVM. Los resultados obtenidos parecen indicar que, en condiciones control, el flujo fue bidireccional. Con la nocicepción, aumentó la proporción de flujo ascendente, a partir del 1er minuto; aumentó la proporción de flujo descendente, de forma gradual y robusta, a partir de los 5 minutos; y se tornó asimétrica hacia el DH izquierdo a partir de los 45 minutos, i.e. siguiendo las proyecciones de los dermatomas estimulados por la capsaicina. Tras la lidocaína i.v., la causalidad de Granger entre DH y RVM, se redujo de forma gradual y reversible. En conclusión, nuestros datos revelan los cambios en la integración de la señal nociceptiva en las estructuras del asa espinal-supraespinal. Estas observaciones brindan un enfoque novedoso para examinar el desarrollo de la modulación nociceptiva supraespinal, inducida en la conectividad funcional entre las neuronas espinales que conducen al dolor neuropático.

Introducción

Recibimos constantemente información del medio que nos rodea a través de nuestros sentidos. Las sensaciones somestésicas nos informan en todo momento de percepciones como el tacto fino, tacto grueso, vibración, presión, temperatura, propiocepción y nocicepción (Hollins, 2010). Esta información, se transmite a lo largo de distintas vías de la Médula Espinal (ME), que podemos clasificar como comisurales (que comunican el lado izquierdo con el derecho de dicha estructura) y de proyección (encargadas de comunicar distintos segmentos ipsilaterales), que pueden conectar regiones cercanas o distantes entre sí, tanto en sentido ascendente (rostral) como descendente (caudal), a través de conexiones directas entre las neuronas blanco, o mediado por circuitos complejos de interneuronas interpuestas en la vía de comunicación (Côté *et al.*, 2018).

Pero la sensación somestésica no es una representación pasiva de la percepción del medio que nos rodea, sino una percepción fuertemente susceptible a la modulación por procesos dependientes del contexto, como sucede con la nocicepción en las situaciones de lucha o huida (Kalaska, 1994); entendiéndose la nocicepción como el proceso fisiológico de percibir un potencial daño mecánico, térmico o químico, que tiene la capacidad de ser modulada para evocar una sensación subjetiva desagradable en función del procesamiento que realiza el sistema nervioso, a lo que conocemos como dolor (Burke, 2006).

Mecanismos de integración y modulación somestésica

Uno de los mecanismos involucrados en la integración y modulación de la información somestésica proveniente de las aferentes sensoriales cutáneas y musculares, es la inhibición presináptica (que se ha relacionado con la despolarización de aferentes primarias o PAD, la cual se genera a través de sinapsis axo-axónicas mediada por receptores gabaérgicos) (Rudomin & Schmidt, 1999).

Para generar una representación en el sistema nervioso del contexto al que está expuesto el animal, el sistema puede emplear la información recibida desde las aferentes primarias, la cual es capaz de modificar la actividad espontánea basal de las poblaciones de neuronas.

Actividad espontánea en el sistema nervioso

La actividad espontánea se presenta en diversas estructuras del sistema nervioso (espinales y supraespinales) y conlleva información del medio ambiente, a través de la transmisión de estímulos

somestésicos (Manjarrez *et al.*, 2000; Leighton & Lohmann, 2016). Se ha propuesto que dicha actividad puede modular a las poblaciones neuronales para que respondan en función del procesamiento e integración de la información somestésica (Tsodyks *et al.*, 1999). La actividad espontánea, registrada de poblaciones neuronales en ausencia de estimulación eléctrica o mecánica, ha sido relacionada con diversos procesos funcionales. Entre los principales, tenemos la modulación de la transmisión sináptica de aferentes primarios, de los reflejos monosinápticos, y un posible acople funcional entre las poblaciones neuronales espinales que se sincronizan entre sí (Gasteiger & Ichikawa, 1963; Manjarrez *et al.*, 2000; Chávez *et al.*, 2012).

La actividad espontánea de las poblaciones neuronales ubicadas en el Cuerno Dorsal (**DH**) de la ME, puede ser registrada como potenciales de campo intraespinales (**IFP's**) o en la superficie como Potenciales del Dorso de la Médula (**CDP's**). Algunas de las características de los potenciales espinales son su componente espectral de baja frecuencia (4-7 Hz), con una amplitud media de 70 μ V y una duración de los potenciales entre 30 - 40 ms. Esta actividad espontánea espinal es inherente, debido a que persiste a pesar de una deaferentación o una sección espinal (sin descartar la posibilidad de ser modulada por las regiones supraespinales y/o las aferentes primarias) (Ten Cate, 1950; Mark & Gasteiger, 1953; Gasteiger & Ichikawa, 1963).

Los CDP's son generados por poblaciones de interneuronas distribuidas a lo largo del DH. Estas poblaciones pueden sincronizar su actividad, principalmente entre regiones anatómicamente adyacentes en comparación con los segmentos distantes entre sí. Esto sugiere una posible conectividad funcional entre dichos sitios, abriendo la posibilidad de una codificación de los estímulos con base en los niveles de sincronización intersegmentaria (Manjarrez *et al.*, 2003). Esta organización neuronal, es capaz de generar una actividad espontánea estructurada en el tiempo, analizada con la fractalidad que preserva la actividad espontánea espinal, que puede ser modificada experimentalmente con estrategias farmacológicas o quirúrgicas (Rodríguez *et al.*, 2011). Los trabajos de nuestro laboratorio, han demostrado que el patrón estructurado de la actividad espontánea espinal inherente, puede ser modificado con la deaferentación e incluso con la sección espinal, indicando una posible modulación ejercida tanto por la información sensitiva, como por un control supraespinal descendente (Chávez *et al.*, 2012; Contreras-Hernández *et al.*, 2015). Esto plantea que el sistema puede modificar su actividad en función del tipo de información transmitida (e.g. nociceptiva), así como del procesamiento y comunicación de las distintas estructuras involucradas en la modulación e integración de la señal somestésica.

Modulación de la actividad espinal por la estimulación nociceptiva

Se sabe que la capsaicina activa los receptores TRPV1 (Nozadze *et al.*, 2016), produciendo un estímulo nociceptivo. Por ello, en las preparaciones de nuestro laboratorio hemos empleado la inyección intradérmica de capsaicina [300µL al 1%] en el cojinete del miembro pélvico izquierdo del gato anestesiado, como modelo de estimulación nociceptiva sostenida. Dicha estimulación nociceptiva, ha demostrado inducir una facilitación en la eficacia sináptica de las poblaciones de neuronas del DH (Rudomin & Hernández, 2008), lo que sustenta una modulación de la actividad espinal, dependiente de la información transmitida.

En experimentos de nuestro laboratorio, donde se realizaron reversiblemente bloqueos espinales por frío, se estudió la modulación de la actividad espinal ejercida por las estructuras supraespinales. Se estimuló el Nervio Peri Articular (**PAN**), y se registró la actividad espinal (por medio de los potenciales del DH como CDP's e IFP's) en condiciones control y nocicepción, durante un bloqueo espinal por frío y su respectiva reversión (ver **Figura 1A-D**). Se presentó un aumento del componente N3, asociado con los movimientos de hiperextensión de la extremidad afectada, durante la estimulación nociceptiva. Este aumento de N3 se acentuaba aún más durante el bloqueo por frío, y se reducía durante la reversión del bloqueo. Con esto se demostró que, durante el bloqueo espinal, existe un control inhibitorio descendente desde las estructuras supraespinales, que modula la amplitud de los potenciales espinales. Dicha modulación fue más pronunciada sobre la actividad de las poblaciones neuronales, de los sitios donde proyectaba el nervio estimulado (el PAN). Esto demostró que la actividad espinal, además de modificarse con la estimulación nociceptiva, podía modularse selectivamente hacia las regiones estimuladas dependiendo de la presencia de comunicación con otras estructuras del sistema nervioso. Esto mantendría un control específico sobre las vías aferentes, durante los estadios de sensibilización central.

Interesantemente, estos cambios eran más marcados alrededor de las láminas más profundas del DH (láminas de Rexed III-VI). En estas láminas, encontramos a las neuronas de amplio rango dinámico (**WDR**), que pueden responder tanto ante estímulos nociceptivos como ante estímulos no nociceptivos. Por ende, estas neuronas podrían estar involucradas en los procesos de modulación de los estímulos nociceptivos (Shimoji *et al.*, 1992; Lewin & Mendell, 1996).

Con base en estos hallazgos se propuso el circuito de modulación espinal-supraespinal, ilustrado en la **Figura 1E**. Las vías espinales involucradas en la generación de PAD's autogénicas, tienen baja efectividad sináptica y son representadas con líneas punteadas. La capsaicina intradérmica aumenta la actividad de las WDR, que reciben entradas sinápticas de aferentes cutáneos estimuladas por capsaicina, (representadas de color rojo). La información transmitida por las vías ascendentes, aumentaría la actividad de los núcleos supraespinales (representadas de color azul), activando las vías descendentes que actúan sobre las neuronas del DH. Esto conduciría a la facilitación de los circuitos espinales implicados en la generación de PAD autogénica, y con ello a la modulación de la actividad espontánea del DH. Tomado de tesis de doctorado de Ramírez-Morales.

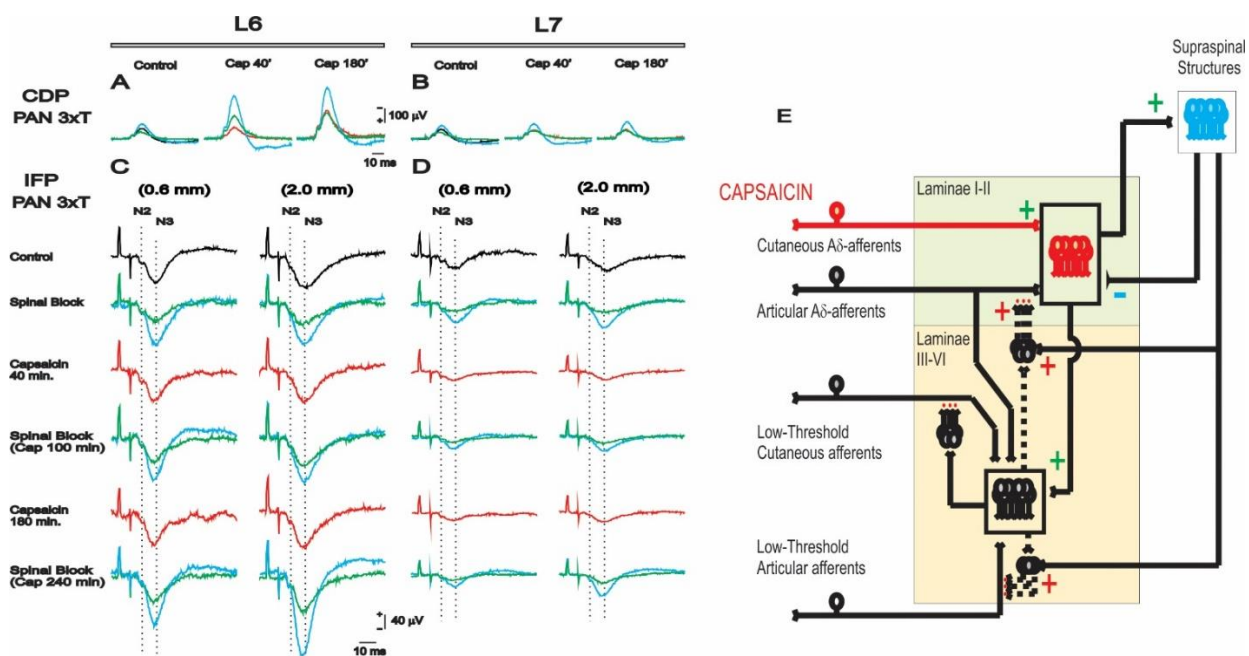


FIGURA 1. El bloqueo espinal facilita el componente de los CDP's e IFP's asociado con movimientos de hiperextensión, por estimulación de una aferente primaria durante la nocicepción sostenida evocada por capsaicina. La estimulación del Nervio Peri Articular (PAN) fue con pulsos únicos 3T. Los registros se realizaron en la superficie del DH izquierdo a nivel de L6 y L7, así como intraespinalmente (s **IFP** a 0.6mm y **d IFP** a 2mm) evidenciando componentes N2 (movimientos en rango fisiológico de la articulación) y N3 (movimientos fuera de dichos rangos). Las líneas punteadas muestran la temporalidad de los componentes N2 y N3. Trazos rojos ilustran la señal registrada tras la inyección intradérmica de capsaicina; los azules durante un bloqueo espinal reversible; y los verdes son obtenidos después de la eliminación del bloqueo espinal. Cambios de amplitud de los CDP's (**A**, **B**) y los N2 y N3 de los IFP's (**C**, **D**). Obsérvese un aumento adicional durante el bloqueo espinal de los IFP's N3, facilitados por capsaicina, en contraste con los pequeños cambios de los IFP's N2. Nótese que los cambios en N3 con el bloqueo espinal, son reversibles al retirar el bloqueo. **E.** Diagrama propuesto del circuito de modulación entre estructuras espinales y supraespinales. Las vías espinales involucradas en la generación de Despolarización de Aferentes Primarias (PAD) autogénicas de aferentes articulares, tienen baja

efectividad sináptica (líneas punteadas). La capsaicina intradérmica aumenta la actividad de las neuronas espinales de rango dinámico amplio, que reciben entradas sinápticas de aferentes cutáneas estimuladas por capsaicina (rojo). La información transmitida por las vías ascendentes, aumenta la actividad de los núcleos supraespinales (azul) y activa las vías descendentes que actúan sobre las neuronas del DH. Esto conduce a la facilitación de los circuitos espinales implicados en la generación de PAD autógena, y con ello a la modulación de la actividad espontánea del DH. Tomado de tesis de doctorado de Ramírez-Morales.

Además, la nocicepción puede inducir cambios en la actividad espinal, a expensas de modificaciones en la conectividad funcional del DH. Los cambios de conectividad funcional son evaluados con la correlación, los espectros de potencia y coherencia de la actividad registrada a partir de distintas poblaciones neuronales espinales. Estos cambios son modulados por el control descendente ejercido desde las estructuras supraespinales (Contreras-Hernández *et al.*, 2018). Estas modificaciones dinámicas de la conectividad funcional, podrían contribuir al procesamiento e integración del estímulo nociceptivo en un animal consciente, para evocar dolor y con ello una conducta aversiva (Basbaum *et al.*, 2009). Esto plantea la posibilidad de un sistema dinámico, auto modulado por la retroalimentación de información entre las distintas estructuras involucradas en la integración de la nocicepción. Dependiendo del grado de sincronización de la actividad espontánea espinal, el sistema puede seleccionar vías específicas. Esta selección de vías favorece la activación preferencial de interneuronas gabaérgicas y/o glicinérgicas, que ejercen una modulación sobre las poblaciones de neuronas distribuidas a lo largo de la ME (Contreras-Hernández *et al.*, 2015). Todo esto refuerza la idea de una modulación dinámica de los procesos de sensibilización central, que puede estar mediada por el control descendente y los patrones de conectividad funcional entre las estructuras involucradas en la nocicepción.

Modulación de los procesos de sensibilización central

Uno de los mecanismos propuestos para explicar los cambios de conectividad funcional en la actividad de la ME tras una lesión nerviosa o durante los estadios de dolor neuropático, es la pérdida del balance entre los componentes inhibitorios y excitatorios del sistema de regulación somestésica (Tandon *et al.*, 2009; Ghosh *et al.*, 2010; Russ *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2015; Roza *et al.*, 2016). Al perderse esta regulación entre los distintos grupos neuronales, las estructuras afectadas pueden iniciar una actividad hiperexcitable (Takkala *et al.*, 2016), que podría ser uno de los mecanismos para la persistencia de la nocicepción en el dolor neuropático. Por ello, en el presente trabajo se evaluarán las posibles

modificaciones en la integración de la señal, que pueden modular la actividad espontánea de las neuronas del DH, por los cambios generados durante nocicepción y antinocicepción. Dicha modulación de la actividad espontánea, se evaluará tanto durante la comunicación entre estructuras espinales y supraespinales, así como tras la interrupción por sección espinal.

En trabajos más recientes de nuestro laboratorio, hemos investigado la naturaleza del control descendente sobre la actividad espinal. Con la eliminación del componente gabaérgico por administración sistémica de picrotoxina (antagonista GABA_A, ver **Figura 2B**), se evidencia la liberación de una actividad sincrona e hiperexcitable que se elimina tras una sección espinal (ver **Figura 2C**). En otro experimento en el que se había realizado previa sección espinal entre sitios de registro anatómicamente adyacentes (ver **Figura 2E**), se demostró que el bloqueo gabaérgico sólo aumentaba la actividad espinal en los sitios que seguían conectados con estructuras supraespinales (sitios rostrales a la sección espinal, ver **Figura 2F**, descartando que los efectos observados con la sección espinal alta se debieran únicamente al shock medular provocado por la lesión). Esto sugiere un control descendente de naturaleza gabaérgica, desde las estructuras supraespinales sobre la actividad del DH (tesis de maestría de Moreno-García). Dicho control descendente, podría modular la actividad espontánea espinal y con ello la integración de la información nociceptiva. Por ello, resulta importante evaluar la dinámica de retroalimentación entre la actividad de poblaciones neuronales espinales y supraespinales, para entender la modulación que ejercen entre sí durante la nocicepción, así como los cambios previamente observados con la aplicación de lidocaína i.v.

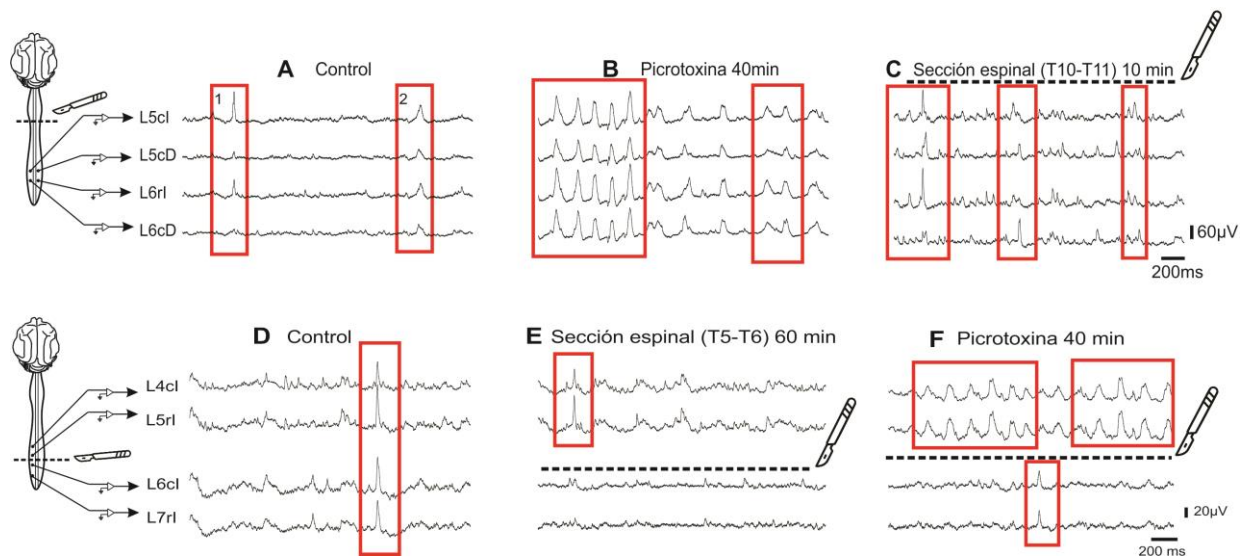


FIGURA 2. Control descendente desde estructuras supraespinales sobre la actividad espontánea de las poblaciones de neuronas espinales. A. Registro control de CDP's espontáneos en segmentos lumbares del DH. **B.** Registro de actividad

espontánea sincrona a los 40 minutos tras la administración i.v. de picrotoxina (antagonista GABA_A inespecífico), que muestra un aumento en la amplitud, probabilidad de ocurrencia y sincronía de los CDP's espontáneos. **C.** Reducción de los CDP's espontáneos sincronos post – picrotoxina, al interrumpir por medio de una sección espinal alta (T10-T11), la comunicación entre las estructuras supraespinales de los sitios de registro en la ME lumbar; nótese que el registro de la actividad espontánea, retorna a un estado de menor sincronización y probabilidad de ocurrencia de CDP's al que se había observado durante el bloqueo gabaérgico. **D.** Registro control de CDP's espontáneos en segmentos lumbares del DH, en otro experimento. **E.** Disociación en la sincronía de la actividad espontánea entre los segmentos espinales rostrales (L4 y L5) de los caudales (L6 y L7) con una sección espinal interpuesta (L5-L6). **F.** Tras 40 minutos de administración iv de picrotoxina post sección espinal, hay un aumento de la actividad espontánea sincrona, únicamente en la médula espinal rostral a la sección espinal, evidenciando el efecto gabaérgico que grupos de interneuronas ejercen en el control descendente sobre la actividad espontánea de la ME. Tomado y modificado de la tesis de maestría de Moreno-García. Ver texto, para más información.

Asa de retroalimentación espinal-supraespinal en la modulación de la nocicepción

Una de las principales estructuras supraespinales involucradas en la modulación de la nocicepción es la región Rostro Ventromedial de la Medulla Oblongata (**RVM**). Esta estructura supraespinal conforma uno de los últimos centros de modulación descendente, sobre la actividad espinal espontánea. Al representar un relevo convergente en el control descendente de la nocicepción, desde las estructuras filogenéticamente más recientes (Sandkühler & Gebhart, 1984), es un blanco para el estudio de la modulación descendente de la nocicepción en la ME. La RVM, conformada por el Núcleo Rafé Magno (**NRM**) en la línea media y la Formación Reticular (**ReF**) lateralmente, exhibe un control descendente diferencial sobre la regulación de la actividad espontánea espinal, dependiendo del Núcleo supraespinal estimulado (Quevedo *et al.*, 1995). En dichos núcleos podemos encontrar poblaciones con implicaciones pro y antinociceptivas, dependiendo del tipo de neuronas estudiadas (células ON y OFF respectivamente) (Vanegas *et al.*, 1984); otras estructuras supraespinales involucradas en la modulación de la nocicepción son el núcleo Dorsal Reticular (DRt) (Almeida *et al.*, 2002), el núcleo Reticular Ventral (VRt), la Medulla Oblongata Vento Lateral caudal (VLM), el núcleo del tracto Solitario (Sol) (Pinto *et al.*, 2007), el Tálamo, la Corteza Cingulada Anterior (ACC), la sustancia Gris Periacueductal del Mesencéfalo (PAG) (Shyu & Vogt, 2009) y la corteza somatosensitiva (Tandon *et al.*, 2009). A nivel espinal, encontramos la primera región involucrada en la modulación de los estímulos nociceptivos, ubicada a la entrada del DH, en las sinapsis con las aferentes primarias (Basbaum & Fields, 1984; D'Mello & Dickenson, 2008; Basbaum *et al.*, 2009; Heinricher *et al.*, 2009); además, el flujo descendente desde NRM y RF, también tiene la capacidad de inducir patrones de inhibición presináptica por medio de la despolarización de las aferentes primarias (Quevedo *et al.*,

1995). Algunas de las estructuras citadas, se ilustran en la **Figura 3**. Por todo lo anteriormente expuesto, en el presente trabajo se registrará la actividad espontánea del DH (obtenida como CDP's e IFP's) junto con la actividad de la RVM, con la finalidad de evaluar la relación funcional que existe entre dichas estructuras. Se abordará primeramente la RVM, por representar la última estación supraespinal de relevo convergente en la vía descendente de modulación de la nocicepción, y ulteriormente se abordarán otras de las estructuras involucradas en la modulación nociceptiva.

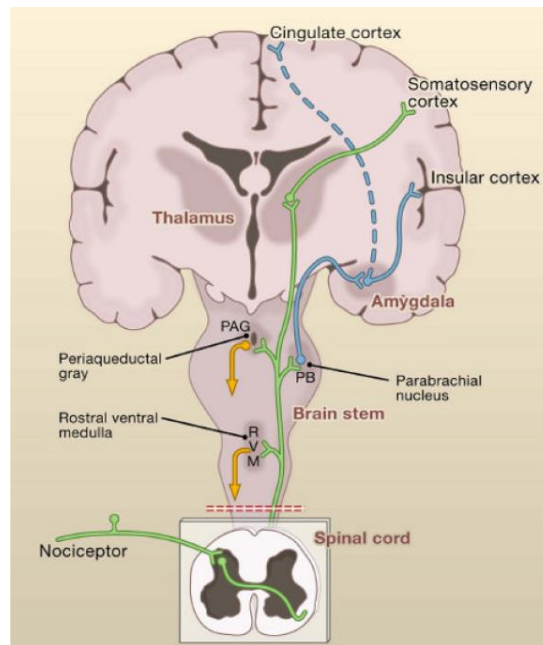


FIGURA 3. Estructuras de regulación de la nocicepción, en el circuito de comunicación espinal-supraespinal. Se ilustran algunas de las estructuras más importantes involucradas en dicho control, desde la primera sinapsis de modulación de la nocicepción ubicada en el DH, pasando por la RVM, PAG, tálamo y corteza cerebral. Tomado de (Basbaum *et al.*, 2009).

La transmisión de la actividad nociceptiva, entre las estructuras involucradas en su modulación e integración, es bidireccional. Algunas de las principales vías ascendentes son el tracto espinotalámico (Aguilar *et al.*, 2010), el espinohipotálamico (Dado *et al.*, 1994) o las columnas dorsales (Berkley *et al.*, 1986); y entre las vías descendentes encontramos el Funículo Dorsolateral (DLF) (Quevedo *et al.*, 1995; Lidierth & Wall, 1996) o el Tracto Corticoespinal (CST) (Chen *et al.*, 2014a, 2014b). Por ello, podemos hablar de un asa de retroalimentación espinal-supraespinal.

Además de la modulación de la nocicepción, previamente expuesta (dependiente del estímulo y la comunicación de las estructuras espinales y supraespinales), el asa de retroalimentación ha demostrado ser modulable farmacológicamente. Por ejemplo, en la clínica la lidocaína ha mostrado un efecto de

analgesia profiláctica, al administrarse antes o durante la cirugía (Jänig, 2008; Xiao & Bennett, 2008; Chen *et al.*, 2014b; Contreras-Hernández *et al.*, 2018). Los cambios en las propiedades de la actividad espontánea espinal, generados durante la nocicepción, pueden ser temporalmente revertidos por la administración intravenosa (i.v.) de lidocaína a bajas dosis (5mg/kg*30min), con finalidad antinociceptiva. Dicho efecto sobre la actividad espinal, es más prominente si la lidocaína es administrada antes de una sección espinal (Contreras-Hernández *et al.*, 2018), lo que plantea su papel en el control descendente ejercido desde las estructuras supraespinales involucradas en la modulación nociceptiva. Esto abre la posibilidad de incidir sobre la integración y procesamiento de los estímulos nociceptivos, con estrategias terapéuticas dirigidas a modular la actividad de las estructuras espinales y/o supraespinales.

Ensayos con micro inyección de lidocaína en la RVM, han demostrado acción antinociceptiva frente a estimulación eléctrica de la PAG (Sandkühler & Gebhart, 1984) y eliminación de la conducta aversiva (Mansikka & Pertovaara, 1997; King *et al.*, 2009), proponiéndose como mecanismo de acción, la liberación de vías inhibitoras (Saadé *et al.*, 2012; Lau & Vaughan, 2014); mientras que en el tálamo, la lidocaína bloquea la transmisión de la actividad nociceptiva a la ACC (Sikes & Vogt, 1992). Si bien la información disponible en relación a los mecanismos celulares asociados con los procesos de sensibilización central es extensa, existe información limitada acerca de cómo las neuronas espinales y supraespinales modifican dinámicamente sus patrones de conectividad funcional (Millan, 2002; Basbaum *et al.*, 2009).

Por ende, una lesión espinal parcial o total, es capaz de inducir cambios en la conectividad funcional de los sitios supraespinales (Aguilar *et al.*, 2010; Nardone *et al.*, 2013; Jure *et al.*, 2017; Jing *et al.*, 2017), espinales (Lundell *et al.*, 2011; Chen *et al.*, 2015; Jing *et al.*, 2017) y en las vías que los comunican (Freund *et al.*, 2012). Esta reorganización funcional, podría alterar el asa de retroalimentación espinal-supraespinal, y con ello la forma en que se comunican las estructuras durante los estadios de nocicepción o antinocicepción, para procesar la información.

Por lo anterior, es importante investigar la dinámica de la modulación nociceptiva, sobre la actividad espontánea espinal y supraespinal. Dicha modulación actúa sobre la actividad de las poblaciones neuronales espinales y supraespinales involucradas en la recepción, integración y procesamiento de señales nociceptivas. El hallazgo de una reversión de los cambios no-aleatorios producidos en un estado de sensibilización central, con la administración i.v. de lidocaína, sugiere un sistema dinámico, capaz

de ser moldeado no sólo por la información transmitida, sino también por manipulaciones farmacológicas de la actividad inherente de sus estructuras.

Planteamiento del problema.

La evidencia experimental sugiere una modulación diferencial de la actividad espontánea de la médula espinal, dada por la entrada de información periférica y desde estructuras supraespinales. Sin embargo, aún queda por dilucidar los mecanismos a través de los cuáles, las estructuras nerviosas se modulan entre sí para modificar tanto el procesamiento, como la integración de la señal transmitida. Por ende, resulta fundamental entender la dinámica de los cambios en la conectividad funcional entre las estructuras nerviosas, ante la transmisión de estímulos sensitivos. Empleamos la inyección intradérmica de capsaicina, como fuente química de estímulo nociceptivo, y la lidocaína i.v. como fármaco para contrarrestar este estado de sensibilización central, con el fin de evaluar la dinámica de los cambios de conectividad funcional entre las estructuras espinales y supraespinales.

Las principales estructuras supraespinales involucradas en la modulación de la integración nociceptiva son la corteza cerebral, tálamo, mesencéfalo y tallo cerebral. Dentro del tallo cerebral, se ha señalado a la RVM como un relevo convergente de la modulación nociceptiva descendente. Por ello, en el presente estudio se evaluó la dinámica de los cambios de conectividad funcional espinal y supraespinal, por medio de análisis de correlación, espectros de frecuencia y causalidad estadística, durante los estadios de nocicepción y antinocicepción.

Este trabajo puede servir para comprender mejor la dinámica de modulación nociceptiva supraespinal, en el desarrollo del dolor neuropático por los procesos de sensibilización central de las poblaciones neuronales involucradas.

Hipótesis.

La RVM y el DH se retroalimentan constantemente entre sí por medio de la recepción, integración, procesamiento y transmisión de las señales somestésicas. Su grado de acople funcional determina la modulación nociceptiva, por medio de los cambios estructurados de la actividad espinal y supraespinal, durante los estadios de nocicepción o antinocicepción.

Objetivo principal.

Examinar los cambios producidos por estímulos nociceptivos, sobre el acople funcional entre poblaciones de neuronas espinales y supraespinales durante los procesos de modulación somestésica.

Evaluar el efecto antinociceptivo ejercido por la lidocaína i.v., sobre las modificaciones en la conectividad funcional espinal inducidos durante la sensibilización central por nocicepción.

Objetivos particulares.

- Evaluar los cambios de conectividad funcional entre las regiones del DH (registros de CDP's e IFP's) y la RVM (Sitios de registro Medial y Lateral), generados durante nocicepción y antinocicepción, tanto con neuroeje intacto, como en preparaciones espinalizadas.
- Identificar los componentes de frecuencia involucrados en la modulación, así como sus posibles modificaciones a través de los distintos estados de nocicepción y antinocicepción. Evaluar de forma concurrente, los cambios en las relaciones de frecuencia de las estructuras espinales y supraespinales
- Examinar los cambios en la dinámica de flujo de información a lo largo del asa retroalimentación espinal-supraespinal, durante los estadios de nocicepción y antinocicepción.

Metodología.

Procedimiento quirúrgico

Se utilizaron 3 gatos adultos entre 3.0 y 4.5kg de peso corporal (pc), anestesiados con un bolo de pentobarbital sódico vía intraperitoneal 40 mg/Kg de pc, cuyo plano anestésico se mantuvo con administraciones subsecuentes de pentobarbital al 10% por razón necesaria (p.r.n.), monitoreando constantemente la ausencia de respuestas nocifensivas, como movimiento de vibrisas, midriasis o cambios súbitos de presión arterial. Se realizó una disección venosa con cateterización bilateral de las venas radiales, para obtener vía venosa permeable para suministro farmacológico. Se canuló la arteria carótida para el monitoreo cardiovascular, y se intubó la tráquea para el monitoreo y control ventilatorio. Se sondeó la vejiga urinaria para el control de líquidos. La presión arterial sistólica se mantuvo en rangos de 100 a 140 mmHg. La hipotensión arterial se trató con volúmenes de solución Hartmann o Dextrán al 10%. Los casos reñentes se trataron con etilefrina a 750µg/mL a dosis respuesta.

Para exponer el dorso de la ME, se rasuro la piel del dorso del animal, lo cual permitió realizar una incisión longitudinal en la línea medía hasta exponer las vértebras L4-L7 y T10-T11. A continuación, se realizó la laminectomía y el retiro de las meninges. Con una ventana apropiada para realizar el registro electrofisiológico, el animal se montó al marco estereotáxico y la poseta se llenó con petrolato para mantener la viabilidad de los tejidos, el cual se mantuvo a temperatura fisiológica a través de calor radiante. El bloqueo muscular se indujo con bromuro de pancuronio en bolo a 0.4mg/kg de pc, seguido de infusión continua. Se realizó toracotomía para aliviar la transmisión de movimientos respiratorios y se conectó el animal a ventilación artificial, a través del tubo de traqueotomía, con monitoreo de la frecuencia respiratoria entre 12 y 20 respiraciones por minuto y concentración de CO₂ entre 2 y 3 % del volumen corriente. La craneotomía para el ulterior registro se realizó con abordaje occipital, exponiendo hasta visualizar el borde caudal del cerebelo e inicio del óbex.

Registro y estimulación

Los CDP's se registraron con 12 electrodos de superficie, colocados bilateralmente en la cara dorsal de los segmentos L4 y L7; los potenciales de campo intraespinales (IFP's) se obtuvieron a dos distintas profundidades del DH izquierdo entre L5 y L6, tras realizar un mapeo de los sitios de registro apropiados (IFP superficial 800µm e IFP profundo a 1800µm de la superficie de la ME,

correspondiendo a las láminas de Rexed I-II y III-V respectivamente), Los registros fueron obtenidos con micropipetas de borosilicato que contenían NaCl (2 Molar), con una resistencia entre 1.0 y 1.5 MOhm. Adicionalmente, se emplearon microelectrodos de tungsteno de 250 Kohm para registrar en el RVM medial (P8-12, L 0, Pf 2-4mm de la superficie dorsal del tallo) y RVM lateral (P8-12, L 1.5-2.5, Pf 2-4 mm de la superficie dorsal del tallo). Los registros se obtuvieron a una frecuencia de adquisición de 10 kHz y se digitalizaron con el software de pCLAMP, para su posterior análisis.

Se registró la actividad espontánea en periodos de 10 min, de forma continua, durante cada una de las siguientes condiciones experimentales: nocicepción por inyección intradérmica intraplantar de capsaicina (300µL al 1%), antinocicepción por infusión sistémica continua de lidocaína (5mg/kg de pc*30min), rebote de actividad espontánea por retirada de la infusión de lidocaína y sección espinal completa a nivel T10-T11 para disociar la actividad de los segmentos espinales y supraespinales.

Al finalizar el experimento, se administró una dosis letal de pentobarbital sódico. Se cortaron las micropipetas de registros intraespinales (de los IFP's) para dejar la punta en la médula espinal, y en el caso de los electrodos supraespinales, los sitios de registro se marcaron electrolíticamente con una corriente de 10mA, tras lo cual se retiraron cuidadosamente. Se removieron los segmentos de ME y tallo cerebral y se fijaron en formol para su posterior análisis histológico.

Análisis de datos

Se usaron paqueterías de R para el análisis de correlaciones (Harrell, 2017), de densidad espectral de potencia (Barbour & Parker, 2014) y causalidad estadística (Roelstraete & Rosseel, 2011). También se emplearon paqueterías de MatLab y Python (Anon, n.d.) para el análisis de coherencia y la creación de grafos (dirigidos) con vectores entre los distintos nodos (sitios de registro), respectivamente. A continuación, se describen brevemente los modelos y métodos numéricos empleados en este estudio.

Coeficientes de correlación. - Empleando la aproximación expuesta en los trabajos previos del laboratorio (Chávez *et al.*, 2012; Contreras-Hernández *et al.*, 2018), se calcularon los cambios de correlación entre los potenciales registrados simultáneamente a distintos niveles del DH lumbar (CDP's bilaterales desde L4 hasta L7; IFP superficial y profundo) y en los dos sitios de registro de la RVM (lateral y medial), con el coeficiente de correlación lineal de Pearson (ρ):

$$\rho(X, Y) = \frac{cov(X, Y)}{\sigma_X * \sigma_Y} = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2} * \sqrt{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

donde X y Y son dos series de tiempo de dos sitios de registro distintos. El algoritmo ilustra el cociente entre la covarianza de las dos series de tiempo, dividido entre el producto de la desviación estándar de cada una de ellas.

Espectro de potencia y de coherencia. - Para analizar los cambios en los componentes de frecuencia de los CDP's, IFP's y potenciales de la RVM, calculamos sus espectros de potencia, así como la correlación de dependencia de frecuencia entre diferentes conjuntos de potenciales emparejados, que se conoce como función de coherencia. La función de coherencia (γ) se calculó usando las ecuaciones proporcionadas por el kit de herramientas LabView v14 de la siguiente manera:

$$\gamma^2(f) = \frac{(\text{Magnitud del promedio } S_{XY}(f))^2}{(\text{Promedio } S_{XX}(f))(\text{Promedio } S_{YY}(f))} = \frac{|\sum_{i=1}^n F(X) \cdot F(Y)|^2}{(\sum_{i=1}^n |F(X)|^2) \cdot (\sum_{i=1}^n |F(Y)|^2)}$$

donde el término del nominador representa la densidad espectral cruzada adyacente de las señales registradas en los dos sitios de registro, y los dos términos que conforman el producto del denominador son las funciones de densidad espectral de potencia de en el dominio de frecuencia de X y Y, respectivamente. Aquí F (X) y F (Y) son las transformadas de Fourier, de la señal registrada en dos canales diferentes. Esta ecuación produce un factor de coherencia con un valor entre cero y uno frente a la frecuencia, mientras que, si disecamos los términos de la densidad espectral de potencia, obtenemos la amplitud de la señal de un canal registrado en función de su espectro de frecuencia.

Criterio de Información de Bayes - Schwarz (SBIC). - En este estudio introducimos un análisis de causalidad estadística exploratorio, conocido como Causalidad de Granger. Esta herramienta matemática permite construir modelos de predicción acerca de la posible influencia que puede tener una serie de tiempo sobre la otra, en este caso, la actividad espontánea entre distintos sitios de registro tanto espinal como supraespinal. Para la construcción de dicho modelo, se requieren análisis a priori, como lo son los criterios de información para determinar un orden apropiado para la construcción del modelo autoregresivo, así como los algoritmos de previsibilidad Autorregresiva en los que se basa el concepto de causalidad de Granger.

$$SBIC = k \log(n) - 2 \log(L(\theta))$$

donde k indica la cantidad de parámetros del modelo (en el presente estudio, calculados por estimación de máxima verosimilitud), n nuevamente representa el tamaño de la muestra, y L(θ) representa la probabilidad de que se pruebe el modelo (estimador de máxima verosimilitud), dados sus datos. Este

algoritmo nos proporciona un número entero positivo que sirve para alimentar al orden (p) del modelo autoregresivo. Éste valor de p, es elegido dependiendo de la minimización de los coeficientes obtenidos por SBIC, entre el universo de posibilidades de órdenes p calculados. Este número es seleccionado en el sitio donde la gráfica empieza a mostrar un comportamiento asintótico de reducción de los coeficientes calculados por SBIC. Esta aproximación reduce la cantidad de información que el algoritmo autoregresivo necesitará para construir su modelo, y por ende la demanda computacional para generar el modelo con la información mínimamente requerida.

Modelo de previsibilidad autorregresiva y causalidad estadística Bivariado de Granger. - Para construir el modelo, con base a la información que puede aportar una serie de tiempo en la posibilidad de predecir una segunda serie de tiempo, debemos revisar inicialmente el fundamento del modelo autoregresivo.

$$X_t = c + \sum_{i=1}^p b_i X_{t-i} \varepsilon_t$$

En donde b representa los parámetros del modelo, para cada iteración del orden p, X indica la señal de la serie de tiempo de interés modelada para cada desfase del orden, ε es el coeficiente de ruido blanco (o error probabilístico), y por último c indica el valor de la constante alrededor de la cual se desarrolla nuestro proceso autoregresivo (media estacionaria). Si al incluir un modelo autoregresivo de una segunda serie de tiempo en la previsibilidad de la autoregresión de la primera serie de tiempo, logramos reducir aún más los residuales o errores de predicción, entonces podemos decir que esta segunda serie de tiempo, causa estadísticamente a la primera (Ding *et al.*, 2006). La ecuación que denota lo anterior se ilustra a continuación

$$X_t = c + \sum_{i=1}^p B_i X_{t-i} + \sum_{i=1}^p A_i Y_{t-i} + \varepsilon_{2t}$$

donde B y A representan las matrices de parámetros de los modelos de la serie de tiempo X y Y, respectivamente; y ε_2 representa el error probabilístico de las dos series de tiempo. Los roles entre las dos series de tiempo se pueden revertir para abordar la influencia causal en la dirección opuesta. La posible interacción descubierta de esta manera, puede ser recíproca o unidireccional.

Resultados.

Cambios antagónicos de la actividad espontánea espinal y supraespinal, durante nocicepción y antinocicepción

Para evaluar los efectos de la estimulación nociceptiva, el efecto antinociceptivo de lidocaína sistémica y la espinalización en la actividad espontánea de las poblaciones neuronales del DH (conformada tanto por CDP's e IFP's) y de la RVM, realizamos registros de la actividad espontánea en dichas estructuras. En la **Figura 4A** se muestra la secuencia de las maniobras experimentales y su duración, así como los tiempos representativos en los que se obtuvieron los registros de actividad espontánea (representados por rectángulos de colores).

En la **Figura 4B** se muestran los registros representativos de actividad espontánea de 2s de duración. Durante el registro control, existe una actividad basal sincrona entre los segmentos espinales (CDP's e IFP's) y entre los supraespinales (potenciales de RVM medial y lateral). Los cambios en la amplitud y la frecuencia de la señal, interesantemente resultaron opuestos en la actividad registrada de las poblaciones de neuronas espinales con respecto a las supraespinales. En el DH aumentó la amplitud y la frecuencia de los CDP's e IFP's durante la nocicepción, que se redujo con la administración i.v. de lidocaína (Lidocaína 1 y 2). En la RVM se redujo la amplitud y la frecuencia de los potenciales supraespinales durante la nocicepción, que aumentó con la lidocaína i.v. (Lidocaína 1 y 2).

Durante la nocicepción, apareció un posible patrón de sincronización de los segmentos espinales con los supraespinales. Este patrón se redujo reversiblemente con la infusión de la lidocaína (Lidocaína 2) y tras la interrupción de la infusión del fármaco (Postlidocaína 2), regresó a un estado parecido al que se observaba inmediatamente antes de la administración de la lidocaína (i.e. con un aparente patrón de sincronía espinal - supraespinal).

Tras la interrupción del asa de retroalimentación espinal-supraespinal por una sección espinal, cambió la frecuencia, la amplitud y la sincronización de la actividad espontánea dentro de las estructuras espinales y supraespinales. Además, la lidocaína i.v. post espinalización (Lidocaína 3), nuevamente aumentó la amplitud y la frecuencia de los potenciales supraespinales, como se había observado al administrar lidocaína i.v. antes de la sección espinal (Lidocaína 1 y 2). Esto sugiere que la lidocaína puede tener una acción sobre las estructuras supraespinales, independiente del efecto ejercido sobre la actividad espinal y la transmisión de la información ascendente. El registro electrofisiológico reveló

características similares durante el tiempo de registro de cada condición. Estos cambios en las características de las señales registradas durante los estadios de nocicepción y antinocicepción (tanto a nivel espinal como supraespinal), sugieren que el sistema atraviesa estados de actividad estable, dependiendo de la estimulación sensitiva que se transmite.

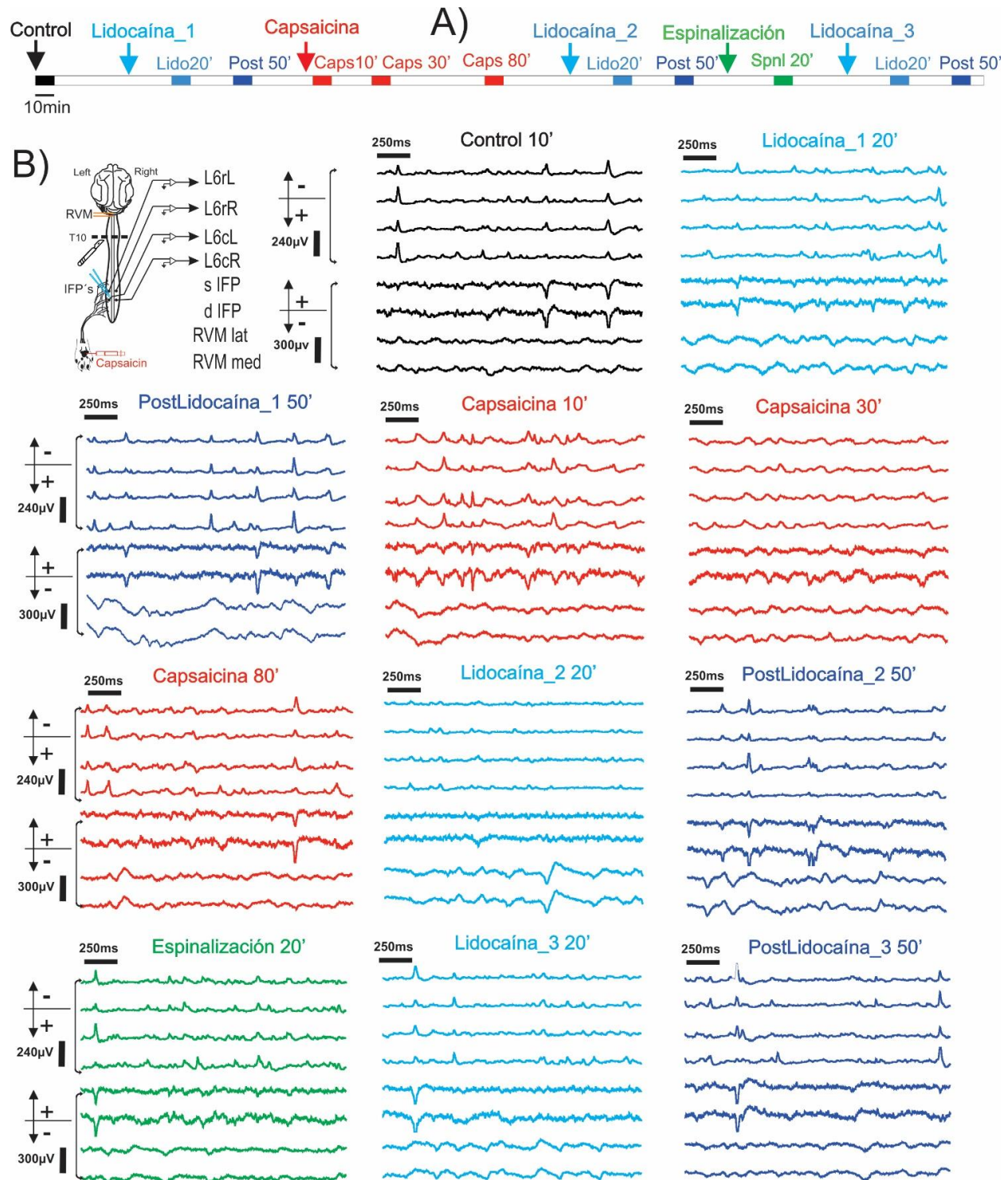


FIGURA 4. Cambios en la actividad espontánea en los segmentos espinales y supraespinales, durante los estadios de nocicepción, antinocicepción y espinalización. A. Diseño experimental, donde se muestran los tiempos representativos de los registros ilustrados de actividad espontánea en B con rectángulos de colores **B**. Registros de 2s de actividad espontánea obtenidos bilateralmente en la superficie del segmento L6 rostral y caudal, intraespinalmente (IFP's) a nivel de L6 izquierdo a profundidades de 800 (s IFP) y 1800µm (d IFP) (comprendiendo láminas de Rexed III - V), y supraespinalmente en RVM con separación medio-lateral de 2 mm entre los dos electrodos (RVM medial y lateral). Los registros representativos de actividad espontánea, están codificados por colores y organizados de forma secuencial como se ilustra en el diagrama del diseño experimental del panel A. Nótese un incremento en la sincronización de la actividad entre los sitios de la RVM y ME, durante la nocicepción por capsaicina, así como los cambios opuestos de la actividad espontánea espinal y supraespinal, durante los estadios de nocicepción y antinocicepción. Estas observaciones sugieren que el acople funcional entre las estructuras espinales y supraespinales, es capaz de moldear su actividad espontánea en términos de amplitud, frecuencia y probabilidad de sincronización, en función del nivel de comunicación o el tipo de información transmitida entre dichas estructuras. Para una explicación más detallada, véase el texto.

Cambios opuestos de la conectividad funcional entre los potenciales del DH con respecto a los potenciales de la RVM, tanto en condiciones de nocicepción como de antinocicepción

Para abordar el análisis del acople o conectividad funcional entre poblaciones neuronales espinales y supraespinales, se empleó el coeficiente de correlación lineal de Pearson, como una aproximación inicial al problema (Chávez *et al.*, 2012; Contreras-Hernández *et al.*, 2018). Se emplearon gráficas de calor para ilustrar con colores cálidos las combinaciones de segmentos espinales y/o supraespinales con alto grado de conectividad funcional, mientras que los colores más fríos representaban un grado bajo de conectividad funcional. Las combinaciones de segmentos espinales y/o supraespinales se graficaron en el eje de las ordenadas, en orden decreciente a partir del registro control. Este orden de combinaciones se conservó a lo largo de toda la gráfica, para evaluar el patrón de los cambios de conectividad funcional, durante los estadios de nocicepción, antinocicepción y espinalización.

Las gráficas de correlación se dividieron en 3 figuras para facilitar su comprensión. La **Figura 5** ilustra las correlaciones obtenidas en intervalos de 10 minutos a lo largo de todo el experimento, ya sea entre los sitios de registro espinales (CDP's e IFP's) o entre el sitio medial y el lateral de la RVM (supraespinales). La **Figura 6**, muestra las correlaciones de la actividad espontánea de la RVM (lateral y medial) con la del DH (CDP's e IFP's), para evaluar los posibles cambios de acople funcional entre las poblaciones de neuronas espinales y supraespinales, a lo largo del experimento. La **Figura 7** muestra de forma comparativa la correlación entre los CDP's con los potenciales de los sitios medial y lateral de la RVM, junto con la correlación de la actividad entre los dos sitios de la RVM. Se ilustra la correlación durante los 30 primeros minutos del inicio de la estimulación nociceptiva (periodo de

nocicepción aguda) con una mejor resolución temporal (cálculo de correlaciones en intervalos de 2 minutos). Esta figura sirve para comparar si los cambios de correlación espinal – supraespinal, se reflejan en la correlación supraespinal y si existe una relación en la temporalidad de sus cambios.

En la **Figura 5**, se observa que durante la nocicepción hay un aumento de correlación de la actividad espontánea espinal, principalmente entre sitios anatómicamente adyacentes (e.g. L6 rostral **Izquierdo** con L6 caudal **Izquierdo**, o L6 rostral **Izquierdo** con L6 rostral **Derecho**). Interesantemente, este aumento de correlación espinal ocurre durante una reducción de la correlación supraespinal. Durante la infusión i.v. de lidocaína (Lidocaína 1 y 2), se redujo la correlación espinal y aumentó la supraespinal. Inesperadamente, los cambios de correlación supraespinales resultaron opuestos a los espinales, tanto en los estadios de nocicepción como durante los estadios de antinocicepción. Los cambios generados por la lidocaína fueron temporales, puesto que el sistema retornó de manera gradual (Postlidocaína 1 y 2) hacia el nivel de correlación establecido al momento de la infusión de la lidocaína (Control o Capsaicina). Esto parece indicar, que el nivel de conectividad funcional depende del estado de nocicepción o antinocicepción que atraviesa el sistema, y que se modula de forma distinta en las estructuras espinales y en las supraespinales. Esto permitiría la activación o inhibición de fibras nerviosas con funciones específicas, dependiendo de la percepción sensitiva transmitida a través del sistema nervioso.

Tras la sección espinal, se presentó un cambio inmediato y estable de las correlaciones entre las combinaciones de segmentos espinales. Esto sugiere un cambio estructurado de los patrones de conectividad funcional de los sitios espinales, ante la ausencia de comunicación con las estructuras supraespinales. Con la aplicación de lidocaína i.v. postespinalización (Lidocaína 3), se redujo el nivel de correlación, nuevamente de manera gradual y transitoria (Postlidocaína 3). Pero a diferencia de la lidocaína i.v. aplicada antes de la sección espinal (Lidocaína 1 y 2), los cambios por lidocaína postespinalización (Lidocaína 3) fueron mucho menores. Esto sugiere que los efectos ejercidos por la lidocaína i.v. sobre la actividad espinal, son preponderantemente mediados por el control descendente ejercido desde las estructuras supraespinales, reforzando las observaciones publicadas a partir de experimentos previos (Contreras-Hernández *et al.*, 2018).

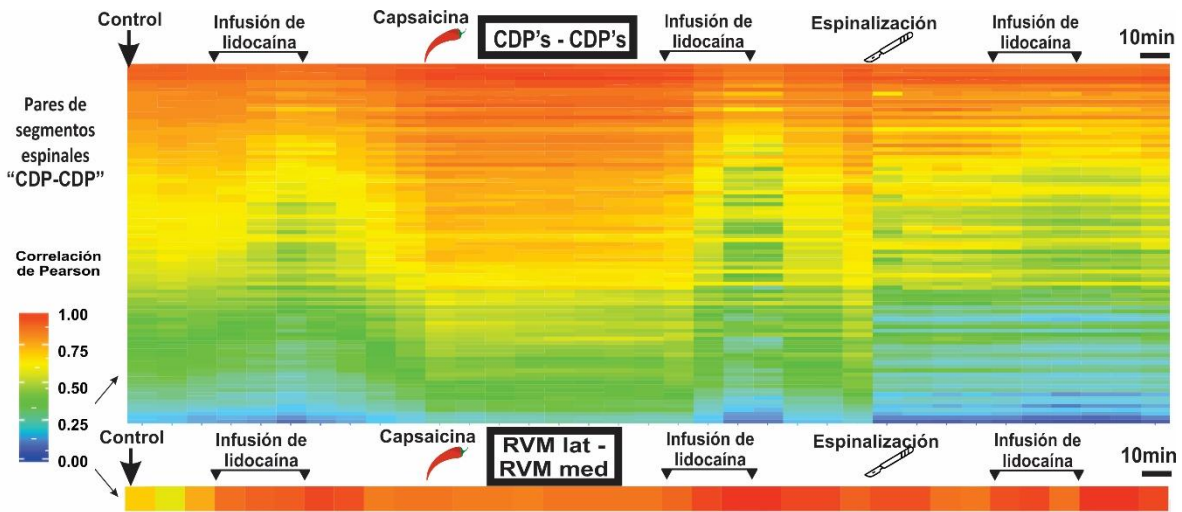


FIGURA 5. Cambios opuestos de la correlación entre estructuras espinales, en comparación a los cambios de correlación entre los dos sitios supraespinales, a través de los estadios de nocicepción y antinocicepción. Se observan efectos antagónicos en los cambios de correlación en los CDP's con respecto a los potenciales de la RVM, i.e. aumento de correlación entre CDP's contra disminución entre los potenciales de la RVM, durante la inyección intradérmica de capsaicina o el cese de infusión de lidocaína con el rebote consiguiente de la actividad espontánea. También observamos una disminución y un aumento de la correlación, de los CDP's y potenciales de la RVM respectivamente, durante la infusión continua de lidocaína, con fines antinociceptivos. Tras la sección espinal con la interrupción completa consiguiente de vías ascendentes y descendentes entre DH lumbar y RVM, hay un nuevo estado de organización de las correlaciones entre los distintos CDP's. Para una explicación más detallada, véase el texto.

En la **Figura 6** se aprecia un nivel bajo de correlación espinal-supraespinal, atribuible tanto a las distintas características de la actividad espontánea espinal con respecto a la supraespinal (amplitud, componentes de frecuencia, duración y ocurrencia de los potenciales), como a una comunicación entre poblaciones neuronales distantes. Por lo anterior, los rangos de la escala del gradiente de correlación de Pearson fueron ajustados para apreciar mejor dichos cambios. Al examinar la correlación entre RVM y DH, tras la interrupción anatómica de su comunicación por una sección espinal, se aprecia una reducción inmediata y sostenida, lo cual sustenta la aplicabilidad de este método en el análisis del acople funcional entre las poblaciones neuronales espinales y supraespinales.

Durante la nocicepción, hubo un aumento de correlación entre los sitios espinales y supraespinales. Este incremento fue gradual y alcanzó su valor máximo durante los 30 primeros minutos del inicio de la nocicepción (ver **Figuras 6 y 7** para mejor resolución temporal). Esto sugiere que hay un aumento graduado de acople funcional entre las poblaciones neuronales espinales con las supraespinales,

durante el establecimiento de un estado de sensibilización central por estimulación nociceptiva. El aumento de correlación durante la nocicepción, fue mayor con uno de los dos sitios supraespinales (mayor correlación con RVM medial que con lateral). Esto plantea un acople funcional diferencial por parte de las distintas poblaciones neuronales supraespinales. Interesantemente, también existe una mayor correlación supraespinal con los segmentos espinales en donde proyectan los dermatomas del cojinete del miembro pélvico izquierdo (i.e. alrededor de L6 izquierdo). Esto sugiere que existe un grado de selectividad en la modulación de las estructuras espinales afectadas (por estimulación nociceptiva) por parte de las distintas poblaciones neuronales supraespinales.

Después de haberse alcanzado la máxima correlación en el período nociceptivo agudo, hay una reducción en la correlación que permanece estable en valores de correlación menor que los observados en el periodo nociceptivo agudo (ver **Figuras 6 y 7** para mejor resolución temporal). Esto sugiere que el sistema sigue modulando su actividad (en el periodo de nocicepción crónica, i.e. transición tras nocicepción aguda), a pesar de la persistencia del estímulo nociceptivo. Nótese que la propiedad de la RVM de responder de manera opuesta a la observada en el DH, no afecta la capacidad de dichas estructuras de acoplarse funcionalmente durante el estadio de nocicepción.

Surge la posibilidad que la reducción en la correlación supraespinal, durante la nocicepción (con respecto a los valores observados durante Control y Lidocaína 1 y 2), sea ocasionada por los cambios diferenciales entre la actividad de las poblaciones de la RVM. Pero al examinar la **Figura 7**, parece que los cambios diferenciales en la correlación espinal-supraespinal, suceden de forma independiente de los cambios de correlación supraespinal. Las modificaciones de la actividad poblacional supraespinal, con respecto a los cambios en la actividad espinal de segmentos específicos, pueden suponer la base del acople funcional diferencial selectivo sobre la actividad espinal.

Además, el aumento en la correlación espinal – supraespinal durante la nocicepción, se mantuvo estable, hasta que se administró lidocaína i.v., la cual redujo gradualmente la correlación hasta los valores que mostraba el sistema en condiciones control (aparente efecto descorrelacionante de la lidocaína).

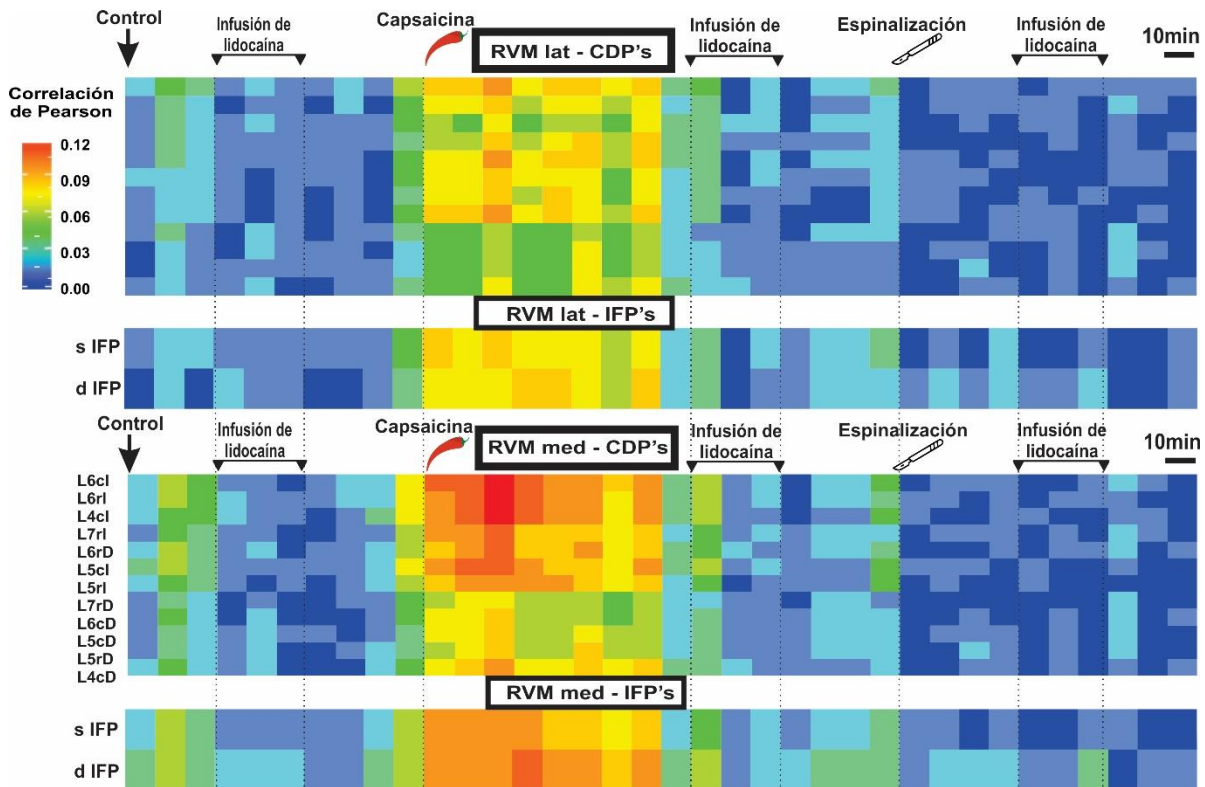


FIGURA 6. Acople funcional diferencial entre DH y las dos regiones de la RVM. Existe un discreto incremento diferencial, en la correlación entre los dos sitios de la RVM (medial y lateral) con la ME (tanto CDP's como IFP's), más marcado durante el estado nociceptivo, principalmente en los 30 primeros minutos de la nocicepción. Hay un decremento de correlación tras la administración de lidocaína, así como la pérdida de correlación tras la espinalización. Para una explicación más detallada, véase el texto.

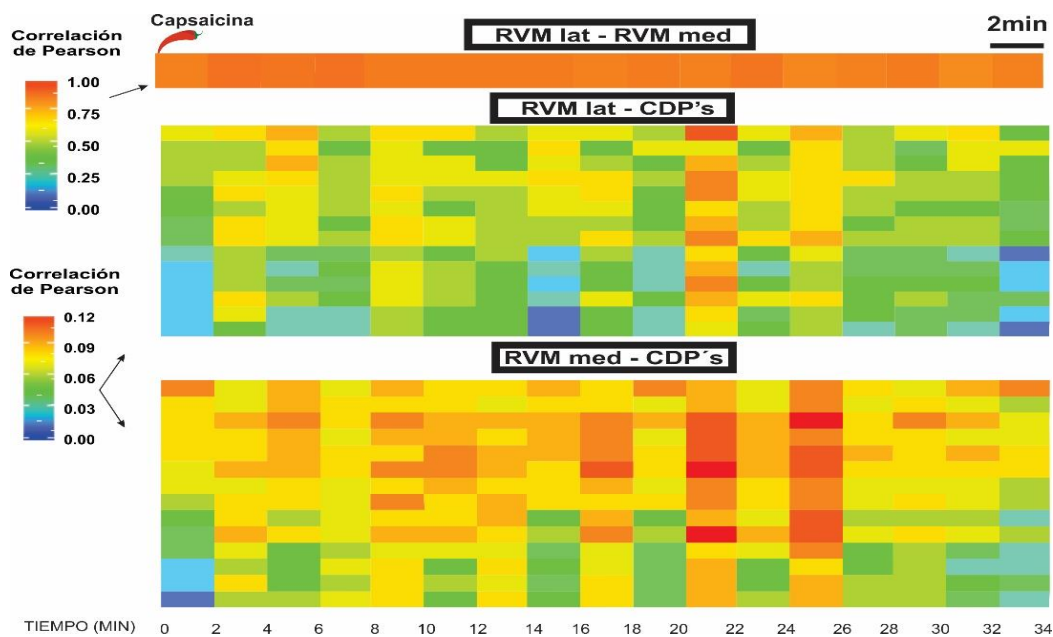


FIGURA 7. Acople funcional graduado y diferencial en la correlación entre DH y las dos regiones de la RVM, en el periodo agudo de nocicepción, independientes de la correlación entre las regiones de la RVM. Existe un aumento

diferencial en la correlación entre las distintas regiones de la RVM, con respecto a la ME. Se observa un aumento constante de correlación, que es máximo entre el DH y RVM med, alrededor de los 20-25 min de la inyección intraplantar de capsaicina. Nótese que los cambios de correlación entre RVM y DH, suceden independientemente de la correlación constante entre los dos sitios de la RVM. Para una explicación más detallada, véase el texto.

Modificaciones antagónicas, no aleatorias de los espectros de frecuencia que componen la actividad espinal y supraespinal durante los estadios de nocicepción y antinocicepción

Los espectros de potencia y de coherencia pueden reforzar el entendimiento de los componentes de la señal que conforman la actividad espontánea espinal y supraespinal. Nos planteamos que las transiciones observadas en los patrones de correlación, interpretadas como cambios de la conectividad o acople funcional, se podrían reflejar como modificaciones en los componentes de la actividad espinal y supraespinal durante los estadios de nocicepción y antinocicepción. Estos cambios en los componentes de la señal, pueden ser determinados con los análisis de densidad espectral de potencia y de espectro de coherencia.

La **Figura 8** ilustra la densidad espectral de potencia, para evaluar la frecuencia y la amplitud de los componentes fundamentales de la señal espinal y supraespinal. Se grafican los análisis de 4 CDP's representativos (L6 rostral y L5 caudal bilateralmente), los IFP's profundo y superficial, y los dos sitios supraespinales (RVM medial y lateral). La figura codifica con una escala de colores la amplitud (con los colores más cálidos representando una mayor amplitud y los más fríos representando una menor amplitud) de los componentes de frecuencia de la señal. En el eje de las ordenadas se evalúa un rango de frecuencia entre 0 y 20 Hz, mientras que en las abscisas el tiempo, y por ende, los estadios de nocicepción, antinocicepción o espinalización que atravesó el sistema.

En la **Figura 8**, observamos mayor amplitud de la señal espinal, alrededor del rango de 3-8Hz (frecuencia theta), cuyo componente fundamental se extiende entre los 0.5 y 10Hz. Este espectro de la señal de los CDP's, se refleja en los potenciales intraespinales, principalmente en el sitio intraespinal profundo (**d IFP**) que registra la actividad entre las láminas de Rexed III a V. A nivel de la RVM, la actividad se concentra en bandas más estrechas, entre 1 y 4Hz con su máximo en ~3Hz. Nótese que existe un segundo componente en la señal supraespinal, que es de menor amplitud, inconstante en el tiempo, alrededor de los 7Hz, que se presentó principalmente durante los estadios de antinocicepción.

Durante la nocicepción, incrementó el espectro de frecuencia y la amplitud de las señales espinales, mientras que se presentó el cambio opuesto en la actividad de la RVM. Esto indica que los cambios de

conectividad funcional, observados en las gráficas de gradientes de correlación, se reflejan también como modificaciones en los componentes de la señal de las estructuras espinales y supraespinales durante los estadios de nocicepción y antinocicepción. Los espectros de la actividad espinal y supraespinal, se ubican en frecuencias similares, lo que puede sentar la posibilidad de un intercambio de información a través de componentes comunes de la actividad espontánea en dichas estructuras.

Tras espinalizar y perder el control descendente desde las estructuras supraespinales, la actividad espinal se modificó, aumentando el espectro de frecuencia hasta los 15 Hz. Las modificaciones supraespinales tras la espinalización, fueron similares a las que se generaban con la lidocaína i.v. antes de la sección espinal. Esto sugiere que la lidocaína posee un efecto local sobre las estructuras supraespinales, a través del cual modifica la actividad espinal. La pérdida de un espectro de frecuencia relativamente común entre la RVM y el DH tras la espinalización, puede indicar una sincronización funcional en frecuencias similares, entre dichas estructuras cuando el neuroeje se encuentra íntegro. Este rango de frecuencia común para la transmisión de información, sustenta la hipótesis propuesta en un trabajo reciente de nuestro laboratorio (Contreras-Hernández *et al.*, 2018).

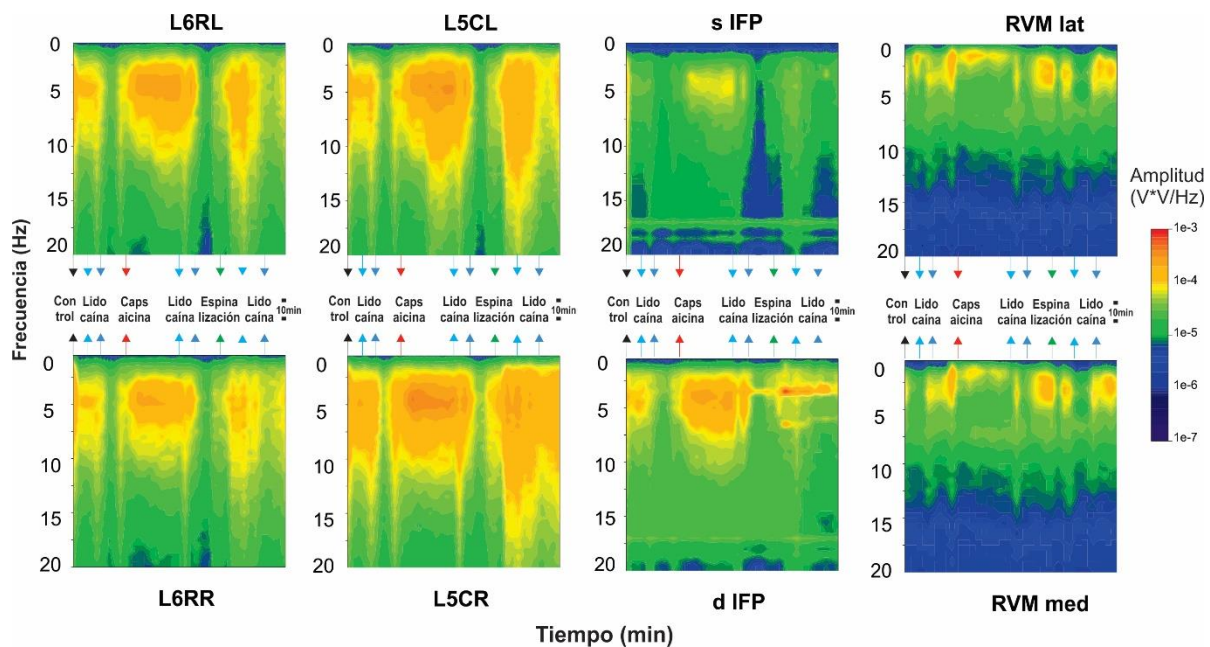


FIGURA 8. Cambios en los componentes del espectro de potencia a nivel espinal y supraespinal, en estadios nociceptivos y antinociceptivos. Incremento en el espectro y la amplitud de la actividad espontánea de la ME durante nocicepción con respecto al registro control, nuevamente con el cambio inesperado de un efecto opuesto en la actividad de la RVM. Durante la administración i.v. de lidocaína, se confirma una reducción en amplitud y espectro de potencia, a nivel de CDP's e IFP's, mientras que a nivel supraespinal se concentra en ~3Hz. Estos cambios se pronuncian aún más durante el periodo de rebote de la lidocaína (i.e. con el cese de infusión de la lidocaína, el espectro de frecuencia se asemeja al que

se había establecido antes de la infusión del fármaco). Tras espinalizar, aumenta el espectro de actividad del DH, alcanzando los 15 Hz de frecuencia, con la administración sistémica de lidocaína, mientras que, en la RVM, los cambios observados son similares a los de la lidocaína previa espinalización. Con el cese de la infusión de lidocaína postespinalización, se presenta un rebote en la actividad, hacia un estado similar al establecido tras la espinalización tanto a nivel de ME, como de RVM. La interrupción de la comunicación entre las estructuras espinales y supraespinales, provoca alteraciones en la organización funcional, señalando la importancia de la retroalimentación de las estructuras del circuito. Para una explicación más detallada, véase el texto.

La **Figura 9** ilustra los espectros de coherencia (relación espectral cruzada adyacente de las señales entre dos sitios de registro) entre los canales espinales o entre los supraespinales. La figura codifica con una escala de colores la amplitud (con los colores más cálidos representando una mayor amplitud y los más fríos representando una menor amplitud) de la coherencia de la señal. En el eje de las ordenadas se evalúa un rango de frecuencia entre 0 y 15 Hz la coherencia entre los sitios espinales (**Figura 9A**), y en un rango de frecuencia entre 0 y 30 Hz la coherencia entre los dos sitios supraespinales (**Figura 9B**). En las abscisas se evalúa el tiempo y por ende, los estadios de nocicepción, antinocicepción o espinalización que atravesó el sistema.

En la **Figura 9A**, durante nocicepción, incrementó la coherencia entre los sitios espinales (CDP's con IFP superficial, y el IFP profundo con el IFP superficial) en el rango de 3-8Hz, que se redujo reversiblemente con la lidocaína i.v. (Lidocaína 1 y 2). Tras la sección espinal, el espectro de coherencia se extendió hasta los 15Hz. Ergo, los cambios en los componentes de frecuencia de la señal, inciden sobre la relación de los espectros de la actividad de las poblaciones de neuronas espinales.

En la **Figura 9B**, durante nocicepción hubo una disminución de la coherencia entre los sitios supraespinales (RVM medial y lateral), que concentró el espectro de coherencia alrededor de los 3-4Hz. Con la lidocaína i.v. (Lidocaína 1, 2 y 3), la coherencia supraespinal aumentó de manera gradual hasta el rango de 2-20Hz, y se sostuvo tiempo después de haber finalizado la infusión de la lidocaína (Postlidocaína 1, 2 y 3). Esto refuerza la idea de una acción local de la lidocaína sobre las estructuras supraespinales, que modula su conectividad funcional aumentando la intensidad de interacción en rangos de frecuencias mayores. Estas observaciones sugieren que los cambios en los componentes de la señal espinal y supraespinal, suceden de manera estructurada según el estado funcional establecido por la información transmitida.

La **Figura 9C-F** muestra que existe aumento de coherencia entre la actividad espinal y supraespinal durante nocicepción, (los valores de coherencia se encuentran en valores bajos, tal como sucedía con

los coeficientes de correlación de Pearson), alrededor del rango de 3-4Hz, que se reduce con la aplicación de lidocaína. Al presentar distintas características la actividad espinal, con respecto a la supraespinal, es de esperar que un análisis de coherencia en frecuencias adyacentes, tenga limitaciones para detectar una relación entre los espectros de frecuencia. La evidencia expuesta en este trabajo, refuerza la idea de una conectividad funcional entre las frecuencias de las estructuras espinales y supraespinales, que depende de los estímulos transmitidos entre DH y RVM.

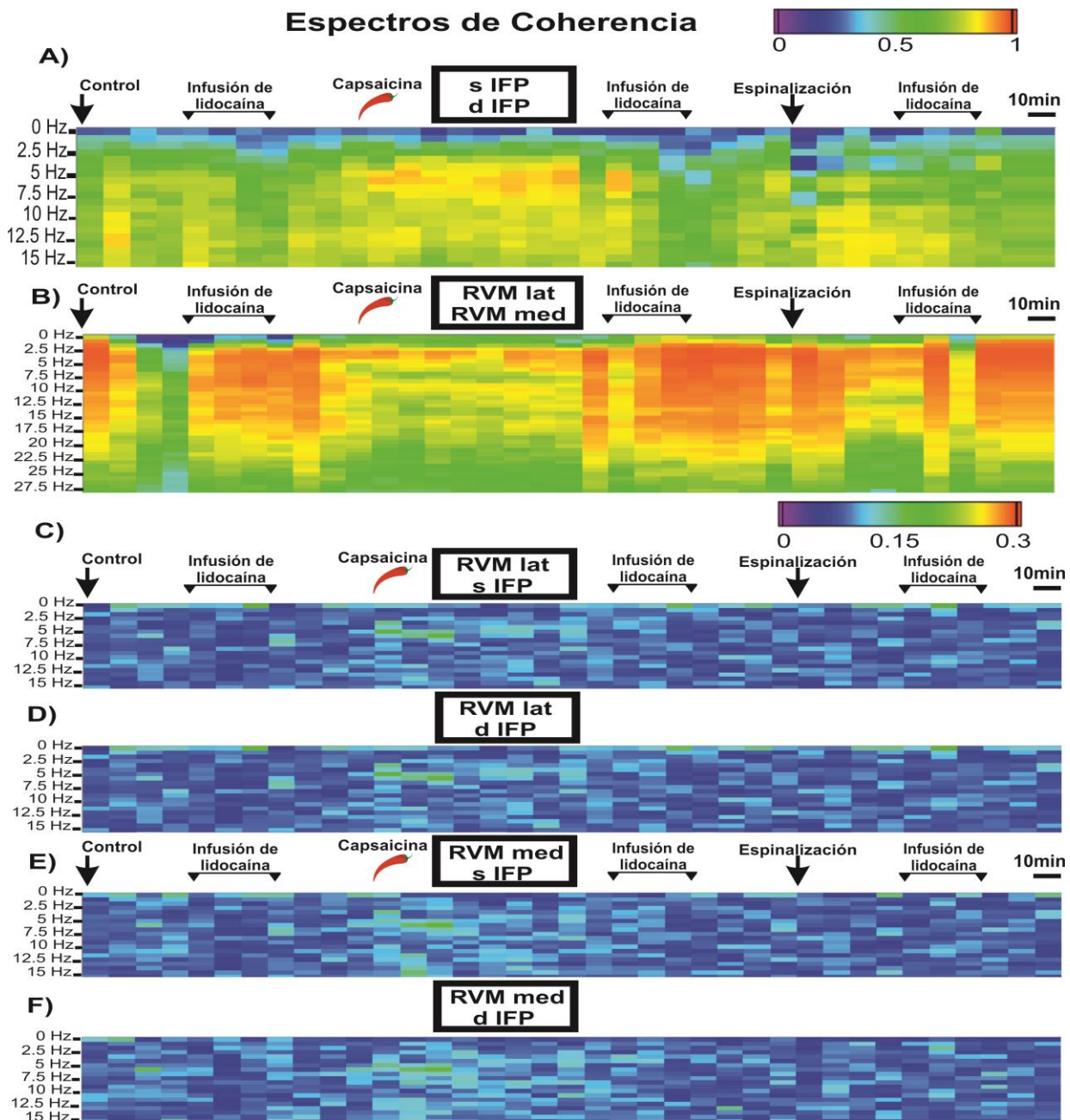


FIGURA 9. Cambios antagónicos en el espectro de coherencia de las estructuras espinales con respecto a las supraespinales. Espectro de coherencia de los canales indicados en cada panel. Dominio de tiempo en eje de las abscisas, dominio de frecuencia en eje de las ordenadas, y la amplitud esta codificada por colores **A.** Representa la coherencia espinal entre los registros de los IFP's, donde se observa un aumento en el espectro de 3-8Hz durante nocicepción, con la subsecuente reducción al aplicar lidocaína. **B.** Representa la coherencia supraespinal entre los registros de los sitios medial y lateral de la RVM. Los cambios observados en las estructuras supraespinales suceden en el sentido opuesto, i.e. con lidocaína i.v. aumenta la coherencia en el espectro de 2-20Hz, que se reduce con la inyección de capsaicina. **C-F.** Representan la coherencia supraespinal-espinal (combinaciones entre actividad de RVM lateral y medial con los IFP's superficial y profundo). Hay aumento de coherencia durante nocicepción, alrededor del espectro de 3-4Hz. Para una explicación más detallada, véase el texto.

El flujo de información entre RVM y DH se reestructura en función del estado nociceptivo o antinociceptivo que atraviesa el sistema

Hasta este punto se han demostrado relaciones de conectividad funcional entre las estructuras espinales y supraespinales, dependiendo del tipo de información integrada (nociceptiva o antinociceptiva). Para que la información se integre en las estructuras espinales y supraespinales, debe ser transmitida entre ellas. Esto implica que el mensaje o información debe ser dirigida desde un emisor hasta un receptor de la señal. El análisis de la dirección de la información, podría indicarnos la modulación en el asa de retroalimentación espinal-supraespinal. Para ello, en el presente trabajo se aplicaron y desarrollaron programas para modelar el flujo de información entre los distintos sitios de registro tanto espinal como supraespinal, a través de algoritmos de causalidad estadística.

Se propuso la aplicación de un nuevo método de análisis, que valiéndose de algoritmos del criterio de información de Bayes – Schwartz y de autoregresión expuestos en la sección de Métodos, generan un modelo predictivo sin suposiciones a priori del sistema (con fines exploratorios de los datos de nuestros experimentos) de causalidad estadística (causalidad de Granger o causalidad G), entre las series de tiempo de potenciales de actividad espontánea registrada en el DH y RVM. Este método nos indicó cualitativamente (sin señalar la magnitud), la causalidad de Granger que se trató como una estimación de la dirección del flujo de información. Esta estimación se basa en la precedencia temporal de los potenciales de actividad espontánea registrados en los sitios entre los cuáles se desea analizar la probabilidad de una causalidad estadística.

Para ello, se desarrollaron los programas en el lenguaje de programación R, para la determinación del orden apropiado para la construcción del modelo autoregresivo y subsiguiente modelado de causalidad de Granger, a través del criterio de información de Bayes – Schwartz con estimación de máxima

verosimilitud. Se realizaron múltiples pruebas con los distintos experimentos realizados y con los registros en distintas condiciones del sistema (control, nocicepción, antinocicepción y espinalización), para validar y estandarizar los parámetros del modelo predictivo de causalidad estadística. El análisis de causalidad de Granger fue de tipo Bivariado con pruebas de permutación (bootstrap=50), y se seleccionaron aquellos vectores de causalidad estadística con un p-value inferior a 0.001. Asimismo, se probaron múltiples formas para graficar dichas predicciones de flujo de información por medio de programas escritos en Python, para elegir la mejor representación visual de los grafos dirigidos (representaciones con dirección entre diversos segmentos de registro), presentados en este trabajo.

Este método fue desarrollado para modelar la causalidad estadística en series de tiempo de economía, pero progresivamente ha sido aplicado en un mayor número de campos como ecología (Damos, 2016) y neurociencias (Bressler & Seth, 2011; Dimitriadis *et al.*, 2017), bajo el supuesto de una precedencia causal entre la ocurrencia de un fenómeno y su probable repercusión en otra variable de interés. Asimismo se han creado modificaciones en el algoritmo base para aproximar mejor el modelo, a los datos cuantificados según el modelo experimental (Ding *et al.*, 2006; Dimitriadis *et al.*, 2017), que han sido validados al probarlos tanto con redes computacionalmente simuladas, como con series de tiempo de procesos conocidos. En este trabajo, se probó la validez del modelo tanto al evaluar la comparabilidad de los modelos generados entre los distintos experimentos, como con la robustez de las tendencias reveladas entre los estados funcionales del sistema (control, nocicepción, antinocicepción y espinalización), que se complementó con patrones de causalidad consistentes con el trasfondo teórico de nuestro campo de estudio (Ding *et al.*, 2006).

En condiciones control, observamos una dinámica de flujo ascendente y descendente entre RVM y DH, que no muestra una preferencia por una región específica, sino que genera una retroalimentación entre dichas estructuras de forma regular en el tiempo.

Durante la sensibilización central por estimulación nociceptiva, hay un aumento marcado a partir de los 3 minutos del momento de inyección de la capsaicina, principalmente de la información ascendente, que fluye desde el DH hasta la RVM. Este cambio en el flujo es dinámico, mostrando un aumento progresivo del flujo de información descendente, en torno a los 5 minutos de la presentación del estímulo nociceptivo, desde los núcleos de la RVM hacia el DH de manera general. Interesantemente, el aumento gradual en la tendencia de flujo de información descendente, parece revelar a partir de los 45 minutos de la inyección de la capsaicina, un patrón cada vez más asimétrico entre ambas hemimédulas, i.e. una mayor proporción del flujo descendente está dirigida hacia el DH izquierdo, lo

que parece indicar un patrón cada vez más dirigido y selectivo los segmentos espinales de los dermatomas estimulados por la capsaicina, es decir, el flujo descendente es cada vez más dirigido hacia los sitios que están siendo sensibilizados centralmente por el estímulo nociceptivo. Tras realizar la sección espinal, observamos que existe una desconexión en el flujo que existía entre el tallo cerebral y la ME, de acuerdo a los cambios esperados tras una interrupción por espinalización.

Con la administración de lidocaína i.v. (Lidocaína 1 y 2), observamos que existe una reducción en el flujo entre las estructuras espinales y supraespinales, que se genera tanto si es administrada en condiciones control, como si se aplica después de establecido un estadio de sensibilización central por estimulación nociceptiva. Este cambio es gradual alcanzando una reducción total de la causalidad de Granger, entre la RVM y el DH, tras aproximadamente 5 minutos de iniciada la infusión continua del fármaco, en ausencia de un estado de sensibilización central nociceptiva subyacente, mientras que si existe dicho estado nociceptivo tarda más tiempo en instaurarse, observándose la reducción en la causalidad entre RVM y DH en este experimento, alrededor de los 15 minutos de iniciada la infusión i.v. de lidocaína. Pero el algoritmo de Granger predice la precedencia de ocurrencia de una señal con respecto a la probabilidad de ocurrencia de potenciales en otro sitio de registro. Por ende, la falta de vectores también puede ser resultado de la limitación del algoritmo, por la imposibilidad de evaluar una causalidad de tipo inhibitorio de una señal sobre la ocurrencia de potenciales en otra serie de tiempo, i.e. este patrón puede sugerir que al establecerse el máximo efecto antinociceptivo de la lidocaína, los potenciales de la RVM, tienen un fuerte comportamiento inhibitorio sobre la actividad espontánea de la ME.

Estos cambios inducidos por la lidocaína i.v., son reversibles, retornando el sistema a su estado funcional en curso, con comunicación ascendente y descendente, al suspender la infusión del fármaco. El patrón de comunicación que se establece, con el rebote de actividad espontánea postlidocaína, muestra ahora un aumento gradual de la actividad entre tallo y ME, que no regresa al patrón identificado antes de la administración de la lidocaína, lo cual podría sugerir que la interrupción transitoria en la comunicación entre el DH y la RVM, genera una reintegración de la modulación de la actividad espontánea.

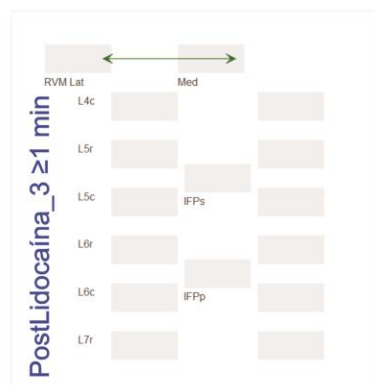
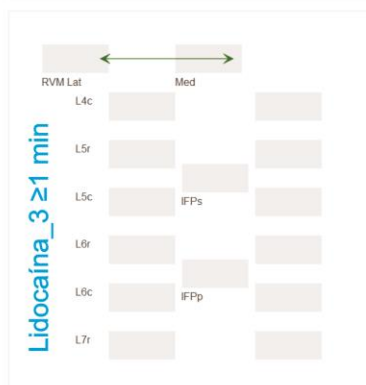
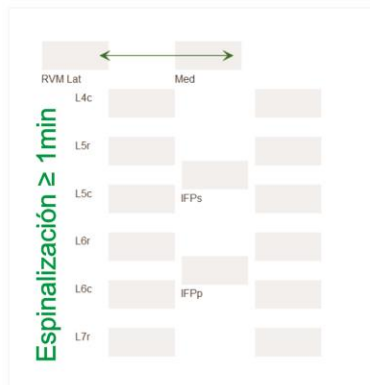
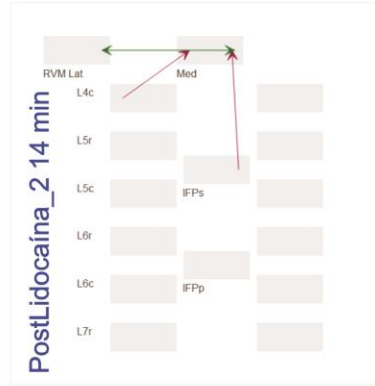
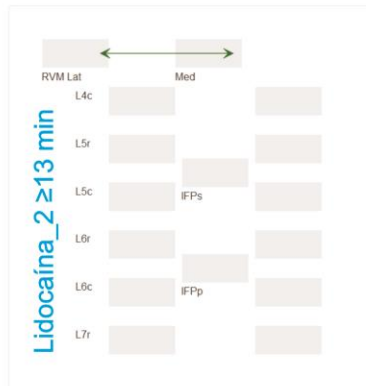
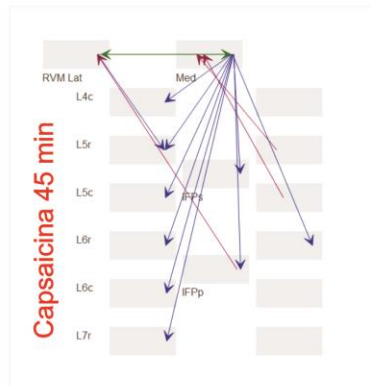
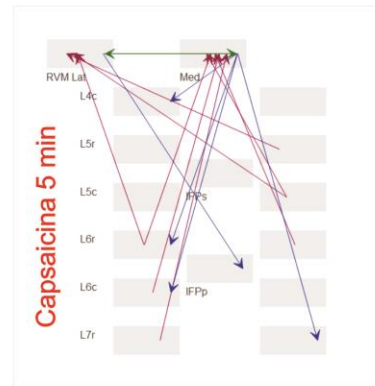
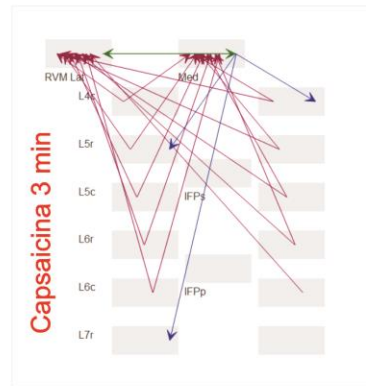
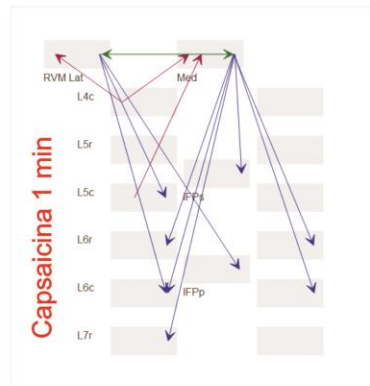
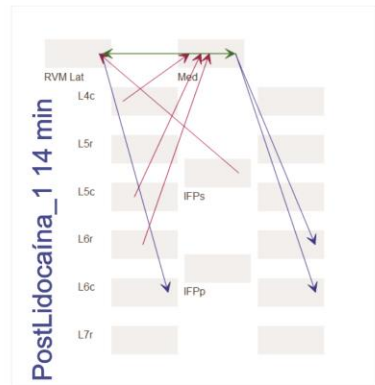
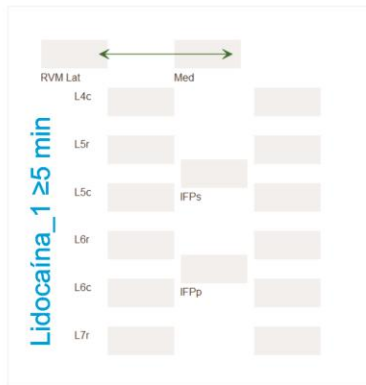
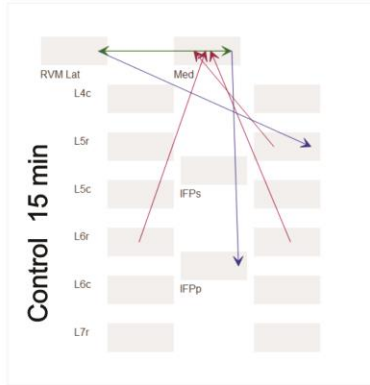


FIGURA 10. Modificaciones estructuradas en la causalidad de Granger, entre RVM y DH en función del estado nociceptivo o antinociceptivo del sistema. La línea temporal, describe el orden en el que se aplicaron las maniobras experimentales, y los tiempos representativos de 1 min que se muestran en los diagramas de causalidad de Granger. En los grafos dirigidos, se ilustran con vectores ($p\text{-value} > 0.001$) las relaciones entre los potenciales de la RVM y los del DH. El color rojo representa el flujo ascendente, el azul representa el flujo descendente, y el verde ilustra el flujo entre la actividad de las poblaciones supraespinales. Se aprecian cambios dependientes del estado funcional del sistema: en condiciones control hay un flujo regular bidireccional (ascendente y descendente); con la lidocaína i.v., hay una reducción reversible de la causalidad de Granger; durante nocicepción, existe un aumento inicial del flujo ascendente, con aumento progresivo de flujo descendente, principalmente hacia los segmentos espinales de los dermatomas afectados. Para una explicación más detallada, véase el texto.

Discusión.

En el presente trabajo obtuvimos los siguientes resultados: 1) la actividad espontánea de las estructuras espinales y supraespinales muestran cambios en función de la información transmitida en el sistema; 2) estos cambios son opuestos entre las estructuras espinales y supraespinales, y se reflejan en los patrones de correlación durante los estadios de nocicepción y antinocicepción, sugiriendo cambios de la conectividad funcional en dichas estructuras. 3) Se presenta un probable patrón de sincronía durante la nocicepción, entre la actividad espinal y supraespinal, que se refleja con un aumento de correlación; 4) esta correlación aumentada se interpreta como un acople funcional durante la nocicepción, que es diferencial entre las poblaciones neuronales supraespinales, y selectivo hacia las proyecciones espinales de los dermatomas estimulados; 5) la correlación espinal-supraespinal durante la nocicepción es máxima en el periodo agudo (~30 minutos tras estimulación por capsaicina), y se reduce a una meseta de menor valor en el periodo de estimulación crónica, sugiriendo un proceso de modulación dinámico. 6) Hay una posible interdependencia en la comunicación del asa de retroalimentación espinal-supraespinal, que se evidencia tras la espinalización, con cambios de los componentes de la señal en los cuales operaban las estructuras espinales y supraespinales. 7) La correlación espinal-supraespinal durante nocicepción, se puede reducir de forma transitoria, con la aplicación i.v. de lidocaína; 8) la lidocaína i.v. aumenta la correlación y la coherencia entre las estructuras supraespinales, tanto antes (integridad del neuroeje) como después de una sección espinal; 9) el efecto descorrelacionante de la lidocaína i.v. sobre la actividad espinal, en presencia o ausencia de estimulación por capsaicina, es mayor durante la integridad del neuroeje, que en conjunto con las observaciones anteriores, sugiere que el fármaco ejerce un efecto local sobre las estructuras supraespinales para mediar una modulación descendente sobre la actividad espinal. 10) Durante la nocicepción, hay cambios en los patrones de causalidad estadística, que se pueden interpretar como

cambios del flujo de información. Hay una transición del patrón de flujo bidireccional y regular observado en condiciones control, hacia un aumento inicial de la proporción de flujo ascendente con un aumento ulterior de la proporción de flujo descendente. El flujo descendente se vuelve más específico hacia la hemimédula que recibe la mayor cantidad de estimulación nociceptiva; 11) la lidocaína i.v. reduce la causalidad estadística entre las estructuras espinales y supraespinales de forma gradual y reversible.

Los resultados mostrados en esta tesis, ilustran los análisis de un experimento representativo. Al comparar con los resultados de los otros dos experimentos, se observa consistencia considerable en los resultados aquí reportados. Las variaciones que podemos resaltar, son una mayor sincronía, amplitud y frecuencia de los potenciales desde el registro control en uno de los experimentos. Hipotetizamos que la causa de este resultado, fue un plano anestésico superficial (nótese que las condiciones “control”, son registradas en un animal anestesiado con pentobarbital al que se le realizó previa laminectomía y craneotomía, por lo que puede existir de entrada un nivel basal de nocicepción de tipo mecánica, antes de la estimulación química por capsaicina). El otro experimento, tenía una tasa de señal - ruido baja en uno de los canales de IFP's y uno de los canales de registro de la RVM, ergo los resultados de los análisis que involucraban dichos canales reportaban valores erráticos. A pesar de ello, los resultados en los canales con un registro electrofisiológico menos contaminado por ruido, mostraban comportamientos consistentes con nuestro experimento representativo. Sin embargo, los efectos generales de la capsaicina y la lidocaína sobre la actividad de las poblaciones neuronales espinales y supraespinales, fueron similares a los observados en los otros dos experimentos (los resultados de los diversos análisis son consistentes entre sí).

En el presente estudio, se buscaba registrar sitios específicos de la RVM, i.e. la RF y el NRM, pero debido a la novedad del procedimiento y la estandarización de la metodología quirúrgica, la histología del tallo cerebral, reveló que el posicionamiento de los electrodos tenía variación en la ubicación deseada (ver en Material suplementario). A pesar de ello, las posiciones de los electrodos, en los 3 experimentos se confinaba a la RVM. Interesantemente, incluso separaciones de aproximadamente 1.5-2 mm entre los dos sitios de la RVM mostraron actividad distinta entre sí, que se reflejó desde los registros de actividad espontánea, hasta los resultados reportados en los análisis de correlación, espectros de potencia, espectros de coherencia y causalidad estadística. En los experimentos ulteriores se buscará registrar específicamente en el NRM y la RF, así como incrementar los sitios de registro de

la RVM para evaluar con mejor resolución el comportamiento de la matriz de poblaciones neuronales de esta estructura supraespinal.

La actividad espontánea de las estructuras espinales y supraespinales, demostró ser modificada en función de la información transmitida a través del sistema. Esta modulación de la señal somestésica fue estable y congruente con el estado de nocicepción o antinocicepción, indicando cierta robustez en la actividad de dichas poblaciones neuronales según la información transmitida. Los cambios de la actividad espontánea en las estructuras espinales y supraespinales, provocan modificaciones en los patrones de conectividad funcional, tanto dentro de dichas estructuras, como entre ellas. Estos patrones son opuestos en el DH con respecto a la RVM. Lo anterior sugiere una reorganización funcional de la comunicación entre dichas estructuras dependiente del estado de nocicepción o antinocicepción.

Durante el transcurso de la estimulación nociceptiva, hubo una reducción graduada en la conectividad funcional supraespinal, con aumento concomitante a nivel espinal, y el efecto opuesto en dichas estructuras durante el estadio antinociceptivo ejercido por la infusión i.v. de lidocaína. Esto refuerza la idea de una regulación concomitante tanto en las estructuras espinales como en las supraespinales. El hallazgo inesperado de una modulación opuesta entre dichas estructuras, podría involucrar mecanismos complejos que son intrínsecos de cada estructura nerviosa. La modulación dependiente de la población neuronal, podría mediar desde la recepción y procesamiento del mensaje, hasta la integración y transmisión de una señal de salida. Esta señal de salida podría evocar una conducta, o modular la actividad de otra población neuronal interpuesta en la vía de procesamiento nociceptivo.

Los cambios de conectividad funcional entre las distintas poblaciones de la RVM con las del DH durante la nocicepción son diferenciales. Por un lado, el acople funcional es distinto de una población supraespinal con respecto a la otra (mayor en RVM lateral con respecto a RVM medial). Esto refuerza la idea de una modulación supraespinal, con actividad autónoma e interdependiente, sobre la regulación de los potenciales del DH. Por otro lado, dicho control modular descendente puede tener un rol importante en el periodo agudo nociceptivo, ya que puede suponer el medio para que las estructuras supraespinales regulen selectivamente la actividad del DH. Esta idea se refuerza con la observación de una mayor conectividad funcional de las estructuras supraespinales con los segmentos espinales donde proyectan los dermatomas estimulados por la capsaicina.

El aparente patrón de sincronía durante la nocicepción, entre la actividad espinal y supraespinal, que se refleja con un acople funcional, alcanza sus valores máximos durante los ~30 minutos tras la

estimulación por capsaicina (periodo agudo de nocicepción) y se reduce a una meseta de menor valor después de dicho tiempo (periodo crónico de nocicepción). Esta dinámica de máximo acople funcional en el periodo agudo de estimulación nociceptiva, con una disminución durante el período de estimulación crónica, corresponde con la temporalidad reportada en estudios conductuales (Gilchrist *et al.*, 1996). En dicho estudio conductual se demuestra que la máxima hiperalgesia ante estímulos térmicos tras la inyección de capsaicina, dura hasta un máximo de 45 minutos con una dosis de 30 μ g (el tiempo de duración de la hiperalgesia térmica varía directamente en función de la dosis administrada). Además, reportan que la hiperalgesia ante estímulos mecánicos, dura hasta 4 horas tras la aplicación de la capsaicina (nuevamente de manera dosis-dependiente). Estos datos conductuales coinciden con la temporalidad de los cambios expuestos en el presente trabajo de patrones de correlación y de actividad espontánea. Los efectos máximos que observamos en los análisis de correlación, espectro de coherencia y causalidad estadística, durante el período agudo de la nocicepción, que permanecen elevados durante el período crónico de estimulación, podrían reflejar la expresión funcional de las conductas nocifensivas reportadas en el estudio de Gilchrist (Gilchrist *et al.*, 1996). Esto podría sustentar que nuestras observaciones electrofisiológicas pueden estar implicadas en el desarrollo de conductas aversivas específicas (e.g. hiperalgesia más intensa en período agudo, con reducción y mantenimiento de una menor hiperalgesia en el período crónico). Esto sugiere una dinámica de constante modulación de la actividad espontánea de las estructuras espinales y supraespinales, para capacitar mejor la integración de la información y con ello la respuesta del animal.

La interdependencia en la comunicación del asa de retroalimentación espinal-supraespinal, depende de la información transmitida entre sus estructuras. Esta interdependencia es evidenciada con los cambios en los componentes de la señal tras una espinalización. Al perder la entrada y el procesamiento de la señal, las estructuras espinales y supraespinales sufren modificaciones en sus componentes de frecuencia. Como se mostró previamente, la modificación de los componentes de la señal, incide sobre la relación de frecuencia entre dichas estructuras. Por ende, la modificación de la actividad espontánea en la que operaban las estructuras antes de una sección espinal, plantea la posibilidad de cambios en el sistema determinada por su interdependencia. La coherencia entre las estructuras espinales, que se extiende hasta los 15 Hz tras la espinalización, refuerza la hipótesis de que los cambios en los componentes de la actividad espontánea, inciden sobre los cambios de conectividad funcional.

Con la interrupción de la comunicación entre el DH y la RVM por una sección espinal, se presenta una reorganización de la correlación espinal. Esta reorganización permanece estable a pesar de la

administración i.v. de lidocaína (Lidocaína 3), indicando que tras la ausencia de comunicación con estructuras supraespinales, el sistema pierde la capacidad de activar las vías que inducían la marcada modulación de la actividad espinal durante la administración del fármaco. Esto puede apoyar la hipótesis de una liberación de vías gabaérgicas por desinhibición selectiva de estructuras supraespinales involucradas en la modulación de la nocicepción (Saadé *et al.*, 2012; Lau & Vaughan, 2014). La capacidad de incidir con la aplicación de lidocaína, sobre las estructuras encargadas de modular la nocicepción, modificando la transmisión e integración de la información nociceptiva (Sandkühler & Gebhart, 1984; Sikes & Vogt, 1992; Mansikka & Pertovaara, 1997; King *et al.*, 2009), plantea el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en el tratamiento del dolor neuropático.

La reducción de correlación entre los dos sitios de la RVM tras una espinalización, puede ser debida a una falta de entrada de información sensitiva desde la ME. Esto reforzaría que tanto las estructuras espinales, como las supraespinales necesitan una constante retroalimentación entre sí, para mantener la homeostasis de su actividad intrínseca.

El acople funcional (aumento de correlación y coherencia) de las estructuras espinales con las supraespinales durante la nocicepción, puede ser modulado con la aplicación i.v. de lidocaína. Además de la modulación dinámica que atraviesa el sistema, durante la retroalimentación de la información, este hallazgo parece indicar que podemos incidir farmacológicamente para modular el acople espinal-supraespinal durante la nocicepción.

La lidocaína i.v. aumenta la correlación y la coherencia a nivel supraespinal, tanto durante la integridad del neuroeje como después de la espinalización. A nivel espinal, muestra un efecto descorrelacionante, tanto en presencia como en ausencia de estimulación nociceptiva. Este efecto descorrelacionante a nivel espinal, es mayor durante la integridad del neuroeje que en preparaciones espinalizadas. En conjunto estas observaciones sugieren que el fármaco ejerce un efecto supraespinal para mediar una modulación descendente sobre la actividad espinal. Tras la interrupción de la infusión de la lidocaína, hay una reversión gradual de los cambios previamente expuestos. Esta reversión gradual indica que el fármaco ejerce una regulación transitoria sobre la correlación de las poblaciones neuronales de segmentos homónimos (espinales o supraespinales).

El cambio de correlación tras el cese de la lidocaína, que tiende a llevar al sistema a un estado similar al observado antes de la infusión del fármaco, sugiere la posibilidad de una memoria del sistema que lo retorna al estadio funcional previo (Sandkühler, 2007, 2009). Se podría optar por microinyecciones

de lidocaína y otros anestésicos en los sitios supraespinales para estudiar los efectos locales específicos que ejercen en la modulación de la nocicepción. También se podría plantear el bloqueo selectivo de los componentes gabaérgicos, glutamatérgicos, serotoninérgicos y noradrenérgicos para diseccionar las contribuciones de cada uno de estos sistemas en la regulación de la nocicepción, así como de los efectos evocados durante la estimulación o el bloqueo de los sistemas opioidérgicos y de endocannabinoides.

Las modificaciones en los componentes de la señal generada por las poblaciones neuronales involucradas en la modulación nociceptiva, podrían ser un mecanismo en la codificación del mensaje nociceptivo. Por ende, los análisis de espectros de frecuencia de la actividad supraespinal y espinal, pueden representar herramientas para estudiar el proceso de “wind-up”, que se ha propuesto como uno de los mecanismos de la discriminación de los estímulos nociceptivos. Este proceso consiste en un aumento de la amplitud de los potenciales de acción (además de un aumento en la frecuencia de disparo), como respuesta a un incremento en la intensidad del estímulo nociceptivo. Los potenciales de campo, representan la integración local de los potenciales de acción, de las poblaciones de neuronas ubicadas en la vecindad de los electrodos de registro. Por ello, un aumento en la amplitud del espectro de frecuencia de los potenciales de campo aquí registrados, puede representar un método indirecto de estudiar el proceso de “wind-up” (D’Mello & Dickenson, 2008).

Interesantemente, el aumento en la amplitud del espectro de frecuencia de los potenciales registrados en el dorso de la ME (CDP’s), se refleja mejor en el campo intraespinal profundo en comparación con el superficial. Este campo registra la actividad de las neuronas entre las láminas de Rexed III a V. En estas láminas, encontramos a las neuronas de amplio rango dinámico (WDR), que pueden responder tanto ante estímulos nociceptivos como ante estímulos no nociceptivos. Dichas neuronas pueden desarrollar el proceso de “wind-up” y por ende participar en la integración y modulación de los estímulos nociceptivos (Shimoji *et al.*, 1992; Lewin & Mendell, 1996). El proceso de “wind-up” por las WDR, se ha señalado como un factor que contribuye en el desarrollo del dolor neuropático (Roberts & Foglesong, 1988; Nickel *et al.*, 2012), siendo la modulación de los componentes de la actividad espontánea, un blanco terapéutico para la prevención y tratamiento del dolor neuropático.

La presencia de componentes de frecuencia similares entre la actividad de los registros obtenidos del DH y la RVM, sugiere la posibilidad de un acople de fases entre dichas estructuras en las frecuencias bajas. Interesantemente el acople entre las estructuras espinales o entre las supraespinales, sucede alrededor de la frecuencia theta (~3 a 8Hz), que se ha reportado que contiene energía para establecer conexión entre estructuras distantes del cerebro (Lisman & Jensen, 2013), planteando la posibilidad de

una resonancia entre la actividad de regiones distantes del sistema nervioso. La hipótesis es apoyada, por la pérdida de la actividad espinal confinada en frecuencias bajas tras la espinalización.

El hallazgo de un aumento en la coherencia espinal – supraespinal, como un posible mecanismo de resonancia entre dichas estructuras, motiva la realización de análisis subsecuentes para revelar la dinámica que sigue el asa de retroalimentación en sus componentes de frecuencia durante las transiciones de estadios de nocicepción y antinocicepción. Por ende, ulteriormente emplearemos métodos de análisis de relación espectral a diferentes frecuencias. Esto permitirá evaluar la dinámica, en que los distintos componentes de frecuencia de la actividad espontánea de las estructuras del asa de retroalimentación espinal-supraespinal, se acoplan entre sí para transmitir información. Con el hallazgo de una constante modulación de los componentes de la señal, de manera concurrente a la modulación de la conectividad funcional del sistema, el análisis de coherencia cruzada podría revelar dinámicas muy interesantes en el asa de retroalimentación. Por ejemplo, podríamos encontrar cambios en el espectro de frecuencia, que se transmite desde el DH hacia la RVM (o viceversa), en los estadios tempranos con respecto a los tardíos de la nocicepción, lo cual representaría una estrategia del sistema nervioso para codificar el contenido del mensaje (conferir una impronta en la señal).

En conjunto, la posibilidad de una resonancia entre la actividad espontánea del DH y la RVM, plantearía una dinámica de codificación de las señales nerviosas. Por ejemplo, la integración y modulación de la información podría estar determinada no sólo por el momento y la población neuronal a la que llegan los estímulos sensitivos, sino que la propia señal nerviosa podría tener una especie de huella o impronta. Esta impronta sobre la señal, podría ser conferida por las estructuras que median la modulación de la nocicepción, por medio de modificaciones en la latencia, espectro de frecuencia, fase o amplitud de la señal, con la finalidad de dirigirla a través de vías y núcleos determinados.

La aproximación de un modelado de direccionalidad por la probabilidad de precedencia de los potenciales registrados de distintas poblaciones neuronales (a través del análisis de causalidad de Granger), es una medida exploratoria inicial que nos permite inferir la dirección del flujo de información dentro del sistema. Aparentemente, nos revela cambios en la dirección del flujo entre RVM y DH, que son estables durante el tiempo de duración de cada maniobra experimental. Esta dinámica de los estados funcionales del sistema, se asemeja a un comportamiento de criticalidad auto organizada, i.e. una transición temporal entre estadios definidos (Linkenkaer-Hansen *et al.*, 2001). El desencadenante para la transición entre dichos estados, sería el tipo y la magnitud de los estímulos

recibidos, integrados, procesados y transmitidos entre las poblaciones de neuronas de las estructuras involucradas en la modulación de la información sensitiva.

Este flujo de información se presenta no sólo entre las estructuras espinales y supraespinales, sino también dentro de ellas. Nuestros análisis de causalidad estadística, parecen indicar que el flujo entre las estructuras homónimas permanece relativamente estable (ver en Material suplementario). Evidentemente, este análisis representa una aproximación inicial burda o exploratoria, por lo que en trabajos posteriores se examinará con mayor precisión las relaciones funcionales de causalidad entre regiones adyacentes tanto del DH, como de la RVM. Los cambios robustos en el flujo de información en el bucle de retroalimentación espinal – supraespinal, durante cada estadio funcional que atraviesa el sistema (i.e. nocicepción y antinocicepción), sugieren que la reorganización de la conectividad funcional entre cada población neuronal, dependen del tipo de información transmitida. La reorganización de la conectividad funcional podría ser mediada por la activación de sinapsis silentes. Este proceso no requiere de cambios estructurales en el sistema como la formación de nuevas sinapsis, sino la activación de vías de comunicación preestablecidas, lo que sustenta el cambio rápido que experimenta el sistema durante las transiciones de los estadios de nocicepción y antinocicepción (Li & Zhuo, 1998; Atwood & Wojtowicz, 1999; Kerchner & Nicoll, 2008; Aguilar *et al.*, 2010; Jing *et al.*, 2017).

Durante la nocicepción, el flujo de información regular y bidireccional observado en condiciones control, se va modificando de manera gradual. Hay un aumento inicial de la proporción de flujo ascendente con un aumento ulterior de la proporción de flujo descendente, que se va refinando hacia los segmentos espinales que reciben la mayor cantidad de estimulación nociceptiva. Los cambios en los flujos de información entre RVM y DH durante la nocicepción, podrían indicar un control (flujo) descendente que es activado después de que las estructuras supraespinales transitan hacia un estado funcional definido (criticalidad auto organizada) por los estímulos que reciben desde las estructuras espinales (flujo de información ascendente). Este control descendente se extiende de forma general hacia la actividad espontánea del DH, y conforme el sistema se refina con el procesamiento ulterior de la señal, el control se especializa hacia las regiones espinales donde proyectan los tejidos lesionados. Esto sugiere que el control descendente puede tener un componente inespecífico o innato para controlar la expresión y transmisión de un estímulo sensitivo, mientras que también es capaz de desplegar un control específico o adaptativo, al presentarle estímulos que las regiones de modulación nociceptiva son capaces de procesar y actuar en respuesta, para modular de manera más efectiva.

La observación clínica del efecto profiláctico de la lidocaína i.v. a bajas dosis, junto con el hallazgo de una menor correlación, coherencia y causalidad estadística entre las regiones supraespinal y espinal, nos inclina a la formulación de dos hipótesis en torno al efecto desplegado por este fármaco: 1) un efecto de desconexión reversible de la comunicación entre estas regiones de interés, reforzando la hipótesis de una farmacodinamia aún desconocida a nivel de las estructuras supraespinales (Saadé *et al.*, 2002, 2012), así como de una liberación de vías inhibitorias, probablemente por un efecto asimétrico sobre las poblaciones neuronales excitatorias e inhibitorias; 2) puesto que el algoritmo de Granger predice la precedencia de ocurrencia de un potencial con respecto a la probabilidad de ocurrencia de otro potencial en otro sitio de registro, la falta de una dirección de causalidad estadística, puede señalar una influencia inhibitoria entre las estructuras supraespinales y espinales durante el periodo antinociceptivo generado por la lidocaína i.v. Este estado antinociceptivo, podría provocar que los potenciales supraespinales que han alcanzado un mayor nivel de sincronización, así como mayor amplitud en sus componentes de frecuencia, aumenten su eficacia en la modulación de la actividad espontánea de la ME, reduciendo la probabilidad de ocurrencia de los potenciales del DH por un efecto inhibitorio descendente.

En conjunto con los hallazgos descritos en los análisis de correlación de Pearson (Contreras-Hernández *et al.*, 2018), el análisis de causalidad de Granger revela un nuevo patrón de flujo espinal-supraespinal, establecido tras la interrupción de la lidocaína que difiere del patrón observado en la condición previa a la administración del fármaco (nocicepción). La interrupción transitoria en la comunicación entre el DH y la RVM en este experimento, mostró la capacidad de generar un cambio duradero de los patrones de flujo espinal-supraespinal. Lo anterior, podría representar la modificación de la “memoria nociceptiva del sistema” (Sandkühler, 2007, 2009), por parte de la lidocaína i.v. y explicar parte de su efecto analgésico profiláctico observado en la clínica. Esta modificación en la dinámica de flujo de información entre RVM y DH, podría ser consecuencia de una reorganización funcional (por medio de sinapsis silentes) de las vías de comunicación moduladas en el asa de retroalimentación espinal-supraespinal.

Conclusiones

Hay un acople funcional entre los circuitos espinales y supraespinales, que puede ser modulado dependiendo del tipo de información transmitida (aumentando con nocicepción, disminuyendo con lidocaína i.v. y se pierde con la sección espinal).

Esta modulación es un proceso dinámico que se presenta durante la estimulación nociceptiva, y puede ser enmascarada reversiblemente por la administración de lidocaína i.v.

El regreso de la actividad del sistema tras la reversión del efecto de la lidocaína, sugiere una memoria del sistema a la nocicepción (“dolor”).

Este acople es dependiente de la frecuencia de la actividad de las poblaciones de neuronas espinales y supraespinales. Además, existen cambios opuestos en los componentes de la señal de dichas poblaciones durante los estadios de nocicepción y antinocicepción, cuya etiología será investigada ulteriormente.

Hay cambios en el flujo entre las estructuras espinales y supraespinales durante la nocicepción, que concuerda con el trasfondo teórico de los cambios esperados en el sistema de modulación nociceptiva. Este estado de flujo se reduce con la aplicación de lidocaína i.v.

Comprender los mecanismos empleados por las estructuras para modular la información somestésica, permitirá el desarrollo de estrategias terapéuticas en el tratamiento del dolor neuropático

Perspectivas

Los próximos experimentos no sólo buscarán registrar en sitios específicos del NRM y la RF, sino también incrementar la cantidad de sitios de registro de la RVM para mejorar la resolución de la actividad poblacional de las neuronas que conforman la estructura de regulación nociceptiva en el tallo cerebral. Asimismo, se plantea registrar en las estructuras filogenéticamente más recientes involucradas en la modulación de la nocicepción, para evaluar la dinámica del sistema entre dichas regiones y los relevos convergentes de modulación nociceptiva, ubicados en el tallo cerebral.

En el presente set de análisis, encontramos coherencia baja en frecuencias adyacentes entre la actividad poblacional espinal y supraespinal (ver **Figura 9**). Esto es atribuible a las distintas características de sus señales (duración, frecuencia y amplitud de los potenciales). Por ello, nos proponemos implementar algoritmos de coherencias cruzadas, para sobrellevar estos problemas que surgen al analizar un sistema complejo que opera con distintos componentes de señales electrofisiológicas.

Por último, se propone implementar en trabajos subsecuentes, otras aproximaciones para el análisis de la integración funcional de las señales neurales, con la finalidad de reforzar los resultados reportados con el método exploratorio de causalidad estadística. Estos posibles análisis representarán herramientas alternativas para la validación de las hipótesis que planteamos en este trabajo. Entre los posibles métodos numéricos que podríamos emplear en trabajos subsecuentes se encuentran la de Modelado

Causal Dinámico (DCM), Modelado Unificado de Ecuaciones Estructurales (USEM) y Coherencia Parcial Dirigida (PDC).

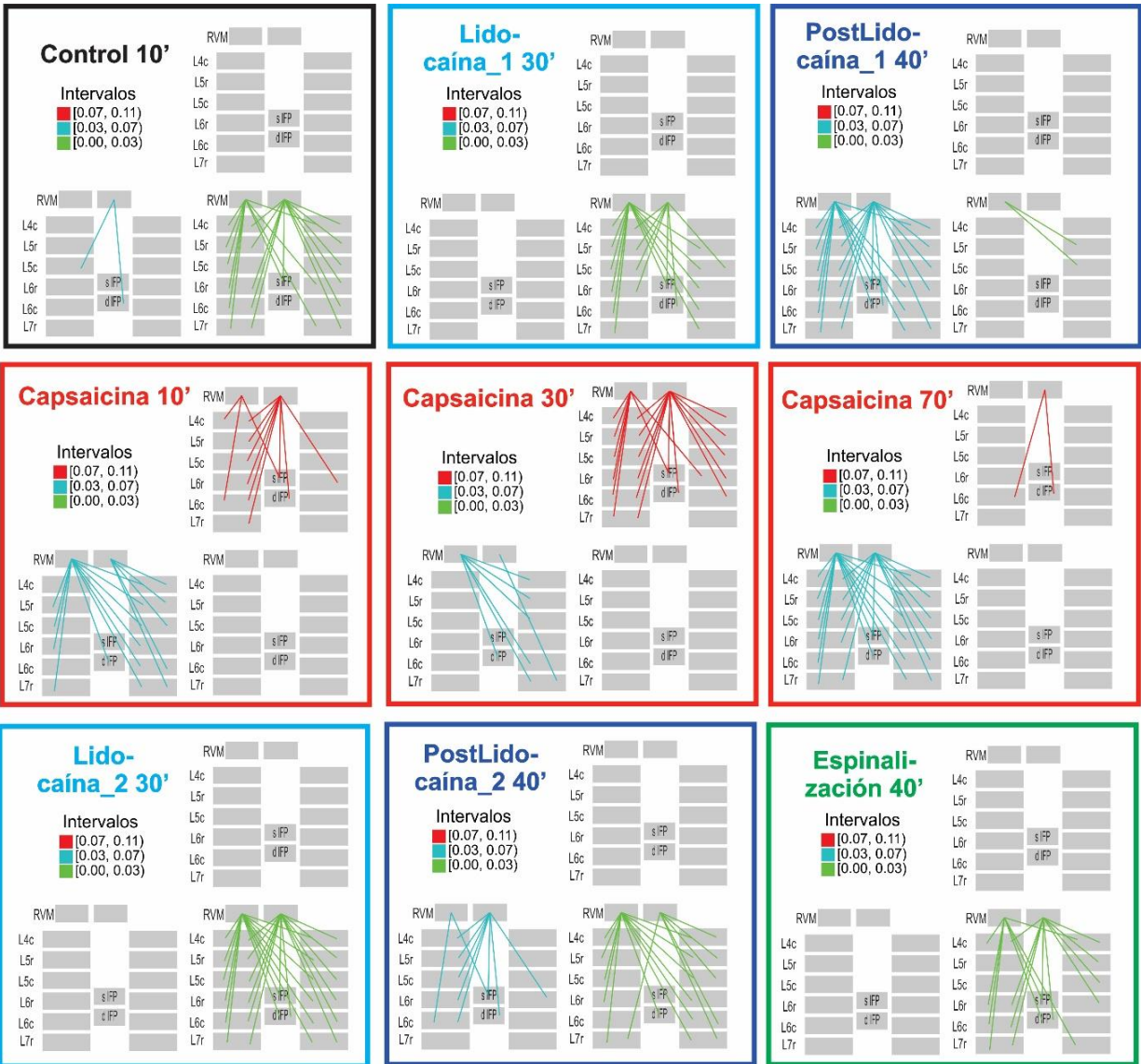
Material suplementario

Las permutaciones de las distintas parejas de CDP's, que son ordenadas en el eje "y" de mayor a menor coeficiente de correlación de Pearson, son obtenidas del tercer registro control. Este orden se emplea para establecer el ordenamiento de los coeficientes de correlación de los demás registros obtenidos en condiciones control, antinocicepción por lidocaína i.v., nocicepción por capsaicina y sección espinal. El orden se presenta a continuación, siendo la primera pareja (L6rI-L6cI) la que obtuvo el mayor coeficiente de correlación y la última pareja (L4cD-L5rI) siendo la que obtuvo el menor coeficiente de correlación al extraer el orden para la generación de la gráfica ilustrada en la **Figura 5**. El orden de permutaciones se presenta a continuación:

"L6rI-L6cI, L5cI-L6rI, L5rD-L5cD, L4cI-L5rI, L5rI-L5cI, L6cI-L7rI, L5cD-L6rD, L6cD-L7rD, L6rI-L6rD, L4cD-L5rD, L6rD-L6cD, L4cI-L5cI, L5cD-L6cD, L5cI-L6cI, L7rI-L7rD, L6rD-L6cI, L5rI-L6rI, L4cI-L6rI, L6rI-L7rI, L5rD-L6rD, L5rD-L6cD, L4cD-L5cD, L4cI-L6cI, L6rD-L7rD, L6rD-L7rI, L5cI-L7rI, L5rI-L6cI, L5cI-L6rD, L5cD-L7rD, L4cD-L6cD, L4cD-L6rD, L6cI-L7rD, L5rD-L7rD, L4cI-L7rI, L6cD-L7rI, L6cI-L6cD, L4cD-L7rD, L5rI-L7rI, L6rI-L7rD, L4cI-L6rD, L6rI-L6cD, L5rI-L6rD, L5cD-L6rI, L5cD-L7rI, L5cD-L6cI, L5cI-L7rD, L5rD-L6rI, L5rD-L7rI, L5rD-L6cI, L4cI-L7rD, L4cD-L7rI, L4cD-L6rI, L5cI-L6cD, L4cD-L6cI, L5cI-L5cD, L5rI-L7rD, L4cI-L6cD, L5rD-L5cI, L4cI-L5rD, L4cI-L4cD, L4cI-L5cD, L4cD-L5cI, L5rI-L6cD, L5rI-L5cD, L5rI-L5rD, L4cD-L5rI".

Para obtener una visualización más simplificada del grado de correlación, con el fin de apreciar mejor los cambios de conectividad funcional a nivel espacial entre los segmentos espinales y supraespinales (representación espacial de la **Figura 6**), se obtuvieron las gráficas de correlación que se muestran a continuación. En estas gráficas, se ilustran con nodos los distintos sitios de registro, y con bordes no dirigidos (líneas que comunican los nodos) se representan los segmentos que se correlacionan entre sí. La escala de colores sirve para representar el grado de correlación, la cual separa en tres rangos los valores de los coeficientes. El rango [0.07, 0.11) se ilustra de color rojo y representa los mayores niveles de correlación encontrados entre las estructuras espinales y las supraespinales; el rango de [0.03, 0.07)

se ilustra de color cian y representa los valores de correlación intermedios; mientras que el rango (0, 0.03) se ilustra de color verde e indica los valores de correlación bajos entre estructuras espinales y supraespinales. Se observa que la capsaicina, aumentó el grado de conectividad funcional principalmente durante el estadio de nocicepción, alcanzando los valores máximos durante los 30 primeros minutos de la inyección intradérmica de capsaicina. Este aumento de correlación es menos marcado en el periodo de nocicepción crónica (Capsaicina 70'), lo que sustenta la idea de una modulación dinámica de la conectividad funcional entre los segmentos espinales y supraespinales, a pesar de la persistencia del estímulo de la capsaicina. La lidocaína i.v. es capaz de reducir el grado de conectividad funcional al rango de baja correlación, tanto si es aplicada en condiciones control como durante la nocicepción. Este efecto descorrelacionante de la lidocaína es transitorio, indicando que la acción moduladora que ejerce sobre la conectividad funcional es reversible y que incluso le permite al sistema retornar a los estadios de conectividad funcional previos. Este rebote en el grado de conectividad funcional entre las estructuras espinales y supraespinales, puede sugerir una especie de memoria en el sistema nervioso que le permite transitar de un estado funcional a otro. Por último, la espinalización reduce de manera permanente los valores de correlación entre las estructuras espinales y supraespinales. A pesar de que aún existen bordes que ilustran una conexión entre los nodos, estos son menores en cantidad y sus coeficientes de correlación sólo alcanzan un valor de 0.01, lo cual puede ser atribuible a la imprecisión del algoritmo en los valores muy cercanos a 0. En resumen, esta figura muestra que la conectividad funcional entre las estructuras espinales y supraespinales puede ser modificada, dependiendo de la dinámica que establece el sistema para modular la información que se está transmitiendo.



La causalidad de Granger, ilustrada en la **Figura 10**, describe únicamente el flujo entre la RVM y el DH. En la siguiente serie de gráficas, se ilustra de forma simultánea cada condición experimental (fila):

- La columna de la izquierda de grafos dirigidos, representa el análisis de causalidad de Granger entre CDP's con el color rojo codificando para el flujo ascendente, el azul para el descendente y el verde para el flujo entre segmentos contralaterales homónimos de la ME.
- La columna central de grafos dirigidos, representa la causalidad entre CDP's e IFP's donde el color azul codifica para el flujo desde IFP's hacia CDP's, el rojo codifica el sentido opuesto, y el verde codifica para el flujo entre ambos IFP's.

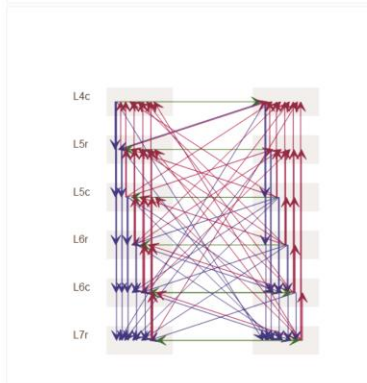
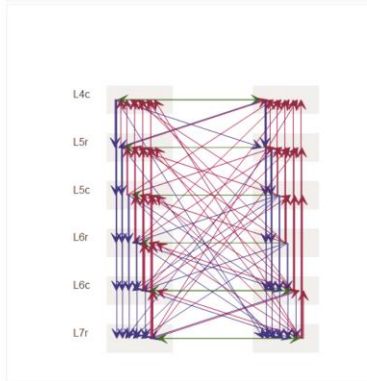
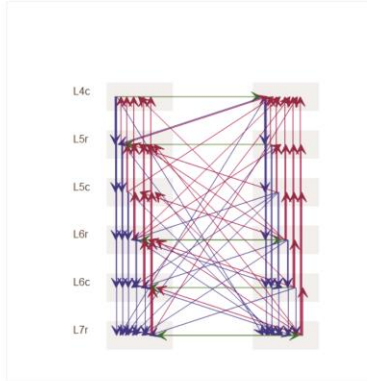
- La columna de la derecha de grafos dirigidos, representa la causalidad entre los potenciales de los sitios de la RVM (medial y lateral) con los del DH (CDP's e IFP's), con el color rojo representando nuevamente el flujo ascendente, el azul describiendo el descendente, y el verde ilustrando el flujo entre los potenciales supraespinales.

La línea temporal, describe el orden en el que se aplicaron las maniobras experimentales, y los tiempos representativos de 1 min que se muestran en los diagramas de causalidad de Granger.

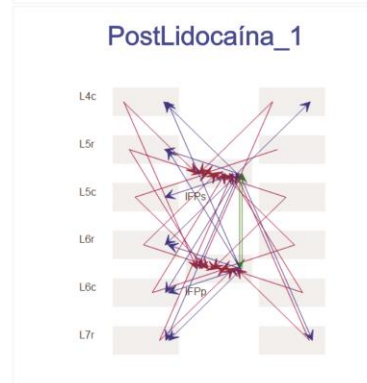
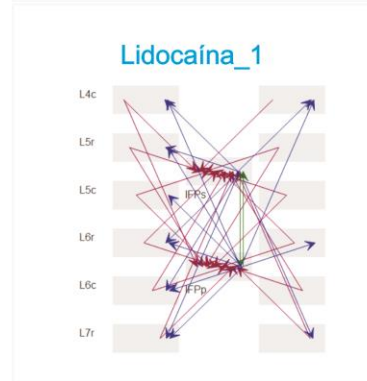
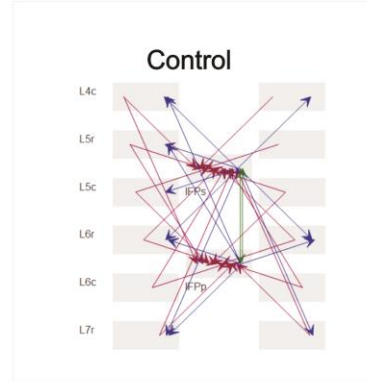
Éstas gráficas revelan un flujo estable durante todo el experimento, entre los distintos segmentos del DH, mientras se presentan marcados cambios en las gráficas dirigidas de causalidad espinal-supraespinal. Esta causalidad espinal regular, se revela tanto en la precedencia establecida entre los CDP's de la ME lumbar, como entre los IFP's con los CDP's lumbares. Este flujo es tanto ascendente, descendente, como entre ambas hemimédulas, principalmente entre segmentos contralaterales cercanos entre sí, generando una organización de subgrupos adyacentes, que puede apoyar la idea de una organización modular, regularmente distribuida a lo largo de la ME.



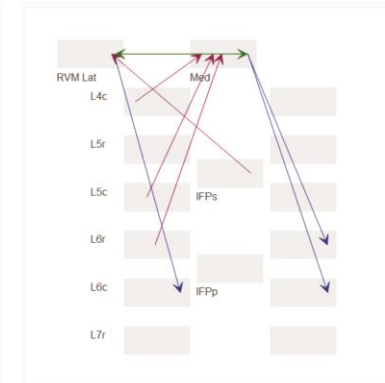
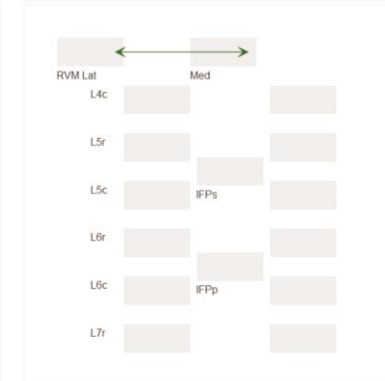
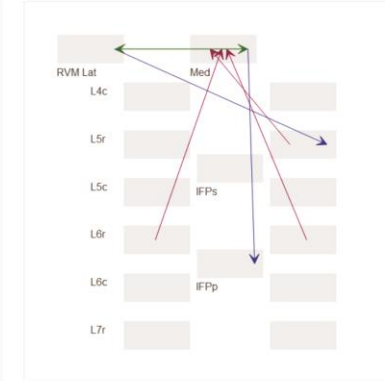
Causalidad entre los CDP's de segmentos lumbares del DH

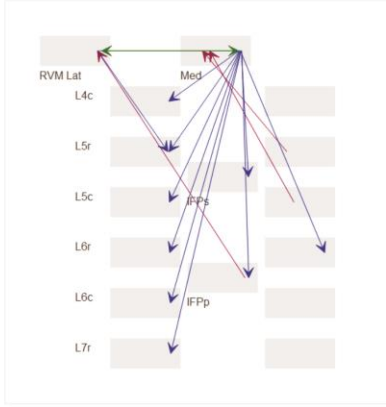
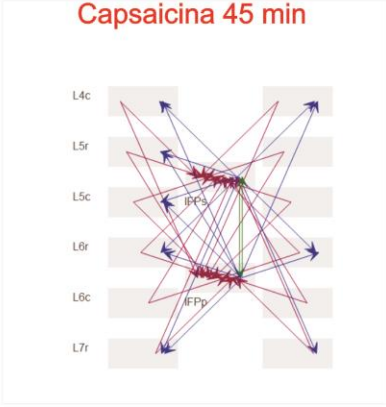
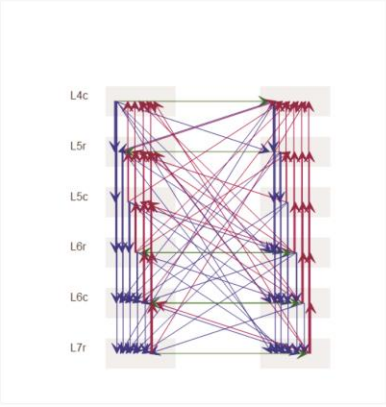
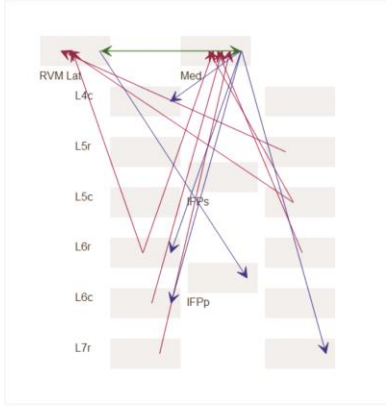
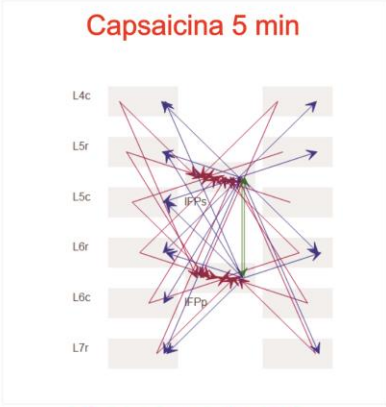
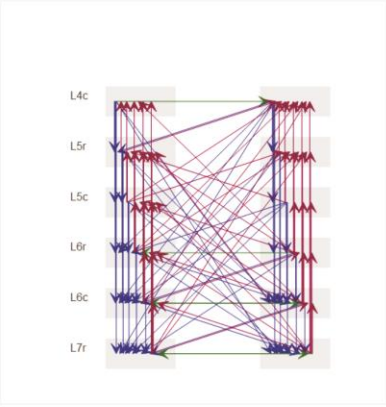
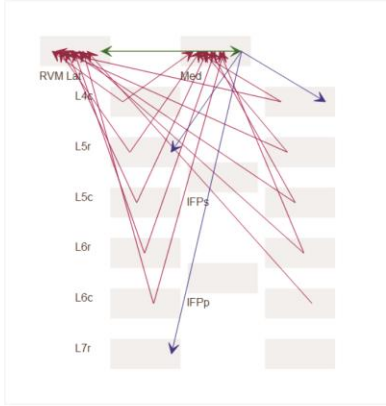
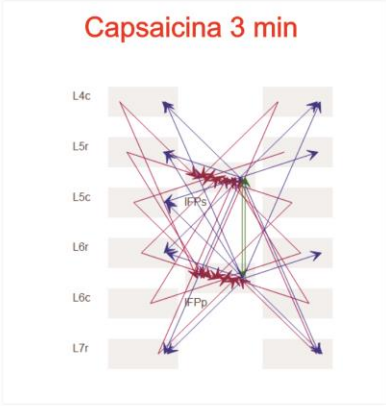
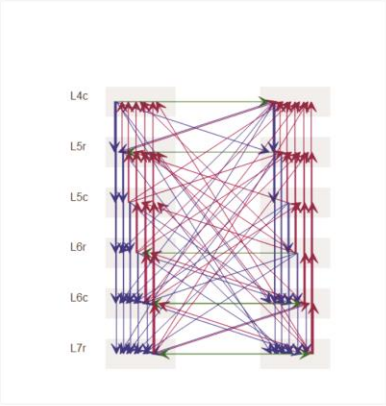
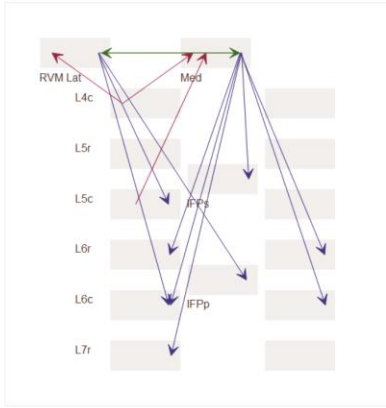
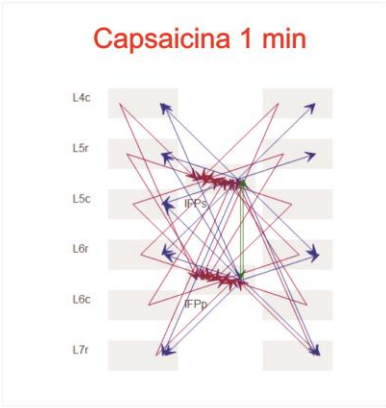
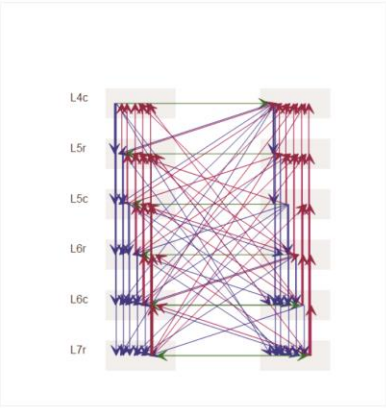


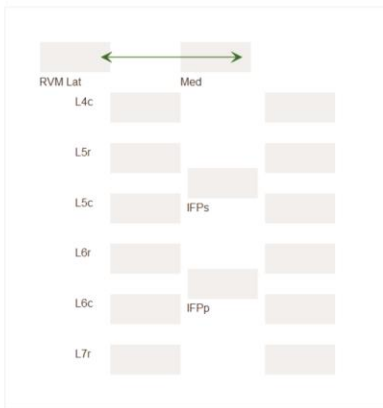
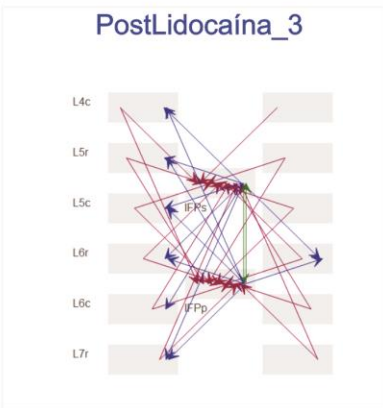
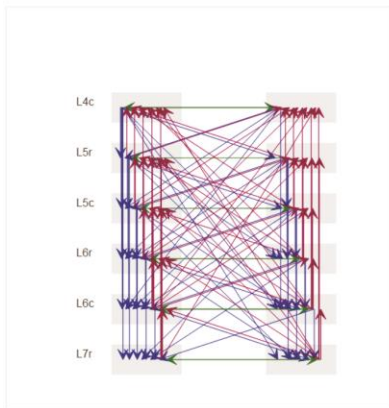
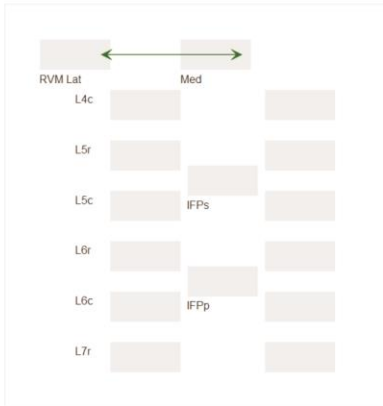
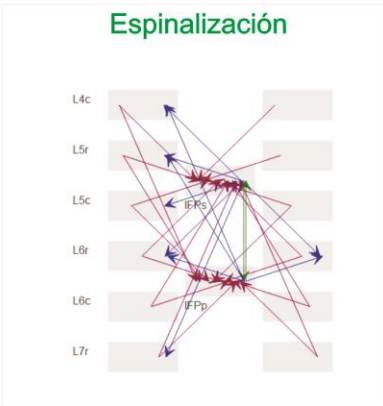
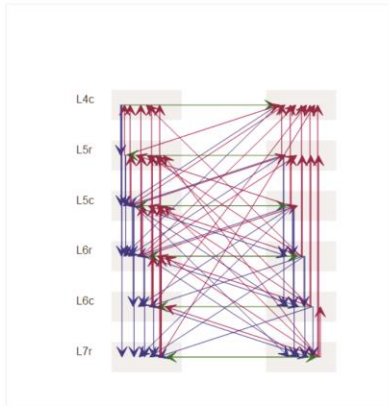
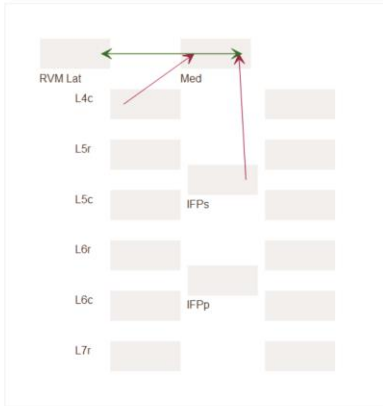
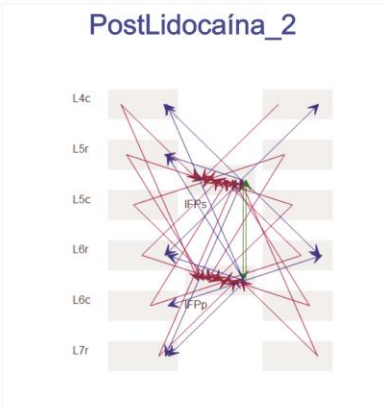
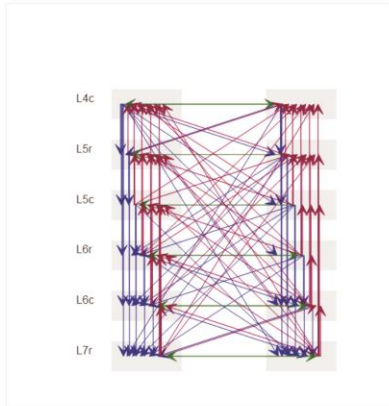
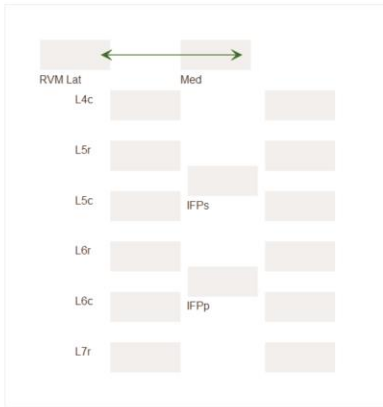
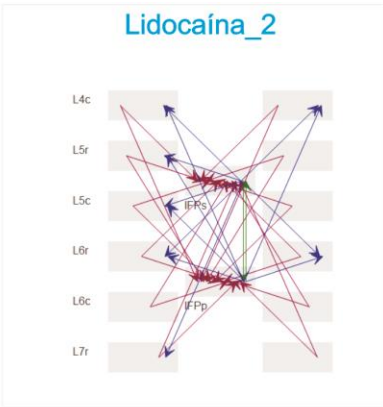
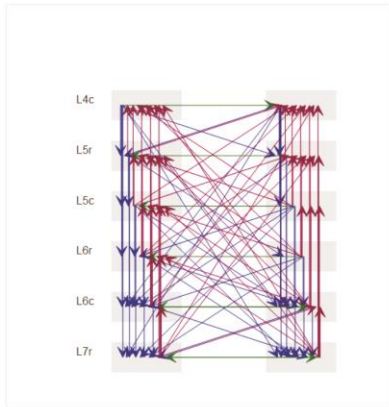
Causalidad entre CDP's con IFP's de los segmentos lumbares del DH



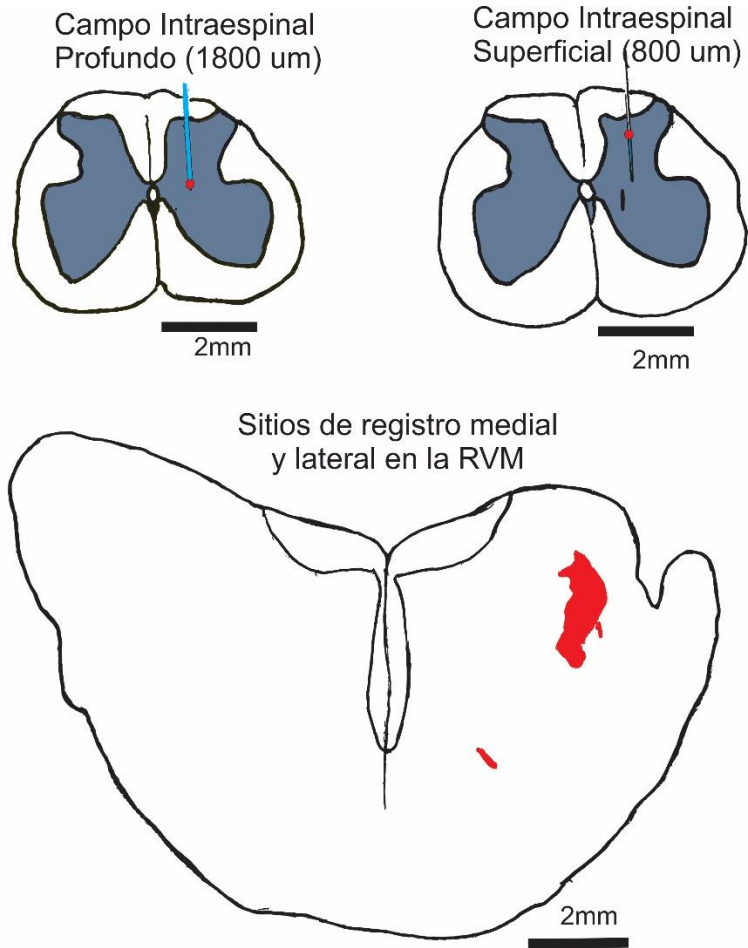
Causalidad entre los CDP's e IFP's con los potenciales de RVM lat y med







Los sitios de registro intraespinales se muestran en el siguiente esquema histológico. El primer panel ilustra con círculo un rojo ubicado a lo largo de la trayectoria de la micro pipeta, el campo intraespinal profundo (d IFP), ubicado en el cuerno dorsal (DH) entre los segmentos lumbares L6 rostral y L6 caudal, a 1800 micrómetros de profundidad desde la superficie dorsal de la Médula Espinal (ME); mientras que en el segundo panel se señala el campo intraespinal superficial (d IFP), ubicado en el DH de los segmentos L5 caudal y L6 rostral, a 800 micrómetros de profundidad desde la superficie dorsal de la ME. Estos IFP superficiales y profundos son obtenidos en las Láminas de Rexed I-II y III – V respectivamente. El tercer panel, representa con color rojo, los dos sitios en los que se generó una lesión electrolítica, a través de los dos electrodos de tungsteno ubicados en la región Rostro Ventro Medial (RVM) de la Medulla Oblongata a 2 mm de distancia rostral óbex. El sitio de lesión medial, se encuentra a una profundidad de 5 mm de la superficie de la Medulla Oblongata y 2 mm lateral a la línea media. El sitio de lesión lateral, abarca un área que se extiende entre aproximadamente 2 a 4 mm de profundidad del dorso de la Medulla Oblongata y aproximadamente de 3.5 a 5 mm lateral a la línea media. Nótese que la extensión, de esta segunda región de lesión electrolítica (RVM lateral) abarca un área considerable, que puede corresponder al trayecto del electrodo de tungsteno, el cuál reveló una retracción de su barniz tras la inyección de corriente al final del experimento con fines estereotáxico.



Referencias

- Aguilar J, Humanes-Valera D, Alonso-Calvino E, Yague JG, Moxon KA, Oliviero A & Foffani G (2010). Spinal Cord Injury Immediately Changes the State of the Brain. *J Neurosci* **30**, 7528–7537.
- Almeida A, Cobos A, Tavares I & Lima D (2002). Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: A retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci* **16**, 81–95.
- Anon (n.d.). GitHub - bokeh/bokeh: Interactive Web Plotting for Python. Available at: <https://github.com/bokeh/bokeh> [Accessed July 10, 2018].
- Atwood HL & Wojtowicz JM (1999). Silent Synapses in Neural Plasticity : Current Evidence Silent Synapses in Neural Plasticity : Current Evidence. 542–571.
- Barbour AJ & Parker RL (2014). Psd: Adaptive, sine multitaper power spectral density estimation for R. *Comput Geosci* **63**, 1–8.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G & Julius D (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*; DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- Basbaum AI & Fields HL (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev Neurosci* **7**, 309–338.
- Berkley KJ, Budell RJ, Blomqvist A & Bull M (1986). Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res Rev* **11**, 199–225.
- Bressler SL & Seth AK (2011). Wiener-Granger Causality: A well established methodology. *Neuroimage* **58**, 323–329.
- Burke RE (2006). Sir Charles Sherrington’s The integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain* **130**, 887–894.
- Ten Cate J (1950). Spontaneous Electrical Activity Of The Spinal Cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 445–451.
- Chávez D, Rodríguez E, Jiménez I & Rudomin P (2012). Changes in correlation between spontaneous activity of dorsal horn neurones lead to differential recruitment of inhibitory pathways in the cat

spinal cord. *J Physiol* **590**, 1563–1584.

Chen LM, Mishra A, Yang P-F, Wang F & Gore JC (2015). Injury alters intrinsic functional connectivity within the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 5991–5996.

Chen T, Koga K, Descalzi G, Qiu S, Wang J, Zhang L-S, Zhang Z-J, He X-B, Qin X, Xu F-Q, Hu J, Wei F, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014a). Postsynaptic Potentiation of Corticospinal Projecting Neurons in the Anterior Cingulate Cortex after Nerve Injury. *Mol Pain* **10**, 1744-8069-10–33.

Chen T, Wang W, Dong Y-L, Zhang M-M, Wang J, Koga K, Liao Y-H, Li J-L, Budisantoso T, Shigemoto R, Itakura M, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014b). Postsynaptic insertion of AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury. *Mol Brain* **7**, 76.

Contreras-Hernández E, Chávez D, Hernández E, Velázquez E, Reyes P, Béjar J, Martín M, Cortés U, Glusman S & Rudomin P (2018). Supraspinal modulation of neuronal synchronization by nociceptive stimulation induces an enduring reorganization of dorsal horn neuronal connectivity. *J Physiol* **596**, 1747–1776.

Contreras-Hernández E, Chávez D & Rudomin P (2015). Dynamic synchronization of ongoing neuronal activity across spinal segments regulates sensory information flow. *J Physiol* **593**, 2343–2363.

Côté M, Murray LM & Knikou M (2018). Spinal Control of Locomotion: Individual Neurons, Their Circuits and Functions. *Front Physiol* **9**, 784.

D’Mello R & Dickenson AH (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*; DOI: 10.1093/bja/aen088.

Dado RJ, Katter JT & Giesler GJ (1994). Spinothalamic and spinohypothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. *J Neurophysiol* **71**, 959–980.

Damos P (2016). Using multivariate cross correlations, Granger causality and graphical models to quantify spatiotemporal synchronization and causality between pest populations. *BMC Ecol* **16**, 1–17.

- Dimitriadis SI, Salis C, Tarnanas I & Linden DE (2017). Topological Filtering of Dynamic Functional Brain Networks Unfolds Informative Chronnectomics: A Novel Data-Driven Thresholding Scheme Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees (OMSTs). *Front Neuroinform* **11**, 28.
- Ding M, Chen Y & Bressler SL (2006). 17 Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handb Time Ser Anal Recent Theor Dev Appl*; DOI: 10.1002/9783527609970.ch17.
- Freund P, Wheeler-Kingshott CA, Nagy Z, Gorgoraptis N, Weiskopf N, Friston K, Thompson AJ & Hutton C (2012). Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 629–637.
- Gasteiger EL & Ichikawa S (1963). The relation of the spinal electrogram of the cat to intrinsic and extrinsic factors. *Bol Inst Estud Med Biol Univ Nac Auton Mex* **21**, 223–234.
- Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B & Schwab ME (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nat Neurosci* **13**, 97–104.
- Gilchrist HD, Allard BL & Simone DA (1996). Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of Capsaicin in rats. *Pain* **67**, 179–188.
- Harrell FE (2017). CRAN - Package Hmisc. *Hmisc Harrell Misc*. Available at: <http://cran.r-project.org/package=Hmisc>.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL & Lumb BM (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* **60**, 214–225.
- Hollins M (2010). Somesthetic Senses. *Annu Rev Psychol* **61**, 243–271.
- Jänig W (2008). What is the mechanism underlying treatment of pain by systemic application of lidocaine? *Pain* **137**, 5–6.
- Jing Y, Bai F, Chen H & Dong H (2017). Acute spinal cord injury diminishes silent synapses in the rat hippocampus. *Neuroreport* **28**, 1139–1143.
- Jure I, Pietranera L, De Nicola AF & Labombarda F (2017). Spinal Cord Injury Impairs Neurogenesis and Induces Glial Reactivity in the Hippocampus. *Neurochem Res* **42**, 2178–2190.

- Kalaska JF (1994). Central neural mechanisms of touch and proprioception. *Can J Physiol Pharmacol* **72**, 542–545.
- Kerchner GA & Nicoll RA (2008). Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci* **9**, 813–825.
- King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, Fields HL & Porreca F (2009). Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nat Neurosci* **12**, 1364–1366.
- Lau BK & Vaughan CW (2014). Descending modulation of pain: The GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol* **29**, 159–164.
- Leighton AH & Lohmann C (2016). The Wiring of Developing Sensory Circuits—From Patterned Spontaneous Activity to Synaptic Plasticity Mechanisms. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2016.00071.
- Lewin GR & Mendell LM (1996). Maintenance of modality-specific connections in the spinal cord after neonatal nerve growth factor deprivation. *Eur J Neurosci*; DOI: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01311.x.
- Li P & Zhuo M (1998). Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord [In Process Citation]. *Nature* **393**, 695–698.
- Lidiert M & Wall PD (1996). Synchronous inherent oscillations of potentials within the rat lumbar spinal cord. *Neurosci Lett* **220**, 25–28.
- Linkenkaer-Hansen K, Nikouline V V, Palva JM & Ilmoniemi RJ (2001). Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci* **21**, 1370–1377.
- Lisman JE & Jensen O (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*; DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
- Lundell H, Christensen MS, Barthélemy D, Willerslev-Olsen M, Biering-Sørensen F & Nielsen JB (2011). Cerebral activation is correlated to regional atrophy of the spinal cord and functional motor disability in spinal cord injured individuals. *Neuroimage* **54**, 1254–1261.
- Manjarrez E, Jiménez I & Rudomin P (2003). Intersegmental synchronization of spontaneous activity of dorsal horn neurons in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* **148**, 401–413.

- Manjarrez E, Rojas-Piloni JG, Jiménez I & Rudomin P (2000). Modulation of synaptic transmission from segmental afferents by spontaneous activity of dorsal horn spinal neurones in the cat. *J Physiol* **529**, 445–460.
- Mansikka H & Pertovaara A (1997). Supraspinal influence on hindlimb withdrawal thresholds and mustard oil-induced secondary allodynia in rats. *Brain Res Bull* **42**, 359–365.
- Mark VH & Gasteiger EL (1953). Observations on the role of afferent and descending impulses on the spontaneous potentials of the spinal cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **5**, 251–258.
- Millan MJ (2002). Descending control of pain. *Prog Neurobiol* **66**, 355–474.
- Nardone R, Höller Y, Brigo F, Seidl M, Christova M, Bergmann J, Golaszewski S & Trinka E (2013). Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res* **1504**, 58–73.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S & Maihöfner C (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*; DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.005.
- Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G & Tsagareli MG (2016). Role of thermo TRPA1 and TRPV1 channels in heat, cold, and mechanical nociception of rats. *Behav Pharmacol* **27**, 29–36.
- Pinto M, Lima D & Tavares I (2007). Neuronal activation at the spinal cord and medullary pain control centers after joint stimulation: A c-fos study in acute and chronic articular inflammation. *Neuroscience* **147**, 1076–1089.
- Quevedo J, Eguibar JR, Jiménez I & Rudomin P (1995). Raphe magnus and reticulospinal actions on primary afferent depolarization of group I muscle afferents in the cat. *J Physiol* **482**, 623–640.
- Roberts WJ & Foglesong ME (1988). Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. *Pain* **34**, 289–304.
- Rodríguez EE, Hernández-Lemus E, Itzá-Ortiz BA, Jiménez I & Rudomín P (2011). Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0026449.
- Roelstraete B & Rosseel Y (2011). **FIAR**: An R Package for Analyzing Functional Integration in the Brain. *J Stat Softw*; DOI: 10.18637/jss.v044.i13.

- Roza C, Mazo I, Rivera-Arconada I, Cisneros E, Alayón I & López-García JA (2016). Analysis of spontaneous activity of superficial dorsal horn neurons in vitro: neuropathy-induced changes. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* **468**, 2017–2030.
- Rudomin P & Hernández E (2008). Changes in synaptic effectiveness of myelinated joint afferents during capsaicin-induced inflammation of the footpad in the anesthetized cat. *Exp Brain Res* **187**, 71–84.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp brain Res* **129**, 1–37.
- Russ JB, Verina T, Comer JD, Comi AM & Kaltschmidt JA (2013). Corticospinal tract insult alters GABAergic circuitry in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2013.00150.
- Saadé NE, Al Amin HA, Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ & Atweh SF (2012). Brainstem injection of lidocaine releases the descending pain-inhibitory mechanisms in a rat model of mononeuropathy. *Exp Neurol* **237**, 180–190.
- Saadé NE, Massaad CA, Ochoa-Chaar CI, Jabbur SJ, Safieh-Garabedian B & Atweh SF (2002). Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Physiol* **545**, 241–253.
- Sandkühler J (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-3-9.
- Sandkühler J (2009). Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Rev* **89**, 707–758.
- Sandkühler J & Gebhart GF (1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* **305**, 77–87.
- Shimoji K, Sato Y, Denda S, Takada T, Fukuda S & Hokari T (1992). Slow positive dorsal cord potentials activated by heterosegmental stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **85**, 72–80.
- Shyu BC & Vogt BA (2009). Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior

cingulate pathway. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-5-51.

Sikes RW & Vogt BA (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* **68**, 1720–1732.

Takkala P, Zhu Y & Prescott SA (2016). Combined Changes in Chloride Regulation and neuronal excitability enable primary afferent depolarization to elicit spiking without compromising its effects. *PLoS Comput Biol*; DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005215.

Tandon S, Kambi N, Lazar L, Mohammed H & Jain N (2009). Large-scale expansion of the face representation in somatosensory areas of the lateral sulcus after spinal cord injuries in monkeys. *J Neurosci* **29**, 12009–12019.

Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A & Arieli A (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science* **286**, 1943–1946.

Vanegas H, Barbaro NM & Fields HL (1984). Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res* **321**, 135–141.

Xiao WH & Bennett GJ (2008). C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. *Pain*; DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.018.

Almeida A, Cobos A, Tavares I & Lima D (2002). Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: A retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci* **16**, 81–95.

Anon (n.d.). GitHub - bokeh/bokeh: Interactive Web Plotting for Python. Available at: <https://github.com/bokeh/bokeh> [Accessed July 10, 2018].

Barbour AJ & Parker RL (2014). Psd: Adaptive, sine multitaper power spectral density estimation for R. *Comput Geosci* **63**, 1–8.

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G & Julius D (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*; DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.

Basbaum AI & Fields HL (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and

Endorphin Circuitry. *Annu Rev Neurosci* **7**, 309–338.

Berkley KJ, Budell RJ, Blomqvist A & Bull M (1986). Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res Rev* **11**, 199–225.

Bressler SL & Seth AK (2011). Wiener-Granger Causality: A well established methodology. *Neuroimage* **58**, 323–329.

Burke RE (2006). Sir Charles Sherrington's The integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain* **130**, 887–894.

Ten Cate J (1950). Spontaneous Electrical Activity Of The Spinal Cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 445–451.

Chávez D, Rodríguez E, Jiménez I & Rudomin P (2012). Changes in correlation between spontaneous activity of dorsal horn neurones lead to differential recruitment of inhibitory pathways in the cat spinal cord. *J Physiol* **590**, 1563–1584.

Chen LM, Mishra A, Yang P-F, Wang F & Gore JC (2015). Injury alters intrinsic functional connectivity within the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 5991–5996.

Chen T, Koga K, Descalzi G, Qiu S, Wang J, Zhang L-S, Zhang Z-J, He X-B, Qin X, Xu F-Q, Hu J, Wei F, Hugarir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014a). Postsynaptic Potentiation of Corticospinal Projecting Neurons in the Anterior Cingulate Cortex after Nerve Injury. *Mol Pain* **10**, 1744-8069-10–33.

Chen T, Wang W, Dong Y-L, Zhang M-M, Wang J, Koga K, Liao Y-H, Li J-L, Budisantoso T, Shigemoto R, Itakura M, Hugarir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014b). Postsynaptic insertion of AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury. *Mol Brain* **7**, 76.

Contreras-Hernández E, Chávez D, Hernández E, Velázquez E, Reyes P, Béjar J, Martín M, Cortés U, Glusman S & Rudomin P (2018). Supraspinal modulation of neuronal synchronization by nociceptive stimulation induces an enduring reorganization of dorsal horn neuronal connectivity. *J Physiol* **596**, 1747–1776.

Contreras-Hernández E, Chávez D & Rudomin P (2015). Dynamic synchronization of ongoing

neuronal activity across spinal segments regulates sensory information flow. *J Physiol* **593**, 2343–2363.

Côté M, Murray LM & Knikou M (2018). Spinal Control of Locomotion: Individual Neurons, Their Circuits and Functions. *Front Physiol* **9**, 784.

D’Mello R & Dickenson AH (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*; DOI: 10.1093/bja/aen088.

Dado RJ, Katter JT & Giesler GJ (1994). Spinothalamic and spinothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. *J Neurophysiol* **71**, 959–980.

Damos P (2016). Using multivariate cross correlations, Granger causality and graphical models to quantify spatiotemporal synchronization and causality between pest populations. *BMC Ecol* **16**, 1–17.

Dimitriadis SI, Salis C, Tarnanas I & Linden DE (2017). Topological Filtering of Dynamic Functional Brain Networks Unfolds Informative Chronnectomics: A Novel Data-Driven Thresholding Scheme Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees (OMSTs). *Front Neuroinform* **11**, 28.

Ding M, Chen Y & Bressler SL (2006). 17 Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handb Time Ser Anal Recent Theor Dev Appl*; DOI: 10.1002/9783527609970.ch17.

Freund P, Wheeler-Kingshott CA, Nagy Z, Gorgoraptis N, Weiskopf N, Friston K, Thompson AJ & Hutton C (2012). Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 629–637.

Gasteiger EL & Ichikawa S (1963). The relation of the spinal electrogram of the cat to intrinsic and extrinsic factors. *Bol Inst Estud Med Biol Univ Nac Auton Mex* **21**, 223–234.

Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B & Schwab ME (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nat Neurosci* **13**, 97–104.

Gilchrist HD, Allard BL & Simone DA (1996). Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical

- stimuli following intraplantar injection of Capsaicin in rats. *Pain* **67**, 179–188.
- Harrell FE (2017). CRAN - Package Hmisc. *Hmisc Harrell Misc*. Available at: <http://cran.r-project.org/package=Hmisc>.
- Heinricher MM, Tavares I, Leith JL & Lumb BM (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev* **60**, 214–225.
- Hollins M (2010). Somesthetic Senses. *Annu Rev Psychol* **61**, 243–271.
- Jänig W (2008). What is the mechanism underlying treatment of pain by systemic application of lidocaine? *Pain* **137**, 5–6.
- Jing Y, Bai F, Chen H & Dong H (2017). Acute spinal cord injury diminishes silent synapses in the rat hippocampus. *Neuroreport* **28**, 1139–1143.
- Jure I, Pietranera L, De Nicola AF & Labombarda F (2017). Spinal Cord Injury Impairs Neurogenesis and Induces Glial Reactivity in the Hippocampus. *Neurochem Res* **42**, 2178–2190.
- Kalaska JF (1994). Central neural mechanisms of touch and proprioception. *Can J Physiol Pharmacol* **72**, 542–545.
- King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, Fields HL & Porreca F (2009). Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nat Neurosci* **12**, 1364–1366.
- Lau BK & Vaughan CW (2014). Descending modulation of pain: The GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol* **29**, 159–164.
- Leighton AH & Lohmann C (2016). The Wiring of Developing Sensory Circuits—From Patterned Spontaneous Activity to Synaptic Plasticity Mechanisms. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2016.00071.
- Lewin GR & Mendell LM (1996). Maintenance of modality-specific connections in the spinal cord after neonatal nerve growth factor deprivation. *Eur J Neurosci*; DOI: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01311.x.
- Lidiert M & Wall PD (1996). Synchronous inherent oscillations of potentials within the rat lumbar spinal cord. *Neurosci Lett* **220**, 25–28.

- Linkenkaer-Hansen K, Nikouline V V, Palva JM & Ilmoniemi RJ (2001). Long-range temporal correlations and scaling behavior in human brain oscillations. *J Neurosci* **21**, 1370–1377.
- Lisman JE & Jensen O (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*; DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
- Lundell H, Christensen MS, Barthélemy D, Willerslev-Olsen M, Biering-Sørensen F & Nielsen JB (2011). Cerebral activation is correlated to regional atrophy of the spinal cord and functional motor disability in spinal cord injured individuals. *Neuroimage* **54**, 1254–1261.
- Manjarrez E, Jiménez I & Rudomin P (2003). Intersegmental synchronization of spontaneous activity of dorsal horn neurons in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* **148**, 401–413.
- Manjarrez E, Rojas-Piloni JG, Jiménez I & Rudomin P (2000). Modulation of synaptic transmission from segmental afferents by spontaneous activity of dorsal horn spinal neurones in the cat. *J Physiol* **529**, 445–460.
- Mansikka H & Pertovaara A (1997). Supraspinal influence on hindlimb withdrawal thresholds and mustard oil-induced secondary allodynia in rats. *Brain Res Bull* **42**, 359–365.
- Mark VH & Gasteiger EL (1953). Observations on the role of afferent and descending impulses on the spontaneous potentials of the spinal cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **5**, 251–258.
- Nardone R, Höller Y, Brigo F, Seidl M, Christova M, Bergmann J, Golaszewski S & Trinka E (2013). Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res* **1504**, 58–73.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S & Maihöfner C (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*; DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.005.
- Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G & Tsagareli MG (2016). Role of thermo TRPA1 and TRPV1 channels in heat, cold, and mechanical nociception of rats. *Behav Pharmacol* **27**, 29–36.
- Pinto M, Lima D & Tavares I (2007). Neuronal activation at the spinal cord and medullary pain control centers after joint stimulation: A c-fos study in acute and chronic articular inflammation. *Neuroscience* **147**, 1076–1089.
- Quevedo J, Eguibar JR, Jiménez I & Rudomin P (1995). Raphe magnus and reticulospinal actions on

- primary afferent depolarization of group I muscle afferents in the cat. *J Physiol* **482**, 623–640.
- Roberts WJ & Foglesong ME (1988). Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. *Pain* **34**, 289–304.
- Rodríguez EE, Hernández-Lemus E, Itzá-Ortiz BA, Jiménez I & Rudomín P (2011). Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0026449.
- Roelstraete B & Rosseel Y (2011). **FIAR**: An R Package for Analyzing Functional Integration in the Brain. *J Stat Softw*; DOI: 10.18637/jss.v044.i13.
- Roza C, Mazo I, Rivera-Arconada I, Cisneros E, Alayón I & López-García JA (2016). Analysis of spontaneous activity of superficial dorsal horn neurons in vitro: neuropathy-induced changes. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* **468**, 2017–2030.
- Rudomin P & Hernández E (2008). Changes in synaptic effectiveness of myelinated joint afferents during capsaicin-induced inflammation of the footpad in the anesthetized cat. *Exp Brain Res* **187**, 71–84.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp Brain Res* **129**, 1–37.
- Russ JB, Verina T, Comer JD, Comi AM & Kaltschmidt JA (2013). Corticospinal tract insult alters GABAergic circuitry in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2013.00150.
- Saadé NE, Al Amin HA, Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ & Atweh SF (2012). Brainstem injection of lidocaine releases the descending pain-inhibitory mechanisms in a rat model of mononeuropathy. *Exp Neurol* **237**, 180–190.
- Saadé NE, Massaad CA, Ochoa-Chaar CI, Jabbur SJ, Safieh-Garabedian B & Atweh SF (2002). Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Physiol* **545**, 241–253.
- Sandkühler J (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-3-9.
- Sandkühler J (2009). Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Rev* **89**, 707–

758.

- Sandkühler J & Gebhart GF (1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* **305**, 77–87.
- Shimoji K, Sato Y, Denda S, Takada T, Fukuda S & Hokari T (1992). Slow positive dorsal cord potentials activated by heterosegmental stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **85**, 72–80.
- Shyu BC & Vogt BA (2009). Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-5-51.
- Sikes RW & Vogt BA (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* **68**, 1720–1732.
- Takkala P, Zhu Y & Prescott SA (2016). Combined Changes in Chloride Regulation and neuronal excitability enable primary afferent depolarization to elicit spiking without compromising its effects. *PLoS Comput Biol*; DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005215.
- Tandon S, Kambi N, Lazar L, Mohammed H & Jain N (2009). Large-scale expansion of the face representation in somatosensory areas of the lateral sulcus after spinal cord injuries in monkeys. *J Neurosci* **29**, 12009–12019.
- Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A & Arieli A (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science* **286**, 1943–1946.
- Vanegas H, Barbaro NM & Fields HL (1984). Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res* **321**, 135–141.
- Xiao WH & Bennett GJ (2008). C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. *Pain*; DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.018.
- Almeida A, Cobos A, Tavares I & Lima D (2002). Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: A retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci* **16**, 81–95.

- Anon (n.d.). GitHub - bokeh/bokeh: Interactive Web Plotting for Python. Available at: <https://github.com/bokeh/bokeh> [Accessed July 10, 2018].
- Barbour AJ & Parker RL (2014). Psd: Adaptive, sine multitaper power spectral density estimation for R. *Comput Geosci* **63**, 1–8.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G & Julius D (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*; DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.
- Basbaum AI & Fields HL (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev Neurosci* **7**, 309–338.
- Berkley KJ, Budell RJ, Blomqvist A & Bull M (1986). Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res Rev* **11**, 199–225.
- Bressler SL & Seth AK (2011). Wiener-Granger Causality: A well established methodology. *Neuroimage* **58**, 323–329.
- Burke RE (2006). Sir Charles Sherrington's The integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain* **130**, 887–894.
- Ten Cate J (1950). Spontaneous Electrical Activity Of The Spinal Cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 445–451.
- Chávez D, Rodríguez E, Jiménez I & Rudomin P (2012). Changes in correlation between spontaneous activity of dorsal horn neurones lead to differential recruitment of inhibitory pathways in the cat spinal cord. *J Physiol* **590**, 1563–1584.
- Chen LM, Mishra A, Yang P-F, Wang F & Gore JC (2015). Injury alters intrinsic functional connectivity within the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 5991–5996.
- Chen T, Koga K, Descalzi G, Qiu S, Wang J, Zhang L-S, Zhang Z-J, He X-B, Qin X, Xu F-Q, Hu J, Wei F, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014a). Postsynaptic Potentiation of Corticospinal Projecting Neurons in the Anterior Cingulate Cortex after Nerve Injury. *Mol Pain* **10**, 1744-8069-10–33.
- Chen T, Wang W, Dong Y-L, Zhang M-M, Wang J, Koga K, Liao Y-H, Li J-L, Budisantoso T, Shigemoto R, Itakura M, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014b). Postsynaptic insertion of

AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury. *Mol Brain* **7**, 76.

Contreras-Hernández E, Chávez D, Hernández E, Velázquez E, Reyes P, Béjar J, Martín M, Cortés U, Glusman S & Rudomin P (2018). Supraspinal modulation of neuronal synchronization by nociceptive stimulation induces an enduring reorganization of dorsal horn neuronal connectivity. *J Physiol* **596**, 1747–1776.

Contreras-Hernández E, Chávez D & Rudomin P (2015). Dynamic synchronization of ongoing neuronal activity across spinal segments regulates sensory information flow. *J Physiol* **593**, 2343–2363.

Côté M, Murray LM & Knikou M (2018). Spinal Control of Locomotion: Individual Neurons, Their Circuits and Functions. *Front Physiol* **9**, 784.

D'Mello R & Dickenson AH (2008). Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*; DOI: 10.1093/bja/aen088.

Dado RJ, Katter JT & Giesler GJ (1994). Spinothalamic and spinothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. *J Neurophysiol* **71**, 959–980.

Damos P (2016). Using multivariate cross correlations, Granger causality and graphical models to quantify spatiotemporal synchronization and causality between pest populations. *BMC Ecol* **16**, 1–17.

Dimitriadis SI, Salis C, Tarnanas I & Linden DE (2017). Topological Filtering of Dynamic Functional Brain Networks Unfolds Informative Chronnectomics: A Novel Data-Driven Thresholding Scheme Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees (OMSTs). *Front Neuroinform* **11**, 28.

Ding M, Chen Y & Bressler SL (2006). 17 Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handb Time Ser Anal Recent Theor Dev Appl*; DOI: 10.1002/9783527609970.ch17.

Dupré la Tour T, Tallot L, Grabot L, Doyère V, van Wassenhove V, Grenier Y & Gramfort A (2017). *Non-linear auto-regressive models for cross-frequency coupling in neural time series*.

- Freund P, Wheeler-Kingshott CA, Nagy Z, Gorgoraptis N, Weiskopf N, Friston K, Thompson AJ & Hutton C (2012). Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 629–637.
- Gasteiger EL & Ichikawa S (1963). The relation of the spinal electrogram of the cat to intrinsic and extrinsic factors. *Bol Inst Estud Med Biol Univ Nac Auton Mex* **21**, 223–234.
- Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B & Schwab ME (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nat Neurosci* **13**, 97–104.
- Gilchrist HD, Allard BL & Simone DA (1996). Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of Capsaicin in rats. *Pain* **67**, 179–188.
- Harrell FE (2017). CRAN - Package Hmisc. *Hmisc Harrell Misc*. Available at: <http://cran.r-project.org/package=Hmisc>.
- Hollins M (2010). Somesthetic Senses. *Annu Rev Psychol* **61**, 243–271.
- Jänig W (2008). What is the mechanism underlying treatment of pain by systemic application of lidocaine? *Pain* **137**, 5–6.
- Jing Y, Bai F, Chen H & Dong H (2017). Acute spinal cord injury diminishes silent synapses in the rat hippocampus. *Neuroreport* **28**, 1139–1143.
- Jure I, Pietranera L, De Nicola AF & Labombarda F (2017). Spinal Cord Injury Impairs Neurogenesis and Induces Glial Reactivity in the Hippocampus. *Neurochem Res* **42**, 2178–2190.
- Kalaska JF (1994). Central neural mechanisms of touch and proprioception. *Can J Physiol Pharmacol* **72**, 542–545.
- King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, Fields HL & Porreca F (2009). Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nat Neurosci* **12**, 1364–1366.
- Lau BK & Vaughan CW (2014). Descending modulation of pain: The GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol* **29**, 159–164.
- Leighton AH & Lohmann C (2016). The Wiring of Developing Sensory Circuits—From Patterned

- Spontaneous Activity to Synaptic Plasticity Mechanisms. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2016.00071.
- Lewin GR & Mendell LM (1996). Maintenance of modality-specific connections in the spinal cord after neonatal nerve growth factor deprivation. *Eur J Neurosci*; DOI: 10.1111/j.1460-9568.1996.tb01311.x.
- Lidiert M & Wall PD (1996). Synchronous inherent oscillations of potentials within the rat lumbar spinal cord. *Neurosci Lett* **220**, 25–28.
- Lisman JE & Jensen O (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*; DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
- Lundell H, Christensen MS, Barthélemy D, Willerslev-Olsen M, Biering-Sørensen F & Nielsen JB (2011). Cerebral activation is correlated to regional atrophy of the spinal cord and functional motor disability in spinal cord injured individuals. *Neuroimage* **54**, 1254–1261.
- Manjarrez E, Jiménez I & Rudomin P (2003). Intersegmental synchronization of spontaneous activity of dorsal horn neurons in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* **148**, 401–413.
- Manjarrez E, Rojas-Piloni JG, Jiménez I & Rudomin P (2000). Modulation of synaptic transmission from segmental afferents by spontaneous activity of dorsal horn spinal neurones in the cat. *J Physiol* **529**, 445–460.
- Mansikka H & Pertovaara A (1997). Supraspinal influence on hindlimb withdrawal thresholds and mustard oil-induced secondary allodynia in rats. *Brain Res Bull* **42**, 359–365.
- Mark VH & Gasteiger EL (1953). Observations on the role of afferent and descending impulses on the spontaneous potentials of the spinal cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **5**, 251–258.
- Nardone R, Höller Y, Brigo F, Seidl M, Christova M, Bergmann J, Golaszewski S & Trinka E (2013). Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res* **1504**, 58–73.
- Nickel FT, Seifert F, Lanz S & Maihöfner C (2012). Mechanisms of neuropathic pain. *Eur Neuropsychopharmacol*; DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.05.005.
- Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G & Tsagareli MG (2016). Role of thermo TRPA1 and TRPV1

- channels in heat, cold, and mechanical nociception of rats. *Behav Pharmacol* **27**, 29–36.
- Pinto M, Lima D & Tavares I (2007). Neuronal activation at the spinal cord and medullary pain control centers after joint stimulation: A c-fos study in acute and chronic articular inflammation. *Neuroscience* **147**, 1076–1089.
- Quevedo J, Eguibar JR, Jiménez I & Rudomin P (1995). Raphe magnus and reticulospinal actions on primary afferent depolarization of group I muscle afferents in the cat. *J Physiol* **482**, 623–640.
- Roberts WJ & Foglesong ME (1988). Spinal recordings suggest that wide-dynamic-range neurons mediate sympathetically maintained pain. *Pain* **34**, 289–304.
- Rodríguez EE, Hernández-Lemus E, Itzá-Ortiz BA, Jiménez I & Rudomín P (2011). Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0026449.
- Roelstraete B & Rosseel Y (2011). **FIAR**: An R Package for Analyzing Functional Integration in the Brain. *J Stat Softw*; DOI: 10.18637/jss.v044.i13.
- Roza C, Mazo I, Rivera-Arconada I, Cisneros E, Alayón I & López-García JA (2016). Analysis of spontaneous activity of superficial dorsal horn neurons in vitro: neuropathy-induced changes. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* **468**, 2017–2030.
- Rudomin P & Hernández E (2008). Changes in synaptic effectiveness of myelinated joint afferents during capsaicin-induced inflammation of the footpad in the anesthetized cat. *Exp Brain Res* **187**, 71–84.
- Rudomin P & Schmidt RF (1999). Presynaptic inhibition in the vertebrate spinal cord revisited. *Exp brain Res* **129**, 1–37.
- Russ JB, Verina T, Comer JD, Comi AM & Kaltschmidt JA (2013). Corticospinal tract insult alters GABAergic circuitry in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2013.00150.
- Saadé NE, Al Amin HA, Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ & Atweh SF (2012). Brainstem injection of lidocaine releases the descending pain-inhibitory mechanisms in a rat model of mononeuropathy. *Exp Neurol* **237**, 180–190.

- Saadé NE, Massaad CA, Ochoa-Chaar CI, Jabbur SJ, Safieh-Garabedian B & Atweh SF (2002). Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Physiol* **545**, 241–253.
- Sandkühler J (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-3-9.
- Sandkühler J (2009). Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Rev* **89**, 707–758.
- Sandkühler J & Gebhart GF (1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* **305**, 77–87.
- Shimoji K, Sato Y, Denda S, Takada T, Fukuda S & Hokari T (1992). Slow positive dorsal cord potentials activated by heterosegmental stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **85**, 72–80.
- Shyu BC & Vogt BA (2009). Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior cingulate pathway. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-5-51.
- Sikes RW & Vogt BA (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* **68**, 1720–1732.
- Takkala P, Zhu Y & Prescott SA (2016). Combined Changes in Chloride Regulation and neuronal excitability enable primary afferent depolarization to elicit spiking without compromising its effects. *PLoS Comput Biol*; DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005215.
- Tandon S, Kambi N, Lazar L, Mohammed H & Jain N (2009). Large-scale expansion of the face representation in somatosensory areas of the lateral sulcus after spinal cord injuries in monkeys. *J Neurosci* **29**, 12009–12019.
- Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A & Arieli A (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science* **286**, 1943–1946.
- Vanegas H, Barbaro NM & Fields HL (1984). Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res* **321**, 135–141.
- Xiao WH & Bennett GJ (2008). C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is

suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. *Pain*; DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.018.

Almeida A, Cobos A, Tavares I & Lima D (2002). Brain afferents to the medullary dorsal reticular nucleus: A retrograde and anterograde tracing study in the rat. *Eur J Neurosci* **16**, 81–95.

Anon (n.d.). GitHub - bokeh/bokeh: Interactive Web Plotting for Python. Available at: <https://github.com/bokeh/bokeh> [Accessed July 10, 2018].

Barbour AJ & Parker RL (2014). Psd: Adaptive, sine multitaper power spectral density estimation for R. *Comput Geosci* **63**, 1–8.

Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G & Julius D (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*; DOI: 10.1016/j.cell.2009.09.028.

Basbaum AI & Fields HL (1984). Endogenous Pain Control Systems: Brainstem Spinal Pathways and Endorphin Circuitry. *Annu Rev Neurosci* **7**, 309–338.

Berkley KJ, Budell RJ, Blomqvist A & Bull M (1986). Output systems of the dorsal column nuclei in the cat. *Brain Res Rev* **11**, 199–225.

Bressler SL & Seth AK (2011). Wiener-Granger Causality: A well established methodology. *Neuroimage* **58**, 323–329.

Burke RE (2006). Sir Charles Sherrington’s The integrative action of the nervous system: a centenary appreciation. *Brain* **130**, 887–894.

Ten Cate J (1950). Spontaneous Electrical Activity Of The Spinal Cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **2**, 445–451.

Chávez D, Rodríguez E, Jiménez I & Rudomin P (2012). Changes in correlation between spontaneous activity of dorsal horn neurones lead to differential recruitment of inhibitory pathways in the cat spinal cord. *J Physiol* **590**, 1563–1584.

Chen LM, Mishra A, Yang P-F, Wang F & Gore JC (2015). Injury alters intrinsic functional connectivity within the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 5991–5996.

- Chen T, Koga K, Descalzi G, Qiu S, Wang J, Zhang L-S, Zhang Z-J, He X-B, Qin X, Xu F-Q, Hu J, Wei F, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014a). Postsynaptic Potentiation of Corticospinal Projecting Neurons in the Anterior Cingulate Cortex after Nerve Injury. *Mol Pain* **10**, 1744-8069-10–33.
- Chen T, Wang W, Dong Y-L, Zhang M-M, Wang J, Koga K, Liao Y-H, Li J-L, Budisantoso T, Shigemoto R, Itakura M, Huganir RL, Li Y-Q & Zhuo M (2014b). Postsynaptic insertion of AMPA receptor onto cortical pyramidal neurons in the anterior cingulate cortex after peripheral nerve injury. *Mol Brain* **7**, 76.
- Contreras-Hernández E, Chávez D, Hernández E, Velázquez E, Reyes P, Béjar J, Martín M, Cortés U, Glusman S & Rudomin P (2018). Supraspinal modulation of neuronal synchronization by nociceptive stimulation induces an enduring reorganization of dorsal horn neuronal connectivity. *J Physiol* **596**, 1747–1776.
- Contreras-Hernández E, Chávez D & Rudomin P (2015). Dynamic synchronization of ongoing neuronal activity across spinal segments regulates sensory information flow. *J Physiol* **593**, 2343–2363.
- Côté M, Murray LM & Knikou M (2018). Spinal Control of Locomotion: Individual Neurons, Their Circuits and Functions. *Front Physiol* **9**, 784.
- Dado RJ, Katter JT & Giesler GJ (1994). Spinothalamic and spinothalamic tract neurons in the cervical enlargement of rats. I. Locations of antidromically identified axons in the thalamus and hypothalamus. *J Neurophysiol* **71**, 959–980.
- Damos P (2016). Using multivariate cross correlations, Granger causality and graphical models to quantify spatiotemporal synchronization and causality between pest populations. *BMC Ecol* **16**, 1–17.
- Dimitriadis SI, Salis C, Tarnanas I & Linden DE (2017). Topological Filtering of Dynamic Functional Brain Networks Unfolds Informative Chronnectomics: A Novel Data-Driven Thresholding Scheme Based on Orthogonal Minimal Spanning Trees (OMSTs). *Front Neuroinform* **11**, 28.
- Ding M, Chen Y & Bressler SL (2006). 17 Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience. *Handb Time Ser Anal Recent Theor Dev Appl*; DOI:

10.1002/9783527609970.ch17.

- Freund P, Wheeler-Kingshott CA, Nagy Z, Gorgoraptis N, Weiskopf N, Friston K, Thompson AJ & Hutton C (2012). Axonal integrity predicts cortical reorganisation following cervical injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**, 629–637.
- Gasteiger EL & Ichikawa S (1963). The relation of the spinal electrogram of the cat to intrinsic and extrinsic factors. *Bol Inst Estud Med Biol Univ Nac Auton Mex* **21**, 223–234.
- Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B & Schwab ME (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. *Nat Neurosci* **13**, 97–104.
- Harrell FE (2017). CRAN - Package Hmisc. *Hmisc Harrell Misc*. Available at: <http://cran.r-project.org/package=Hmisc>.
- Hollins M (2010). Somesthetic Senses. *Annu Rev Psychol* **61**, 243–271.
- Jänig W (2008). What is the mechanism underlying treatment of pain by systemic application of lidocaine? *Pain* **137**, 5–6.
- Jing Y, Bai F, Chen H & Dong H (2017). Acute spinal cord injury diminishes silent synapses in the rat hippocampus. *Neuroreport* **28**, 1139–1143.
- Jure I, Pietranera L, De Nicola AF & Labombarda F (2017). Spinal Cord Injury Impairs Neurogenesis and Induces Glial Reactivity in the Hippocampus. *Neurochem Res* **42**, 2178–2190.
- Kalaska JF (1994). Central neural mechanisms of touch and proprioception. *Can J Physiol Pharmacol* **72**, 542–545.
- King T, Vera-Portocarrero L, Gutierrez T, Vanderah TW, Dussor G, Lai J, Fields HL & Porreca F (2009). Unmasking the tonic-aversive state in neuropathic pain. *Nat Neurosci* **12**, 1364–1366.
- Lau BK & Vaughan CW (2014). Descending modulation of pain: The GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol* **29**, 159–164.
- Leighton AH & Lohmann C (2016). The Wiring of Developing Sensory Circuits—From Patterned Spontaneous Activity to Synaptic Plasticity Mechanisms. *Front Neural Circuits*; DOI:

10.3389/fncir.2016.00071.

- Lidierth M & Wall PD (1996). Synchronous inherent oscillations of potentials within the rat lumbar spinal cord. *Neurosci Lett* **220**, 25–28.
- Lisman JE & Jensen O (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron*; DOI: 10.1016/j.neuron.2013.03.007.
- Lundell H, Christensen MS, Barthélemy D, Willerslev-Olsen M, Biering-Sørensen F & Nielsen JB (2011). Cerebral activation is correlated to regional atrophy of the spinal cord and functional motor disability in spinal cord injured individuals. *Neuroimage* **54**, 1254–1261.
- Manjarrez E, Jiménez I & Rudomin P (2003). Intersegmentaria synchronization of spontaneous activity of dorsal horn neurons in the cat spinal cord. *Exp Brain Res* **148**, 401–413.
- Manjarrez E, Rojas-Piloni JG, Jiménez I & Rudomin P (2000). Modulation of synaptic transmission from segmental afferents by spontaneous activity of dorsal horn spinal neurones in the cat. *J Physiol* **529**, 445–460.
- Mansikka H & Pertovaara A (1997). Supraspinal influence on hindlimb withdrawal thresholds and mustard oil-induced secondary allodynia in rats. *Brain Res Bull* **42**, 359–365.
- Mark VH & Gasteiger EL (1953). Observations on the role of afferent and descending impulses on the spontaneous potentials of the spinal cord. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **5**, 251–258.
- Nardone R, Höller Y, Brigo F, Seidl M, Christova M, Bergmann J, Golaszewski S & Trinka E (2013). Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res* **1504**, 58–73.
- Nozadze I, Tsiklauri N, Gurtskaia G & Tsagareli MG (2016). Role of thermo TRPA1 and TRPV1 channels in heat, cold, and mechanical nociception of rats. *Behav Pharmacol* **27**, 29–36.
- Pinto M, Lima D & Tavares I (2007). Neuronal activation at the spinal cord and medullary pain control centers after joint stimulation: A c-fos study in acute and chronic articular inflammation. *Neuroscience* **147**, 1076–1089.
- Quevedo J, Eguibar JR, Jiménez I & Rudomin P (1995). Raphe magnus and reticulospinal actions on primary afferent depolarization of group I muscle afferents in the cat. *J Physiol* **482**, 623–640.

- Rodríguez EE, Hernández-Lemus E, Itzá-Ortiz BA, Jiménez I & Rudomín P (2011). Multichannel detrended fluctuation analysis reveals synchronized patterns of spontaneous spinal activity in anesthetized cats. *PLoS One*; DOI: 10.1371/journal.pone.0026449.
- Roelstraete B & Rosseel Y (2011). **FIAR**: An R Package for Analyzing Functional Integration in the Brain. *J Stat Softw*; DOI: 10.18637/jss.v044.i13.
- Roza C, Mazo I, Rivera-Arconada I, Cisneros E, Alayón I & López-García JA (2016). Analysis of spontaneous activity of superficial dorsal horn neurons in vitro: neuropathy-induced changes. *Pflügers Arch - Eur J Physiol* **468**, 2017–2030.
- Rudomin P & Hernández E (2008). Changes in synaptic effectiveness of myelinated joint afferents during capsaicin-induced inflammation of the footpad in the anesthetized cat. *Exp Brain Res* **187**, 71–84.
- Russ JB, Verina T, Comer JD, Comi AM & Kaltschmidt JA (2013). Corticospinal tract insult alters GABAergic circuitry in the mammalian spinal cord. *Front Neural Circuits*; DOI: 10.3389/fncir.2013.00150.
- Saadé NE, Al Amin HA, Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ & Atweh SF (2012). Brainstem injection of lidocaine releases the descending pain-inhibitory mechanisms in a rat model of mononeuropathy. *Exp Neurol* **237**, 180–190.
- Saadé NE, Massaad CA, Ochoa-Chaar CI, Jabbur SJ, Safieh-Garabedian B & Atweh SF (2002). Upregulation of proinflammatory cytokines and nerve growth factor by intraplantar injection of capsaicin in rats. *J Physiol* **545**, 241–253.
- Sandkuhler J (2009). Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. *Physiol Rev* **89**, 707–758.
- Sandkühler J (2007). Understanding LTP in pain pathways. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-3-9.
- Sandkühler J & Gebhart GF (1984). Relative contributions of the nucleus raphe magnus and adjacent medullary reticular formation to the inhibition by stimulation in the periaqueductal gray of a spinal nociceptive reflex in the pentobarbital-anesthetized rat. *Brain Res* **305**, 77–87.
- Shyu BC & Vogt BA (2009). Short-term synaptic plasticity in the nociceptive thalamic-anterior

cingulate pathway. *Mol Pain*; DOI: 10.1186/1744-8069-5-51.

Sikes RW & Vogt BA (1992). Nociceptive neurons in area 24 of rabbit cingulate cortex. *J Neurophysiol* **68**, 1720–1732.

Takkala P, Zhu Y & Prescott SA (2016). Combined Changes in Chloride Regulation and neuronal excitability enable primary afferent depolarization to elicit spiking without compromising its effects. *PLoS Comput Biol*; DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005215.

Tandon S, Kambi N, Lazar L, Mohammed H & Jain N (2009). Large-scale expansion of the face representation in somatosensory areas of the lateral sulcus after spinal cord injuries in monkeys. *J Neurosci* **29**, 12009–12019.

Tsodyks M, Kenet T, Grinvald A & Arieli A (1999). Linking spontaneous activity of single cortical neurons and the underlying functional architecture. *Science* **286**, 1943–1946.

Vanegas H, Barbaro NM & Fields HL (1984). Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res* **321**, 135–141.

Xiao WH & Bennett GJ (2008). C-fiber spontaneous discharge evoked by chronic inflammation is suppressed by a long-term infusion of lidocaine yielding nanogram per milliliter plasma levels. *Pain*; DOI: 10.1016/j.pain.2008.02.018.