

## Proyecciones de la lámina V de la corteza cerebral al núcleo dorsomedial del tálamo y núcleos vecinos\*

J. L. Velayos\*\* y E. Mengual

Departamento de Morfología  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Madrid  
28029 Madrid (España)

(Recibido el 7 de enero de 1992)

J. L. VELAYOS and E. MENGUAL. *Projections from Lamina V of the Cerebral Cortex to the Mediodorsal Thalamic Nucleus and Adjacent Nuclei*. Rev. esp. Fisiol., 48 (3), 147-156, 1992.

The laminar projections from the cerebral cortex to the mediodorsal thalamic nucleus and adjacent thalamic nuclei were studied by means of the horseradish peroxidase (HRP) retrograde axonal transport method. A possible correlation was found between the connectivity arising from layer V of the cerebral cortex, and the rich-acetylcholinesterase (AChE) regions within the subcortical structures under study. This suggests the possibility that layer V of the cerebral cortex in Alzheimer's disease is initially affected and subsequently those rich-AChE subcortical regions with which it is connected.

**Key words:** Lamina V of the cerebral cortex, AChE positive subcortical zones, HRP.

Hoy día, la enfermedad de Alzheimer (EA) constituye uno de los temas sanitarios de mayor actualidad, por su cada vez mayor incidencia en la población y porque no se conoce aún su etiología y una terapéutica adecuada. Las lesiones típicas de la EA se localizan, entre otras estructuras del sistema nervioso central, en el hipocampo, neocórtex y núcleo de Meynert. En estos enfermos se observa una intensa depleción

de acetilcolinesterasa (AChE) en todo el sistema nervioso central.

El núcleo dorsomedial del tálamo, relacionado hodológicamente con la sustancia innominada, en cuyos límites se sitúa el núcleo de Meynert (12, 13, 16, 19, 30), es un centro de convergencia de una gran variedad de impulsos (28, 29), que constituyen el sustrato para su participación en complejos procesos de integración, incluidos los de memoria (7, 17, 18, 26). Precisamente, el núcleo dorsomedial es considerado como el principal eslabón talámico de las conexiones de la corteza prefrontal (24).

\* Al maestro, Prof. Reinoso-Suárez, con el mayor afecto, admiración y agradecimiento.

\*\* A quien debe dirigirse toda la correspondencia. (Tel.: 91-397 53 39; Fax: 91-315 00 75)

En el presente trabajo nos proponemos estudiar las proyecciones de la corteza cerebral hacia el núcleo dorsomedial del tálamo y núcleos vecinos, con la finalidad de comprobar si existe correspondencia entre determinadas láminas corticales y las zonas AChE positivas de esas estructuras subcorticales.

### Material y Métodos

Utilizando el gato como animal de experimentación, se estudió la citoarquitectura, histoquímica y mieloarquitectura del núcleo dorsomedial del tálamo y núcleos vecinos, en 12 gatos de 2,5 kg de peso, aproximadamente. Los animales, previamente anestesiados con nembutal (33 mg/kg/i.p.), se perfundieron, y sus cerebros se cortaron en un microtomo de congelación, según los planos coronal (cinco gatos), sagital (cuatro gatos) y horizontal (tres gatos). Los cortes se procesaron, para el estudio de la citoarquitectura, según la técnica de Nissl (tinción con violeta de cresilo), y para la mieloarquitectura, con tinción de mielina según la técnica de GALLYAS (8) (modificada por SÁNCHEZ-LOZANO y CAVADA, comunicación personal).

También se procesaron los animales mencionados para dos técnicas histoquímicas: la acetilcolinesterasa (AChE), según la técnica de GENESER-JENSEN y BLACKSTAD (9), que muestra la distribución de esta enzima en el tejido, y la citocromooxidasa (CO), siguiendo el protocolo de WONG y RILEY (31), que marca las zonas ricas en esta enzima del metabolismo mitocondrial y, por tanto, da idea de las regiones de mayor actividad mitocondrial en el tejido.

Para el estudio de la conectividad, se realizaron inyecciones estereotáxicas de peroxidasa de rabanilla (HRP) en 93 gatos (2,5 kg de peso medio) bajo anestesia profunda (nembutal, 33 mg/kg/i.p.). La mayor parte de las inyecciones fueron de 10

a 40 nl y, en algunos casos, se hicieron inyecciones masivas de 100 nl. La mayoría recibieron inyecciones de HRP libre en solución acuosa al 20-50 % y, el resto, de HRP conjugada con aglutinina de germen de trigo (HRP-WGA). La mayoría de las inyecciones se realizaron con micropipeta de vidrio unida a un sistema de gas a presión. En la mayor parte de los animales las inyecciones fueron verticales, y en algunos oblicuas. En 88 de los animales se inyectó HRP en el tálamo, y en los 5 restantes (control) en el complejo habenular, estructura también cercana al núcleo dorsomedial (fig. 1).

Después de 40-48 h de supervivencia, se anestesió a los animales con nembutal y se perfundieron con una mezcla aldehídica. La mayor parte de ellos fueron procesados con tetrametilbenzidina (TMB) como cromógeno (22) y algunos con la diamino-benzidina (DAB) (11).

Para la realización de las intervenciones y para el corte y el estudio del material, se tomaron como referencia los atlas estereotáxicos del cerebro de gato de REINOSO-SUÁREZ (25) y de AVENDAÑO y REINOSO-SUÁREZ (1).

### Resultados

*Estudio histoquímico, cito y mieloarquitectónico.* — Los núcleos centromediano y parafascicular son los núcleos talámicos que presentan una mayor actividad AChE. Más rostralmente, por lo que respecta al núcleo dorsomedial y zonas vecinas, el estudio de los parches de mayor actividad AChE revela la existencia de dos sistemas: uno medial, que abarca núcleos talámicos de la línea media y zonas ventrales y mediales del núcleo dorsomedial, y otro sistema ventrolateral, que comprende los núcleos intralaminares y las zonas vecinas del propio núcleo dorsomedial talámico (fig. 2). En los niveles más rostrales, ambos sistemas tienden a confluir en una mancha ovalada, central y única en el interior del núcleo dorsomedial.

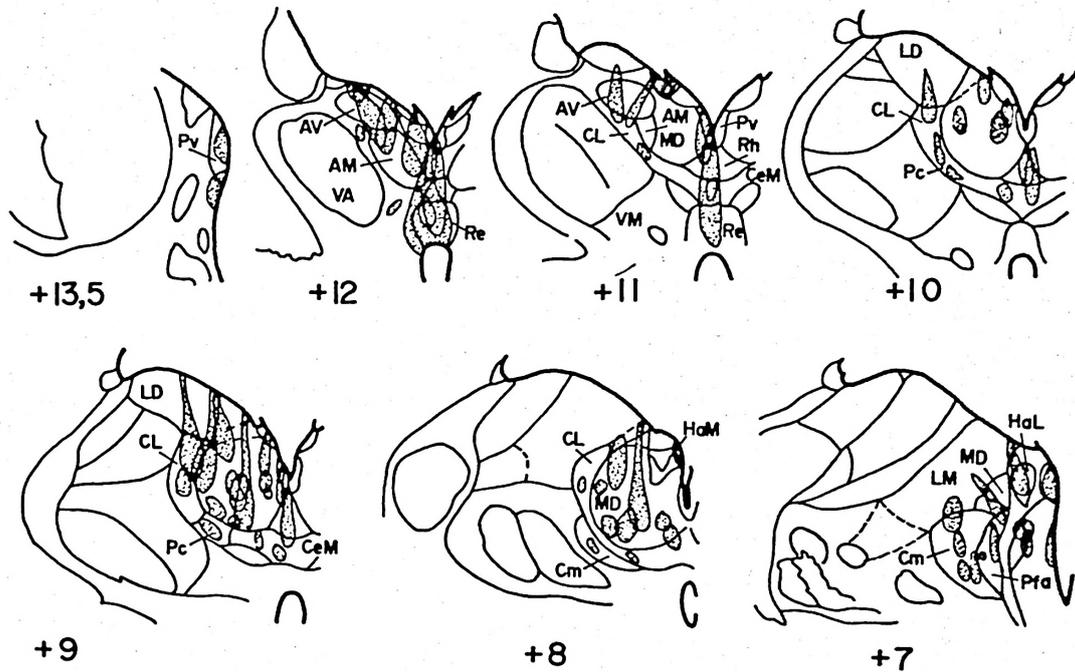


Fig. 1. Cortes frontales del tálamo mostrando las zonas de inyección de HRP a nivel talámico y en habénula.

Abreviaturas: AA, Área auditiva primaria; AM, N. anteromedialis thalami; AII, Área auditiva secundaria; AV, N. anteroventralis thalami; CeM, N. centralis medialis; Cg, Área cingularis; CL, N. centralis lateralis; Cm, N. centromedianus; HaL, N. habenulae lateralis; HaM, N. habenulae medialis; II, Área infralímbica; LA, Área límbica anterior; LD, N. lateralis dorsalis; LM, N. lateralis medialis; MD, N. medialis dorsalis thalami; MD-M, Banda medial del N. medialis dorsalis thalami; MD-I, Banda intermedia del N. medialis dorsalis thalami; MD-L, Banda lateral del N. medialis dorsalis thalami; Pc, N. paracentralis; Pfa, N. parafascicularis; PfdI, Sector dorsolateral de la corteza prefrontal; Pfdm, Sector dorsomedial de la corteza prefrontal; Pfv, Sector ventral de la corteza prefrontal; PL, Área praelímbica; Pv, N. paraventricularis thalami; Re, N. reuniens thalami; Rh, N. rhomboidalis; SA, Área sylviana anterior; SCru, Sulcus cruciatus.

La organización citológica del núcleo dorsomedial y zonas vecinas se imbrica con la histoquímica y fibrilar, y con una organización topográfica diversa de la admitida hasta el momento. Es interesante comprobar que el estudio de la CO muestra prácticamente en negativo los hallazgos que proporciona la mieloarquitectura.

Dentro del complejo nuclear talámico anterior, es el núcleo anterior dorsal el

más intensamente AChE positivo. El núcleo romboidal, así como el núcleo paraventricular, dentro de los núcleos de la línea media talámicos, presentan un apreciable contenido en AChE. La habénula es igualmente una estructura diencefálica que se marca sustancialmente.

*Estudio de la conectividad.* — Se observa que las neuronas HRP positivas se si-

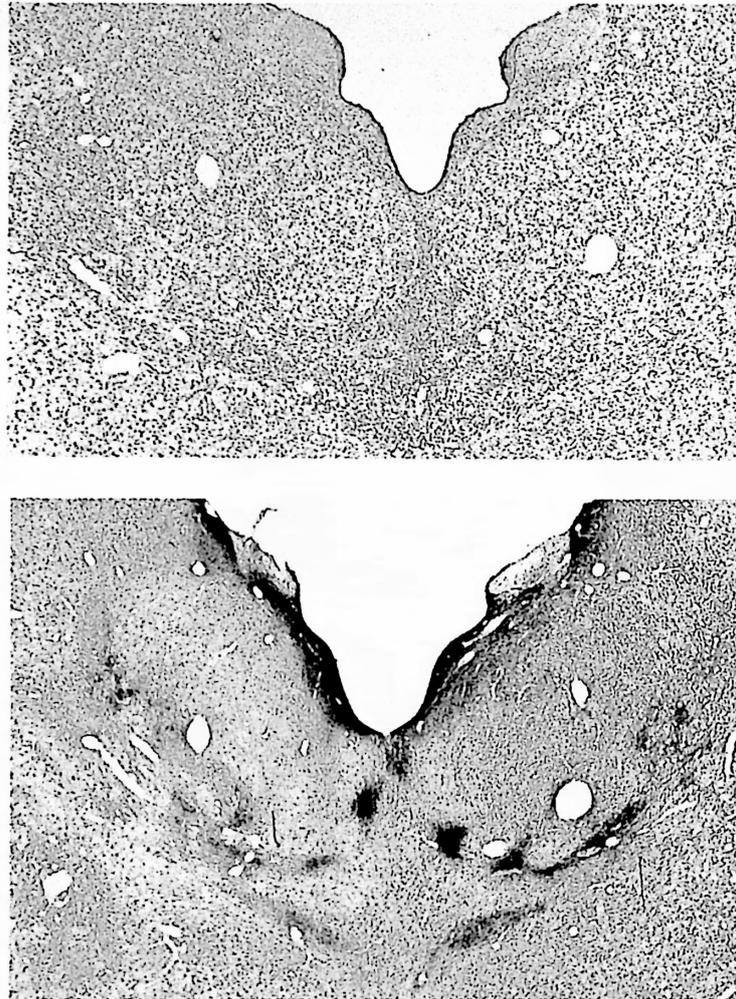


Fig. 2. Citoarquitectura y actividad AChE de dos cortes frontales sucesivos en un mismo animal, aproximadamente a nivel del plano + 9.5 del atlas estereotáxico de REINOSO-SUÁREZ (25).

tuaron en todos los casos en las láminas V y VI de la corteza cerebral.

El núcleo dorsomedial es el núcleo talámico de mayores dimensiones de los estudiados en este trabajo, por lo cual su inyección de HRP da lugar a la mayoría de células marcadas en la corteza cerebral (figs. 3 y 4). Considerando la existencia de tres bandas en el núcleo dorsomedial del tálamo (20, 28), el mayor número de neu-

ronas marcadas se encuentra después de inyecciones en su banda lateral, en cuyo caso el 60 % de las células marcadas se sitúan en la lámina V de la corteza; en cambio, en el caso de inyecciones de HRP en las bandas medial e intermedia la proporción del marcaje en la lámina V fue aproximadamente del 30 %, estando situadas la mayoría de las células marcadas en la lámina VI. En conjunto, el menor número

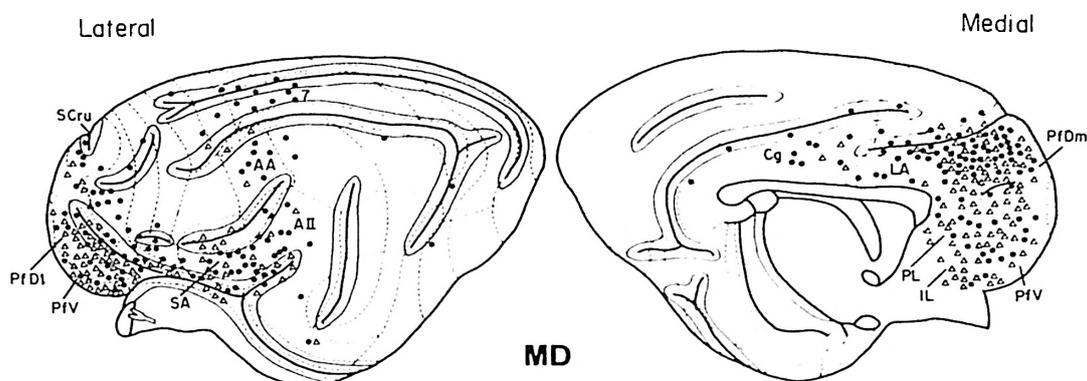


Fig. 3. Distribución global de células marcadas en las láminas V (círculos negros) y VI (triángulos) en las caras lateral y medial del hemisferio ipsilateral, después de inyecciones de HRP en las tres bandas del núcleo dorsomedial del tálamo. (Abreviaturas, en fig. 1.)

de neuronas marcadas fueron observadas tras inyecciones de HRP en la banda medial del núcleo dorsomedial.

En cuanto a su situación areal, las neuronas marcadas se localizan sobre todo en zonas rostrales de corteza cerebral, con un predominio ipsilateral.

**Núcleos intralaminares.** — En los rostrales la mayor parte (60 %) de las neuronas marcadas se sitúan en la lámina VI de la corteza cerebral, mientras que en los caudales (complejo centromediano-parafascicular) las proyecciones llegan sobre todo de la lámina V de la corteza (90 %) (figura 4).

La situación y la cuantía de las neuronas marcadas es en cierto modo similar a la de las bandas medial, intermedia y lateral del núcleo dorsomedial en lo que se refiere a los núcleos central medial, paracentral y central lateral, respectivamente. En cuanto a las inyecciones de HRP en el complejo centromediano-parafascicular, las neuronas marcadas, aunque no exclusivamente, se sitúan sobre todo en la zona del surco cruciforme.

**Núcleos de la línea media.** — De modo similar a lo que ocurre con la banda medial

del núcleo dorsomedial y al núcleo central medial, las células marcadas son escasas y con una localización areal similar. Se sitúan tanto en la lámina V como en la VI y, por lo que se refiere al núcleo romboidal, el marcaje es más abundante en la lámina V que en la VI (fig. 4).

**Núcleos anteriores del tálamo.** — Las células marcadas se ubican sobre todo en la corteza de la cara medial del hemisferio. En todos los casos se observan neuronas marcadas en las láminas V y VI. Hay que destacar que el núcleo anterior dorsal recibe conexiones de la lámina V de la corteza cerebral.

**Habénula.** — Después de las inyecciones de HRP en el complejo habenular, las neuronas marcadas se sitúan casi de modo exclusivo en la lámina V de la corteza cerebral.

## Discusión

La técnica de la AChE es la que más datos histoquímicos originales aportó en relación a las estructuras subcorticales estudiadas.

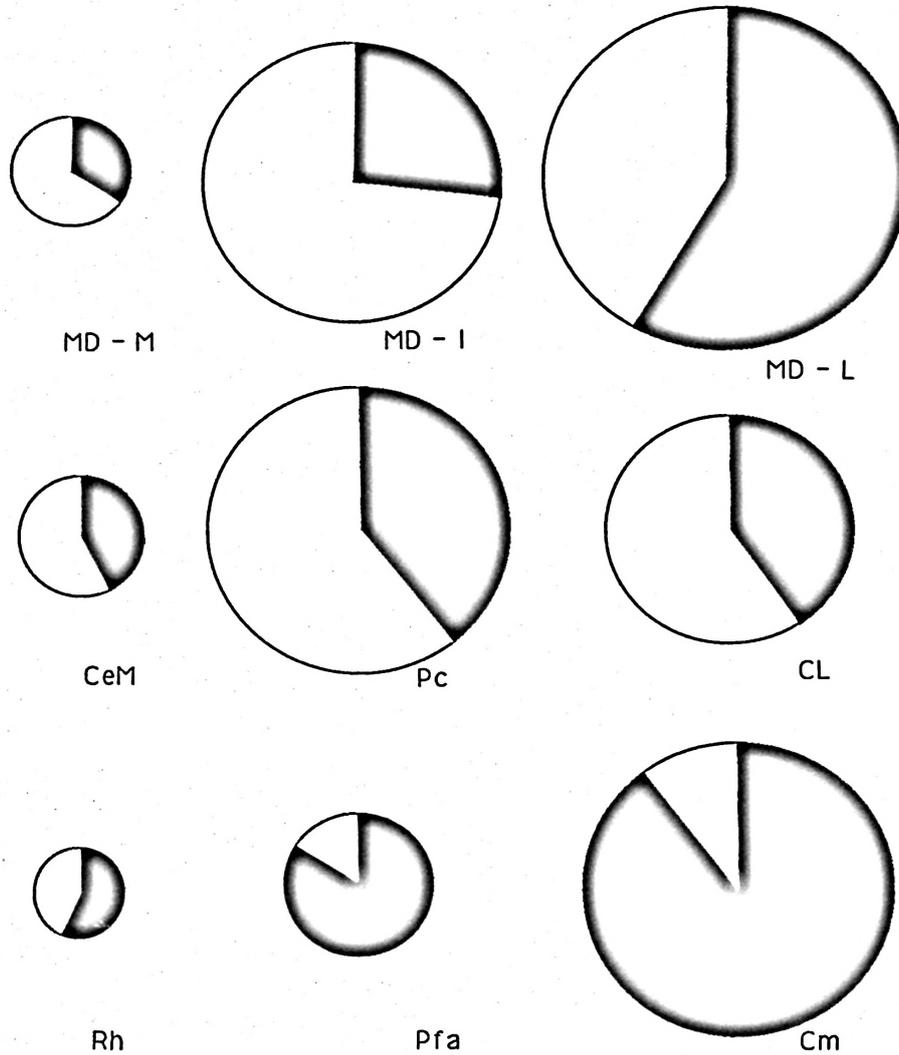


Fig. 4. Resumen de las proyecciones desde las láminas V (negro) y VI (blanco) de corteza cerebral hacia las tres bandas del núcleo dorsomedial, núcleos intralaminares anteriores, núcleo romboidal y núcleos intralaminares posteriores.

El tamaño de los círculos es proporcional al número de células marcadas. Abreviaturas: en fig. 1.

Una serie de núcleos talámicos presentan una tinción AChE homogénea, entre los que se encuentran los núcleos anterior dorsal, paraventricular y complejo centro-mediano-parafascicular, y además la hipófisis. Presentan una actividad AChE

heterogénea el núcleo dorsomedial, los núcleos intralaminares rostrales y el núcleo romboidal, con una matriz pobre en AChE, y dentro de ella, regiones ricas en AChE, que no respetan los límites citoarquitectónicos (fig. 2). Es una organización

descrita también, a nivel del núcleo dorsomedial, en primates y en humanos (3), que no había sido descrita aún en gato.

El núcleo dorsomedial del tálamo, que es el mayor de los núcleos talámicos estudiados en este trabajo, con zonas morfológicas concretas ricas en AChE (21), es en consecuencia el que más proyecciones recibe de la corteza cerebral, sobre todo de la corteza prefrontal, cuyo significado funcional en los procesos de memoria es bien conocido. El número de neuronas de la lámina V de la corteza cerebral que conectan con la banda lateral del núcleo es proporcionalmente mayor que para la banda intermedia y, en este último caso, menor que para la banda medial; todo ello guarda relación con la positividad AChE de las tres bandas: la menos positiva es la banda intermedia del núcleo dorsomedial. En conjunto, el número de proyecciones que recibe el núcleo dorsomedial del tálamo desde la lámina VI de corteza cerebral es mayor que desde la lámina V (4, 5).

Respecto al resto de estructuras estudiadas, es la lámina V de la corteza la que se marca más intensamente de forma retrógrada después de las inyecciones de HRP en zonas que parecen presentar mayor actividad AChE (fig. 4). Tal es el caso especialmente del complejo centromediano-parafascicular. Hay igualmente predominio de marcaje retrógrado en la lámina V después de inyecciones de HRP en el núcleo romboidal y en la habénula. En los demás casos, en que las zonas AChE positivas y negativas se solapan, se marcan tanto la lámina V como la VI.

Todo ello hace pensar que en el proceso fisiopatológico de la EA se afectarían las células piramidales de la lámina V de la corteza cerebral y de forma concatenada las dianas AChE positivas de estas neuronas corticales. En conjunto, las dianas AChE positivas de la lámina V de la corteza cerebral serían numerosas: el complejo centromediano-parafascicular, la habénula lateral y la banda lateral del núcleo

dorsomedial talámico, todos ellos relacionados con los ganglios basales y cuyas neuronas corticales se sitúan preferentemente en las cortezas motora y somatosensorial (10, 27, 29). El núcleo anterior dorsal del tálamo, que es altamente AChE positivo y que es el núcleo talámico más importantemente afectado en la EA (2), con distintas proyecciones desde el complejo mamilar que el resto de núcleos del complejo talámico anterior (6), sería también diana de las células de la lámina V de la corteza de la cara medial del hemisferio. También los núcleos intralaminares rostrales, con zonas AChE positivas y negativas, reciben importantes proyecciones de la lámina V de la corteza cerebral (19).

Parece, pues, verosímil pensar que la lámina V de la corteza cerebral tenga una relación importante con las zonas AChE positivas de las estructuras subcorticales estudiadas; son zonas que, por otra parte, no respetan estrictamente los límites citoarquitectónicos considerados clásicamente (21). Serían necesarios más experimentos para estudiar de modo preciso la organización laminar global de las proyecciones corticales hacia la totalidad de las zonas subcorticales AChE positivas. En principio, se ha observado que al inyectar HRP en los núcleos ventrales del tálamo, que considerados globalmente presentan más zonas AChE negativas que positivas, las neuronas corticales que se marcan se sitúan más abundantemente en la lámina VI (14, 15).

Dentro de los circuitos que MISHKIN y APPENZELLER (23) proponen en la explicación de los mecanismos de la memoria, posiblemente habría que incluir la lámina V de la corteza cerebral, por lo menos en lo que se refiere al núcleo dorsomedial del tálamo y núcleos vecinos.

#### *Agradecimientos*

Este trabajo fue realizado con las Ayudas CAICYT (PR83-2568, PR84-0512, PB87-0130 y PB90-0220) y de Cajamadrid, 1990 y 1991.

### Resumen

Se estudia en gato la proyección laminar de la corteza cerebral hacia el núcleo dorsomedial del tálamo y núcleos vecinos, por el método del transporte axonal retrógrado de la peroxidasa de rabanilla (HRP). Los resultados apuntan hacia una relación de conectividad entre la lámina V de la corteza cerebral y las zonas acetilcolinesterasa (AChE) positivas de las estructuras subcorticales estudiadas, de modo que cuanto mayor es la positividad frente a la AChE, mayor es el número de células de la lámina V que se marcan. Se discute la posibilidad de que en la enfermedad de Alzheimer se afecte la lámina V de la corteza cerebral y consiguientemente las zonas AChE positivas subcorticales a las que dicha lámina cortical proyecta.

Palabras clave: Lámina V de la corteza cerebral, Estructuras subcorticales AChE positivas, HRP.

### Bibliografía

1. Avendaño, C. y Reinoso-Suárez, F.: Atlas estereotáxico de la amígdala, el hipocampo y la región preóptica del gato. Servicio de Publicaciones de la Universidad Autónoma de Madrid, 1975.
2. Braak, H. and Braak, E.: *Acta Neuropathol.*, 81, 261-268, 1991.
3. Brandel, J. P., Hirsch, E. C., Hersh, L. B. y Javoy-Agid, F.: *Brain Res.*, 515, 117-125, 1990.
4. Casas-Puig, R.: Conexiones aferentes corticales a diversos núcleos del tálamo y a la habénula del gato; estudio del origen cortical por áreas y por láminas mediante el transporte axonal retrógrado de la peroxidasa. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, 1987.
5. Casas-Puig, R. y Giménez-Amaya, J. M.: *Med. Militar*, 43, 385-394, 1987.
6. Cruz, J. y Velayos, J. L.: *Neurosci. Lett. Sup.* 22, S 507, 1985.
7. Gaffan, D. y Watkins, S.: *European J. Neurosci.*, 3, 615-620, 1991.
8. Gallyas, F.: *Neurol. Res.*, 1, 203-209, 1979.
9. Geneser-Jensen, F. A. y Blackstad, T. W.: *Z. Zellforsch. Mikroskop. Anat.*, 106, 192-202, 1971.
10. Gómez-Ullate, J.: Conexiones aferentes del complejo centromediano-parafascicular en el gato, estudiadas por el método del transporte axonal retrógrado de peroxidasa. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, 1984.
11. Graham, R. C. y Karnovsky, M. J.: *J. Histochem. Cytochem.*, 14, 291-302, 1966.
12. Grove, E. A.: *J. Comp. Neurol.*, 277, 315-346, 1988.
13. Grove, E. A.: *J. Comp. Neurol.*, 277, 347-364, 1988.
14. Horna, J.: Conexiones aferentes corticales de los núcleos ventrales del tálamo del gato por el método del transporte axonal retrógrado de la peroxidasa. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, 1991.
15. Horna, J. y Velayos, J. L.: *III Congreso Nac. Soc. Esp. Neurociencia*, 1989. Libro de resúmenes, pp. 1218.
16. Hreib, K. K., Rosene, D. L. y Moss, M. B.: *J. Comp. Neurol.*, 277, 365-390, 1988.
17. Mahut, H., L. Rehbein y M. Moss: *Neurosci. Abst.*, 9, 28, 1983.
18. Markowitsch, H. J.: *Neurosci. Biobehaviorl. Rev.*, 6, 351-380, 1982.
19. Martínez-Bermejo, M. A.: Proyecciones aferentes a los núcleos intralaminares del tálamo. Un estudio en el gato con el método del transporte axonal retrógrado de la HRP. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, 1983.
20. Martínez-Moreno, E. y Reinoso-Suárez, F.: *Anat. Rec.*, 187, 646, 1977.
21. Mengual, E. y Velayos, J. L.: *14th Annual Meeting of the European Neuroscience Association (ENA)*, Cambridge, 1991. *European J. Neurosci.*, Supp. 4, pp. 145, 1991.
22. Mesulam, M. M.: *J. Histochem. Cytochem.*, 26, 106-117, 1978.
23. Mishkin, M. y Appenzeller, T.: *Scientific Amer.*, 256, 62-71, 1987.
24. Nauta, W. J. H.: *Acta Neurobiol. Exp.*, 32, 93-105, 1972.
25. Reinoso-Suárez, F.: Topographischer Hirnatlas der Katze für experimental-physiologische Untersuchungen. E. Merck A. G. Darmstadt, 1961.
26. Schott, B., Manguière, F., Laurent, B., Serclerat, O. y Fischer, C.: *Rev. Neurol. (Paris)*, 136, 117-132, 1980.

27. Varela-Simó, G.: Conexiones aferentes de los núcleos mediales del tálamo y de la habénula del gato, estudiadas por el método del transporte axonal retrógrado de la peroxidasa. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, 1985.
28. Velayos, J. L. y Reinoso-Suárez, F.: *J. Comp. Neurol.*, 206, 17-27, 1982.
29. Velayos, J. L. y Reinoso-Suárez, F.: *J. Comp. Neurol.*, 242, 161-181, 1985.
30. Velayos, J. L. y Reinoso-Suárez, F.: En «The Diencephalon and Sleep» (Mancia, M. y G. Marini, eds.), Raven Press, Nueva York, 1990, pp. 249-261.
31. Wong-Riley, M. T. T.: *Brain Res.*, 171, 11-28, 1979.

