

Mecanismos de Acción de la Neuromodulación

Jordi Montero

Servei de Neurologia i Neurofisiologia

Hospital Universitari de Bellvitge

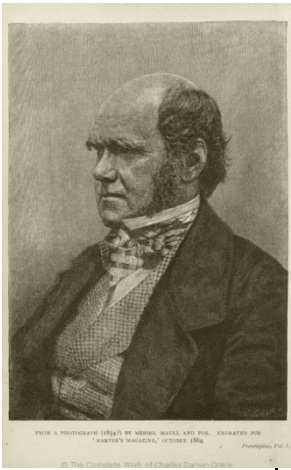
Tratamiento de las Disfunciones del Suelo Pélvico en Ginecología

Barcelona 14 de Diciembre de 2011

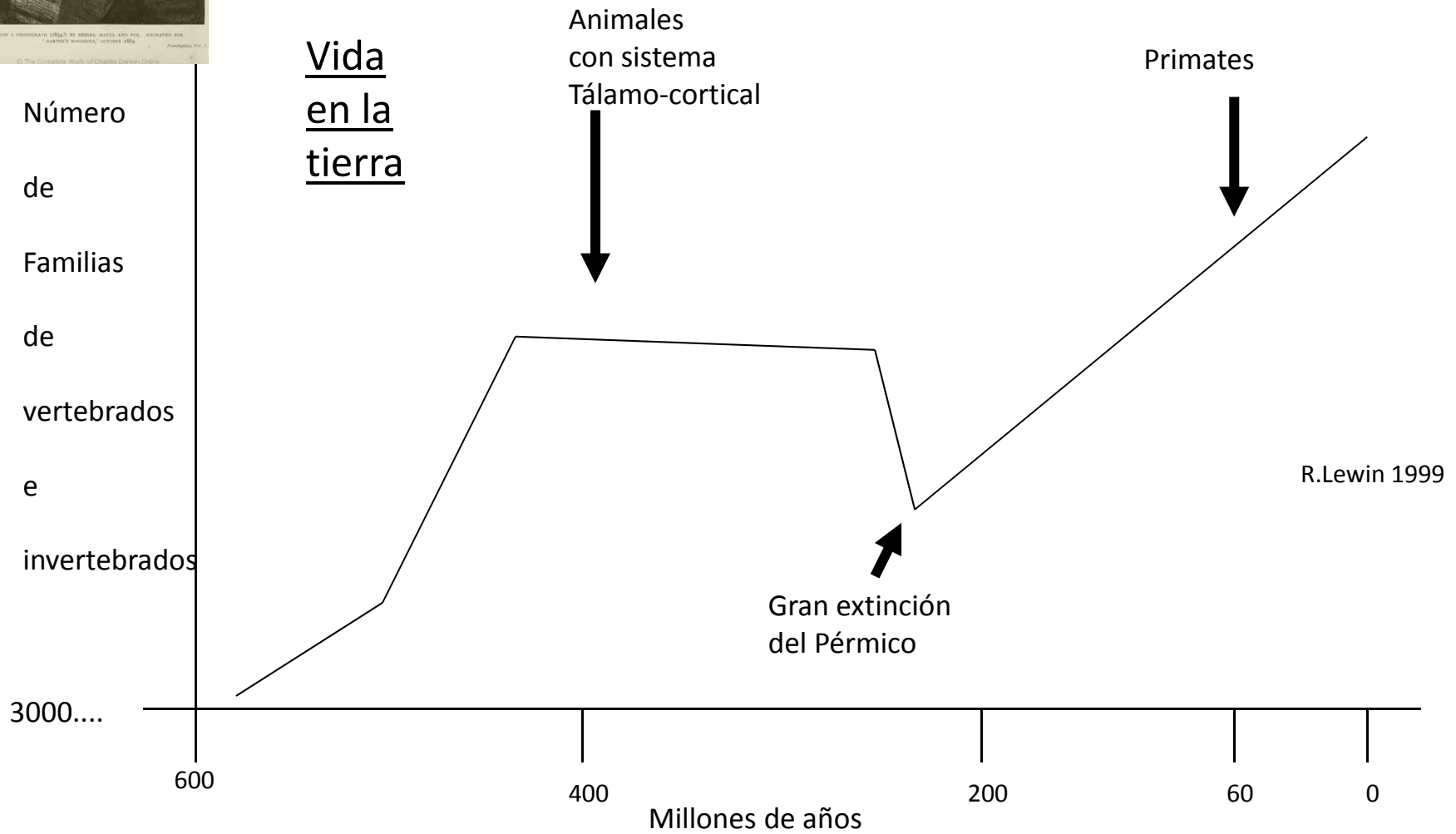
Concepto 1

LA EVOLUCIÓN. DARWIN.

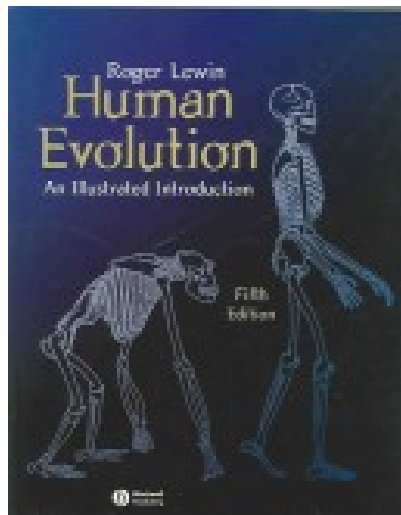
No es una teoría



Nada tiene sentido en Biología si no es a la luz de la evolución
Nada tiene sentido en Medicina si no es a la luz de la Biología



**ARBOL DE FAMILIA
DE LOS
PRIMATES**



Társidos

Mono araña

Gibón

Orangután

Hombre

Gorila

Monos del
Nuevo Mundo

Chimpancé

Prosimios

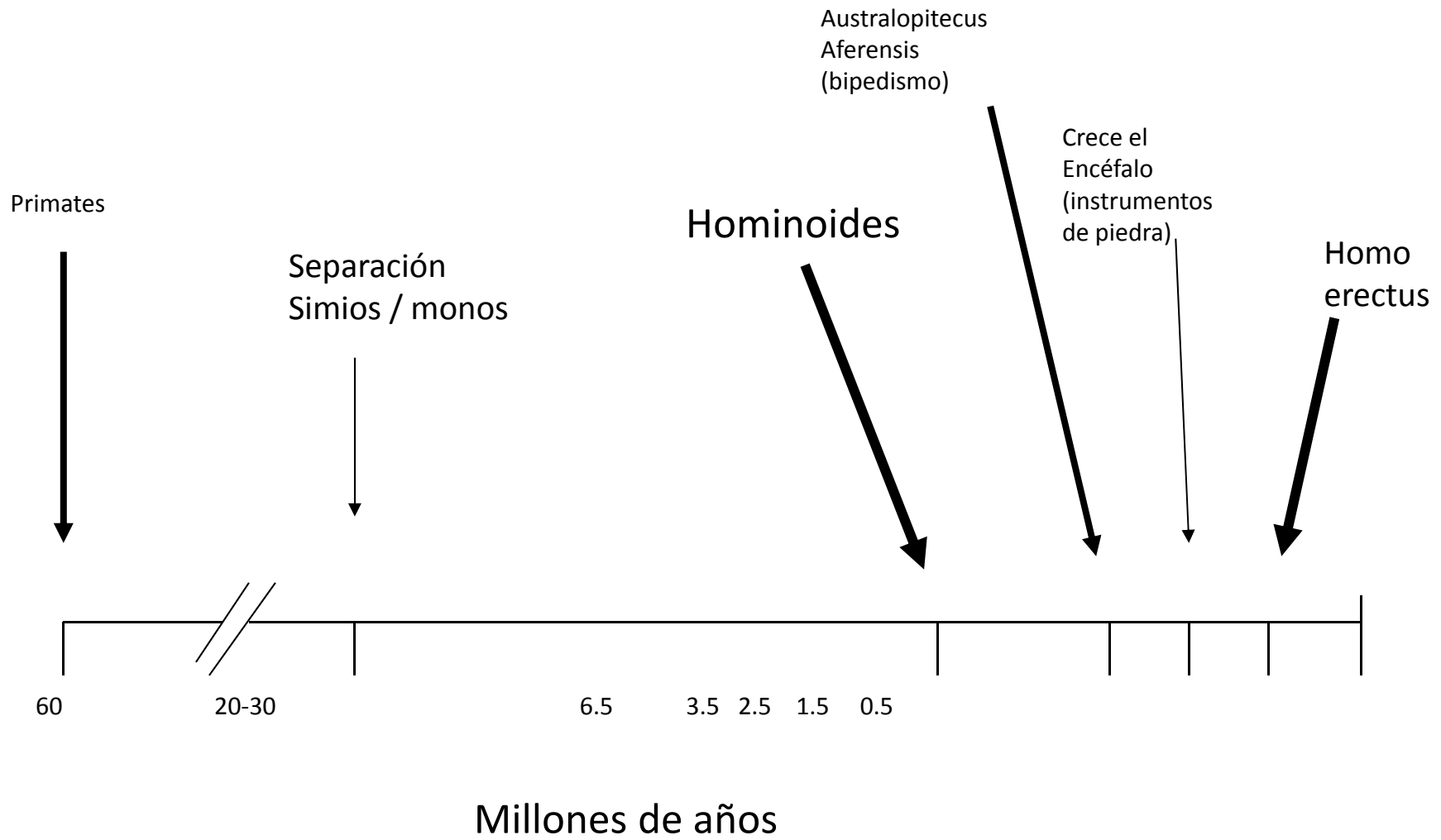
Hominoides

Monos del viejo
Mundo

Han existido unas 6000 especies de Primates.
En la actualidad viven 183 (3% del total).

Han existido unas 84 especies de homínoides





Concepto 1 (Evolución)

Para saber más

Roger Lewin Evolución Humana Salvat Ciencia 1994

Richard Dawkins El Gen Egoísta Salvat Ciencia 2000

Javier Sampedro Deconstruyendo a Darwin Drakontos 2009

Concepto 2

REDES NEURONALES.

Memoria. Long Term Potentiation

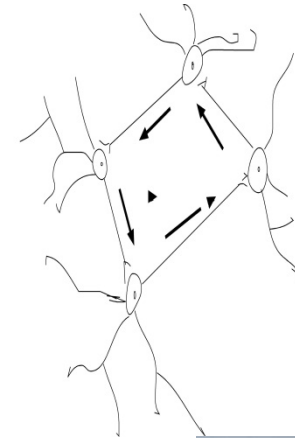
Long Term Potentiation

Long- lasting but not necessarily irreversible

increase in synaptic strength

Early phase: last for up to three hours. Not de-novo protein synthesis

Late phase: Protein synthesis. Three hours up to the life span of an animal.



synaptic strength = magnitude of the postsynaptic response

Can increase if:

- 1- Release of neurotransmitter is enhanced
- 2- Postsynaptic effects of the neurotransmitters become stronger

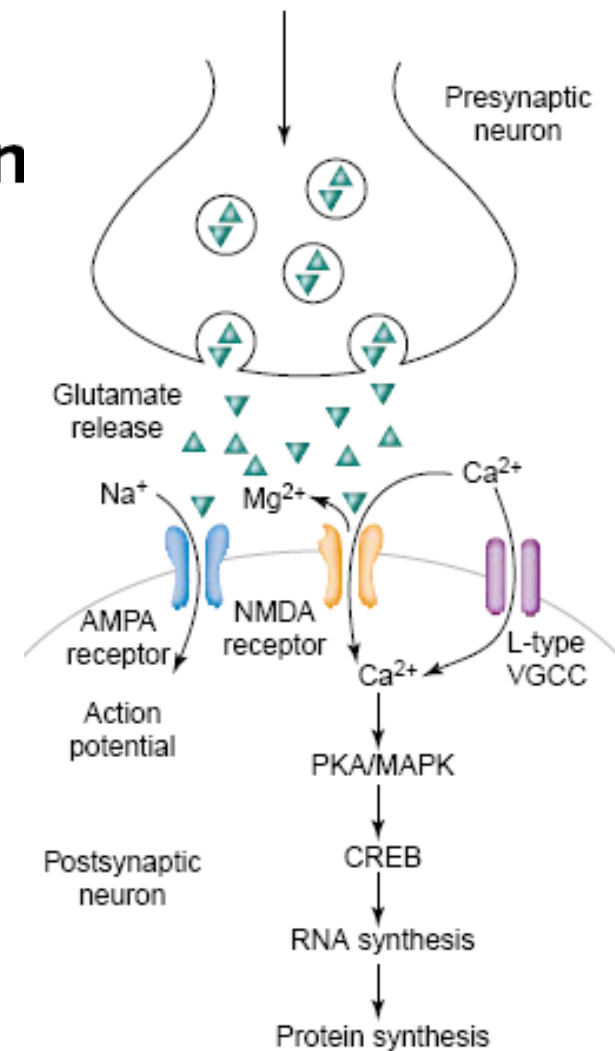


Bliss TVP, Collingridge GL, Nature 1993, 361:31
Malenka RC, Bear MF, Neuron 2004, 44:5

Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective

Glenn E. Schafe, Karim Nader, Hugh T. Blair and Joseph E. LeDoux

TRENDS in Neurosciences Vol.24 No.9 September 2001





ELSEVIER

available at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

www.elsevier.com/locate/brainresrevBRAIN
RESEARCH
REVIEWS

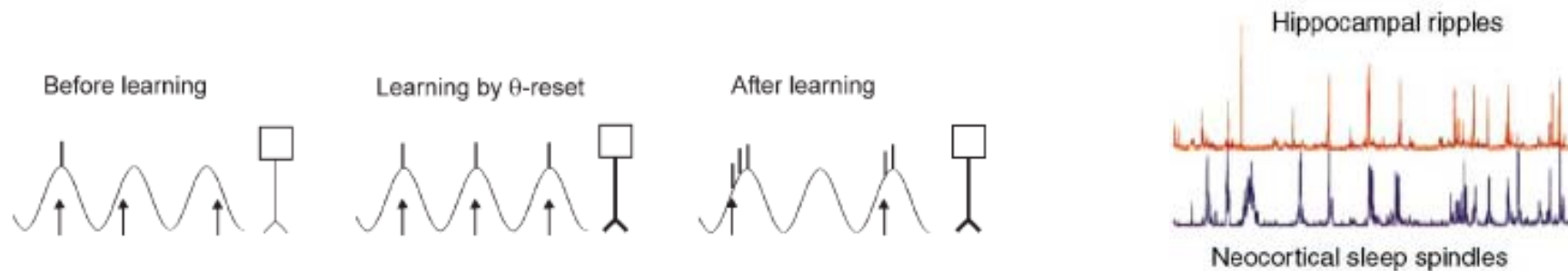
Review

Memory formation by neuronal synchronization

Nikolai Axmacher^{a,*}, Florian Mormann^a, Guillen Fernández^b,
Christian E. Elger^a, Juergen Fell^a

^aDepartment of Epileptology, University of Bonn, Sigmund Freud Str. 25, 53105 Bonn, Germany

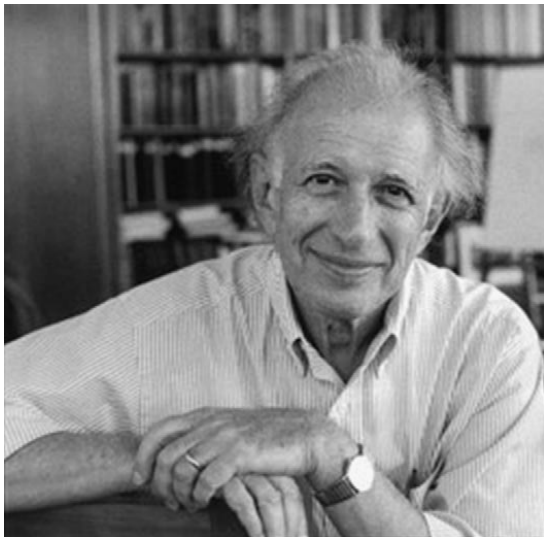
^bF.C. Donders Centre for Cognitive Neuroimaging, P.O. Box 9101, 6500 HB Nijmegen, The Netherlands



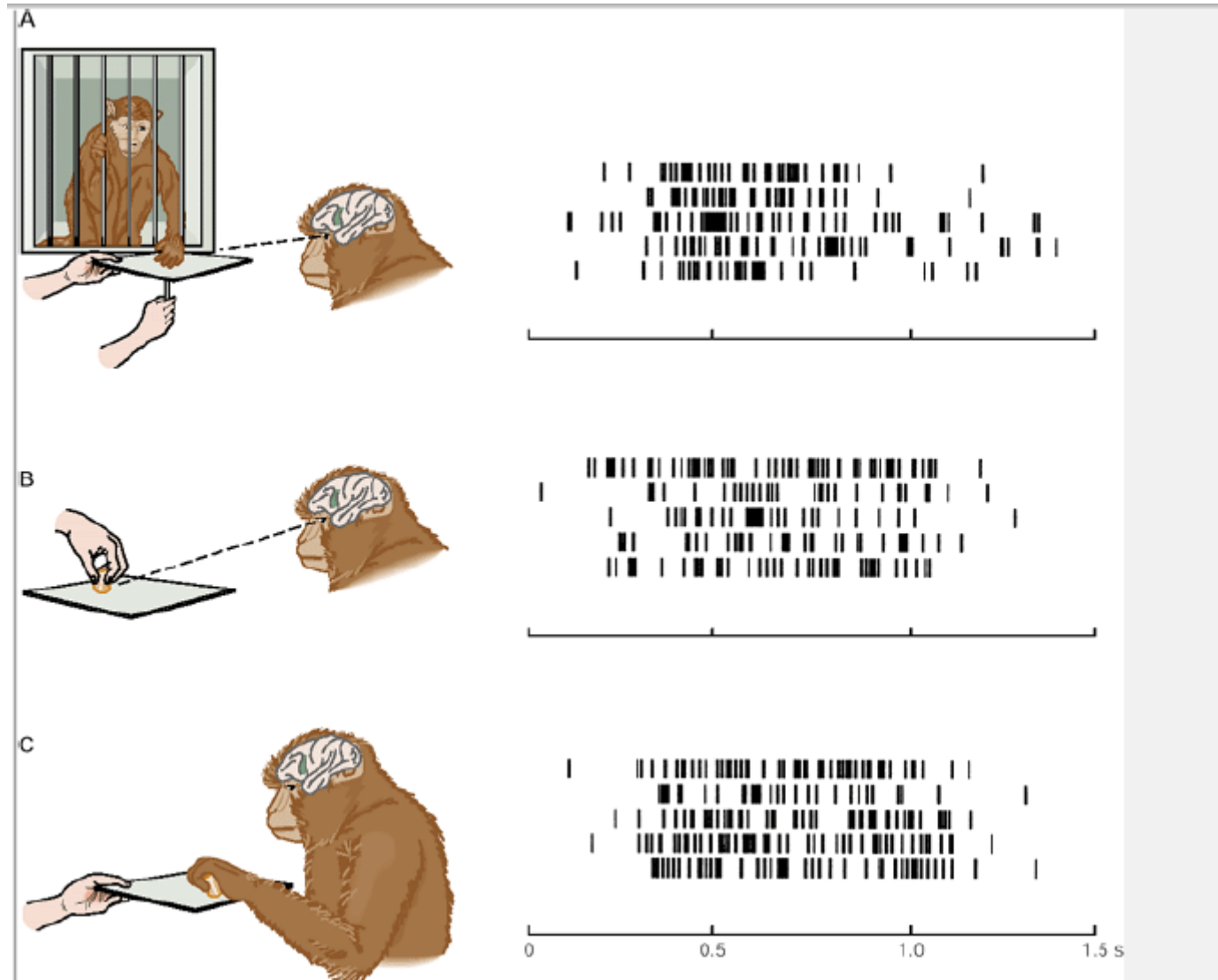
APRENDIZAJE A PARTIR DE LA EXPERIENCIA

MEMORIA EXPLICITA (DECLARATIVA)

MEMORIA IMPLICITA (INCONSCIENTE)



Eric R.Kandel
Principios de Neurociencia
2000 Cap.63



Giacomo Rizzolatti Las Neuronas Espejo. Paidós 2006

Marco Iacoboni Las Neuronas Espejo Katz Conocimiento 2008

Concepto 2 (Redes)

Para saber más

Eric R. Kandel Principios de Neurociencia Mc Graw Hill 2000

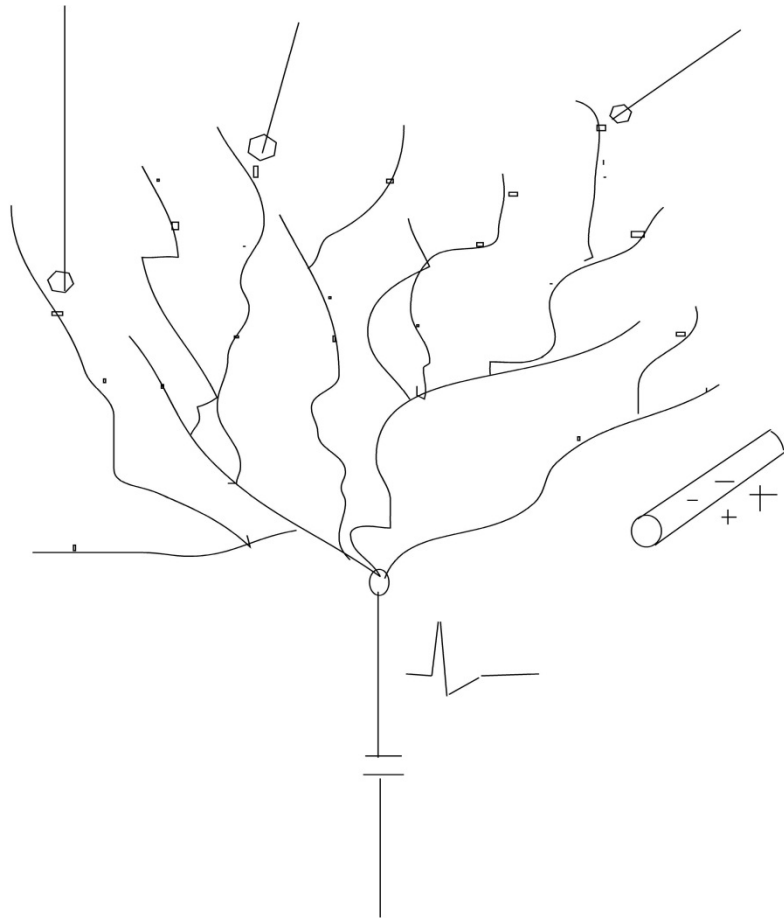
Cooke SF and Bliss TVP Plasticity in the human CNS Brain 129 (2006)

Giacomo Rizzolatti Las Neuronas Espejo Paidós 2006

Concepto 3

NEUROMODULACIÓN.

Excitabilidad neuronal



Neurotransmisor

Receptor

ELECTROTONO

Canales iónicos voltajedependientes

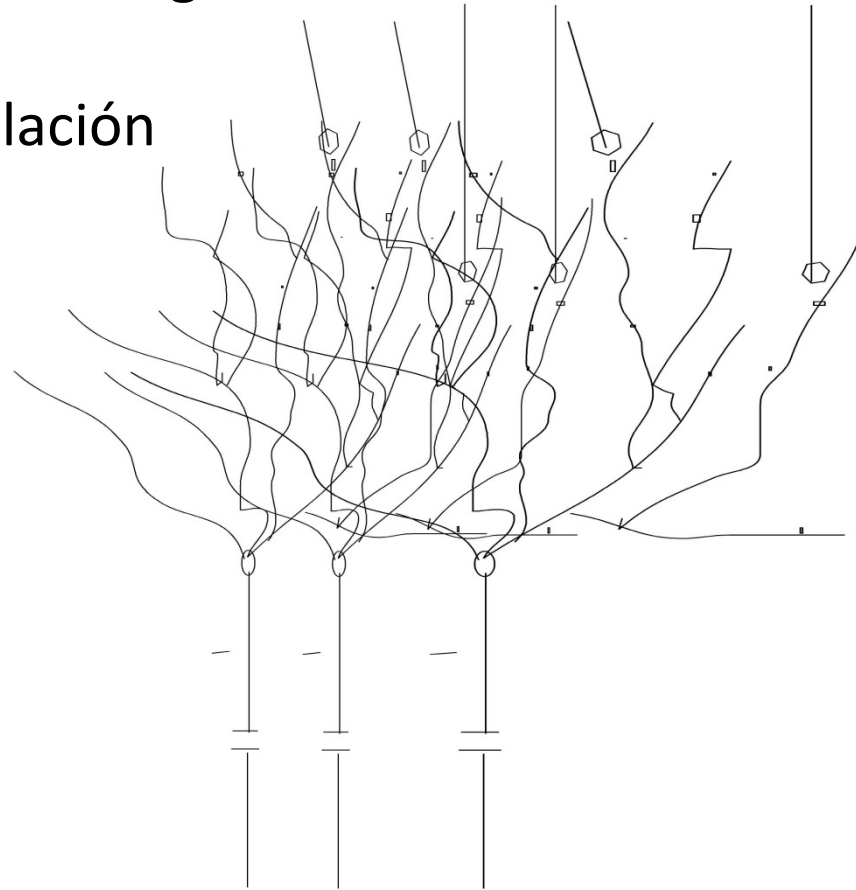
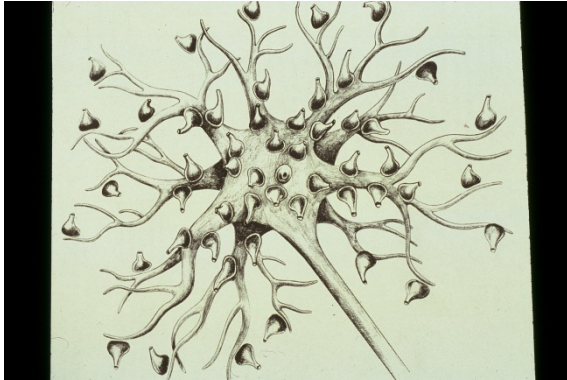
**POTENCIAL DE ACCION
(todo o nada)**

La neurona es un “promediador”

Neuromodulación “cognitiva”

Neuromodulación farmacológica

Neuromodulación por estimulación



El grado de excitabilidad es variable para cada neurona y cada sistema

Concepto 3 (Neuromodulación)

Para saber más

Eric R. Kandel

Principios de Neurociencia

Mc Graw Hill 2000

Marco Iacoboni

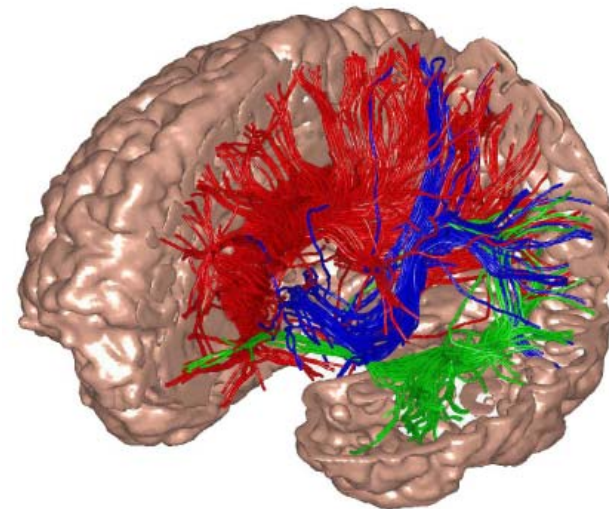
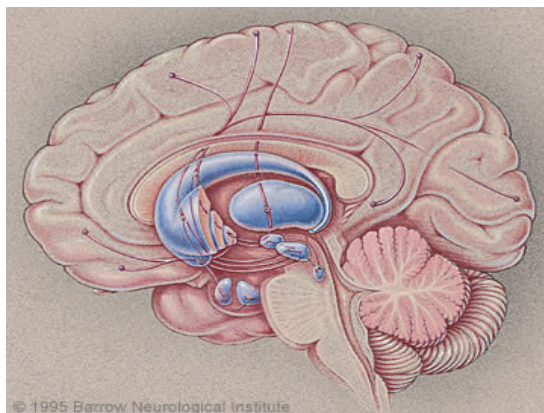
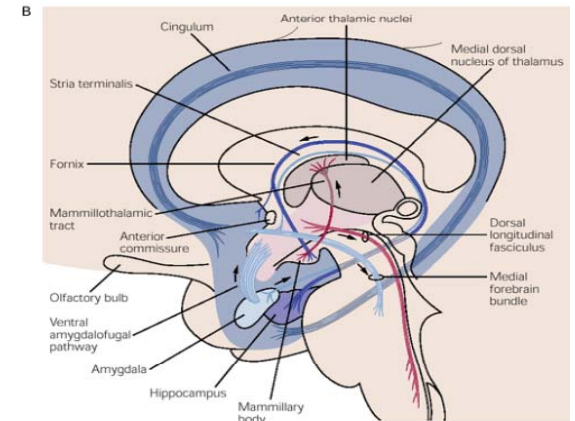
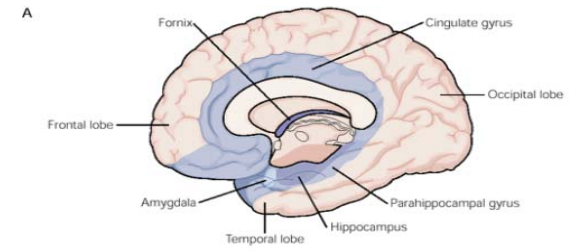
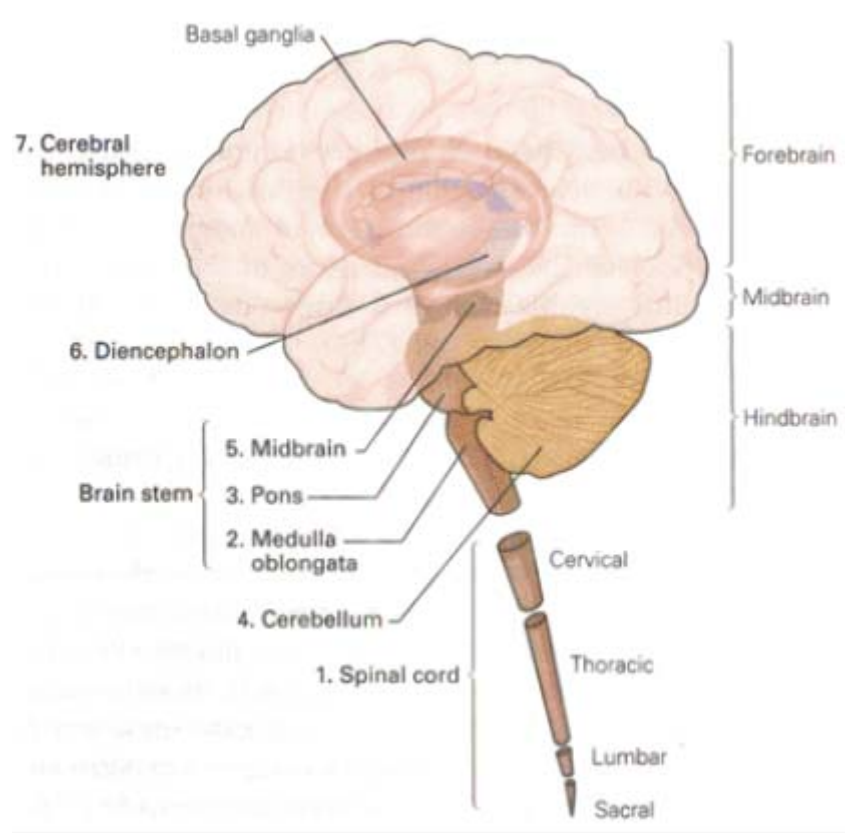
Las Neuronas Espejo

Katz Ed 2009

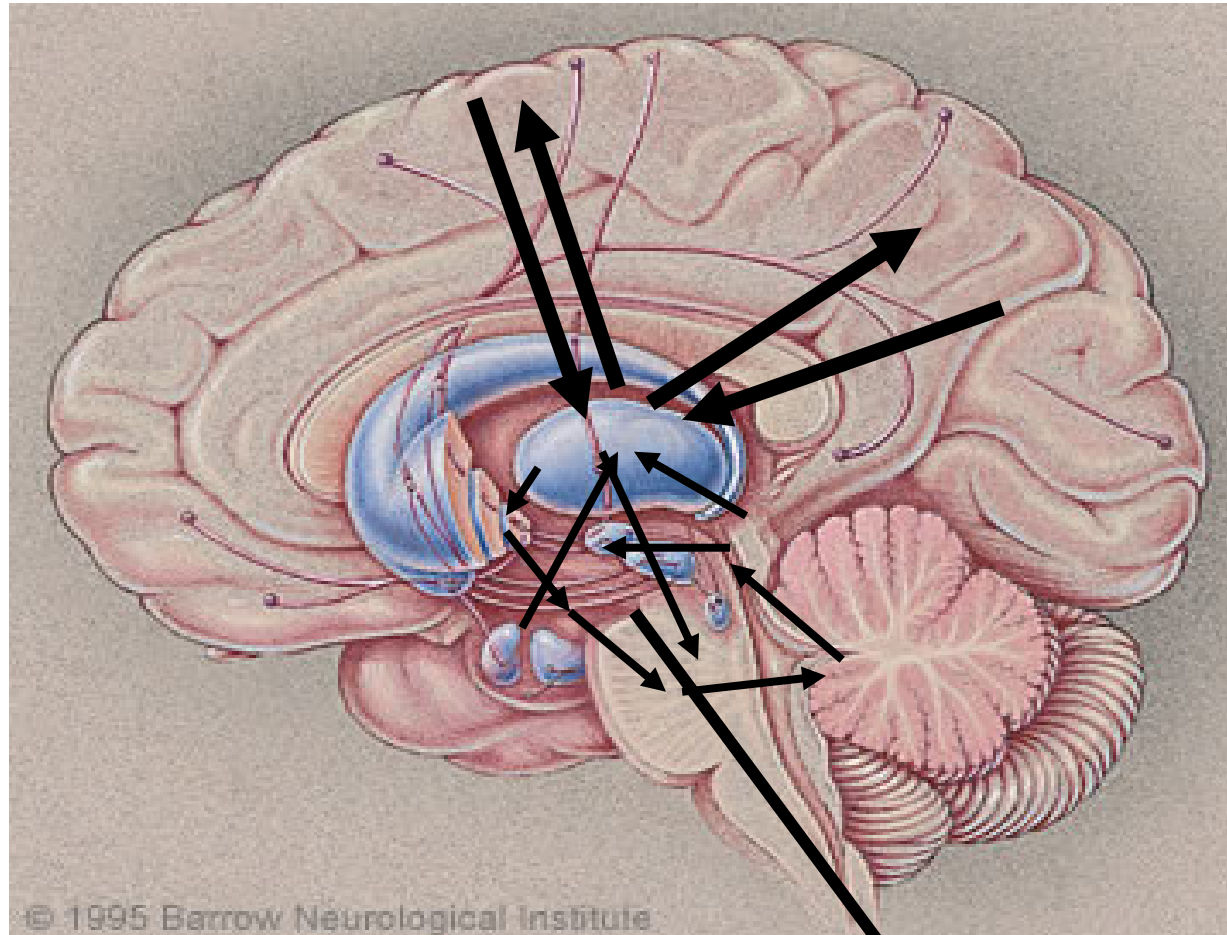
Concepto 4

ARQUITECTURA Y JERARQUIAS DEL SISTEMA NERVIOSO.

La conciencia como regalo evolutivo



Patrones de acción fijos
Memoria implícita (no declarativa)



Concepto 4 (Arquitectura)

Para saber más

G.M.Edelman

El Universo de la conciencia Drakontos 2002

David Linden

El cerebro Accidental Paidós 2010

A.Damasio

Y el Cerebro Creó al hombre Destino 2010

Definició de la IASP

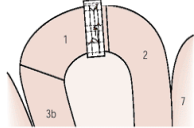
Experiència sensorial desagradable associada a dany tisular real o potencial, o que es viscuda com a tal dany

Merskey 1964 (Pain 1986, 3: S1-226)

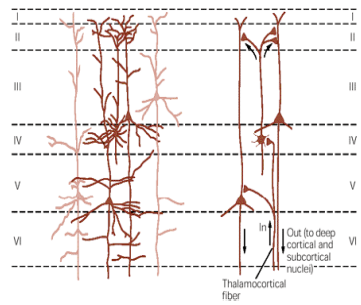
Definició d' Arturo Goicoechea

“Evaluación cognitiva de la sensación de daño”

A Sagittal section of monkey S-I cortex

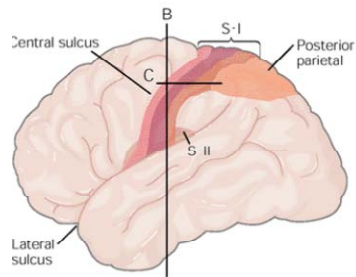


B Expanded view of cortical histology

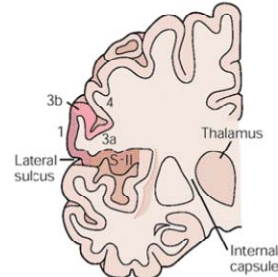


C Schematic cortical circuits

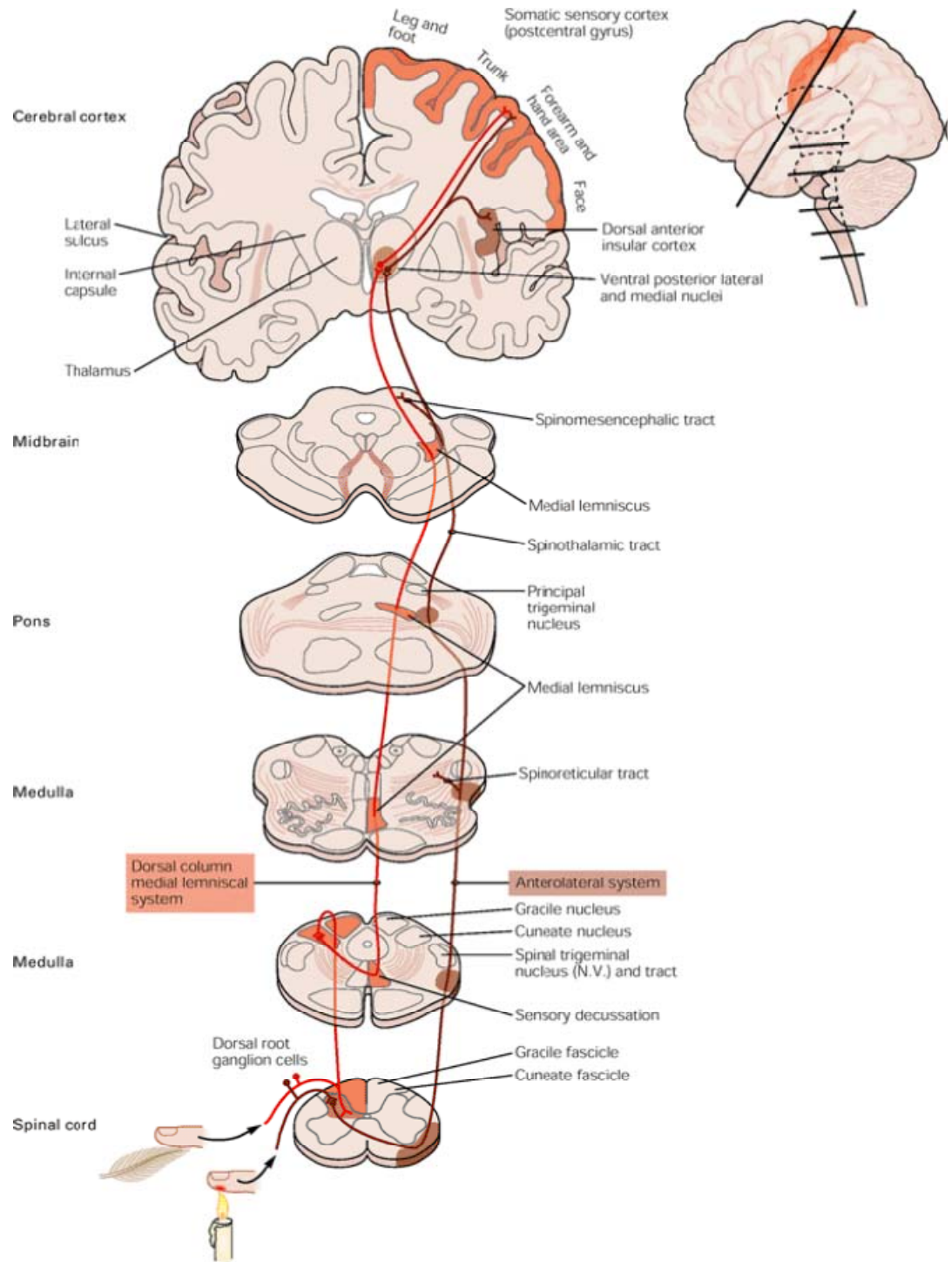
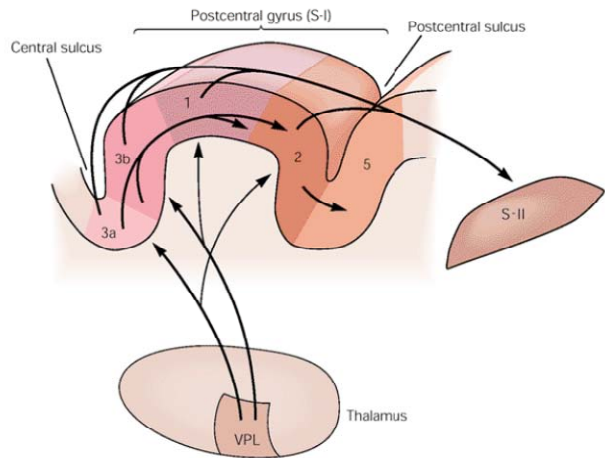
A The somatosensory cortex



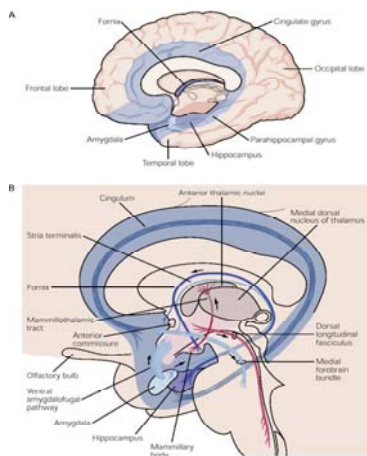
B Coronal section



C

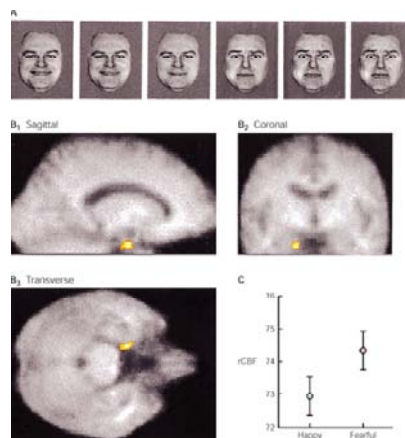


Dany:



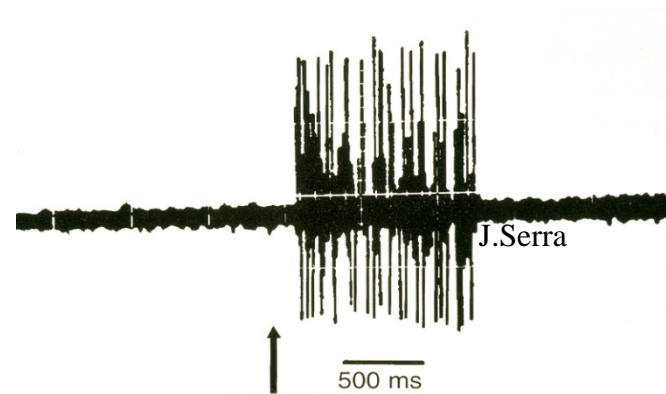
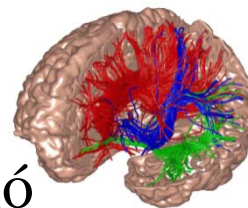
A.Damasio

Emoció

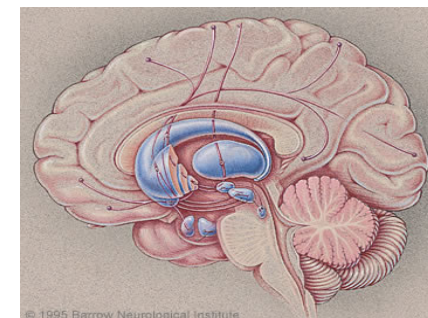


Por

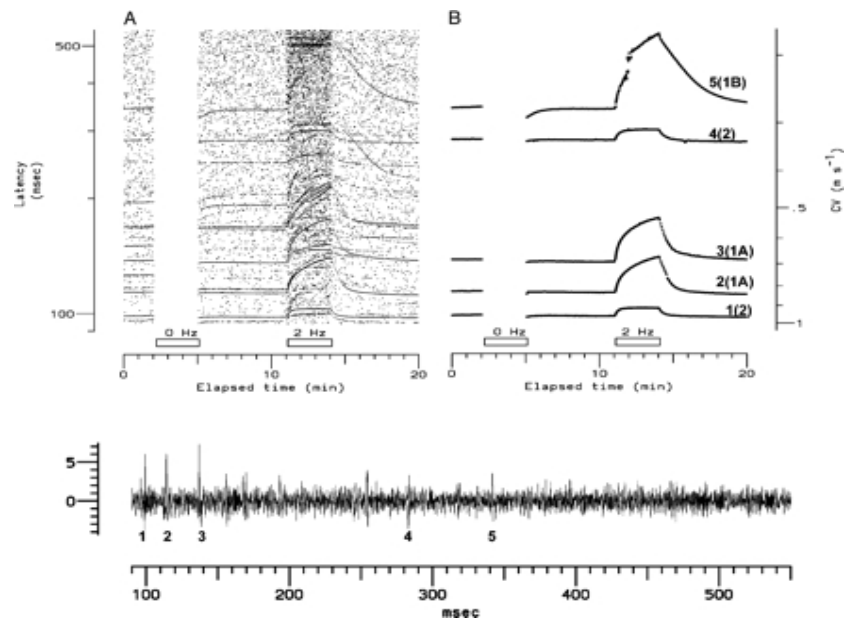
Planificació
conducta



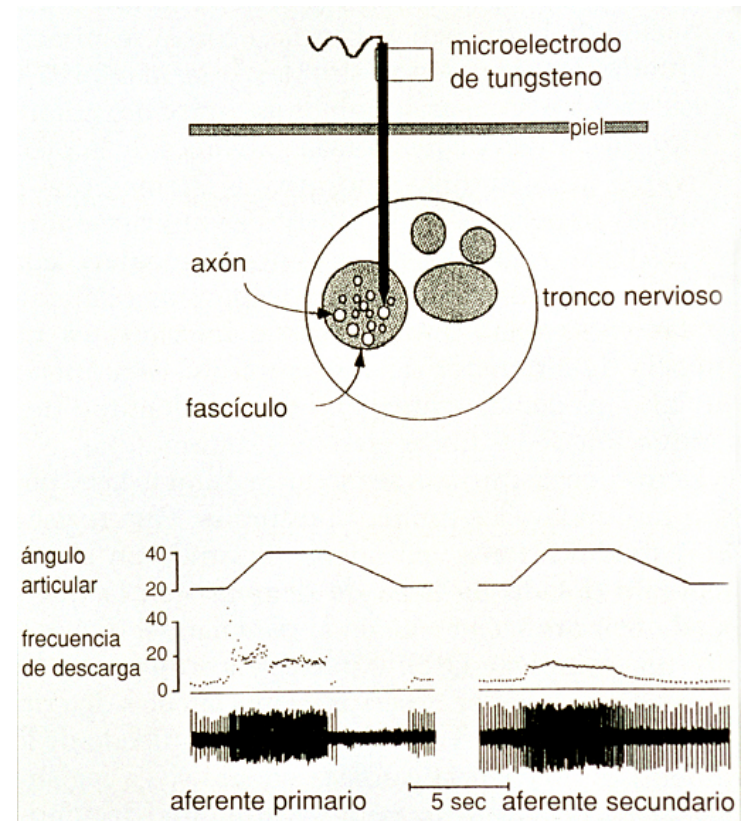
Sensació



Moviment
de fugida



Jordi Serra et al. *J Neurophysiol* 91: 2770-2781, 2004.



Neuroscience Letters 470 (2010) 155-196

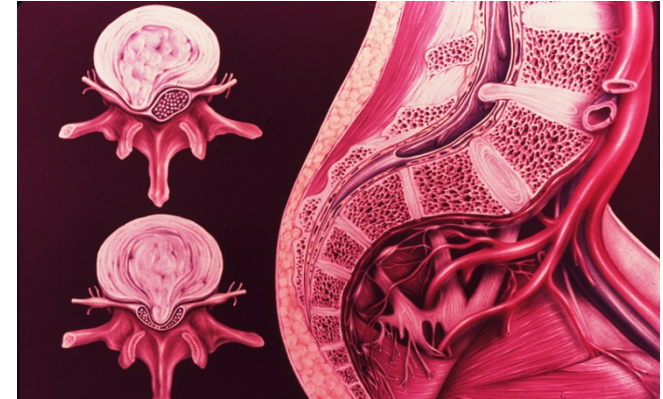
The immune system as the sixth sense

Blalock JE Journal of Internal Medicine 2005; 257:126-138

Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathologic pain

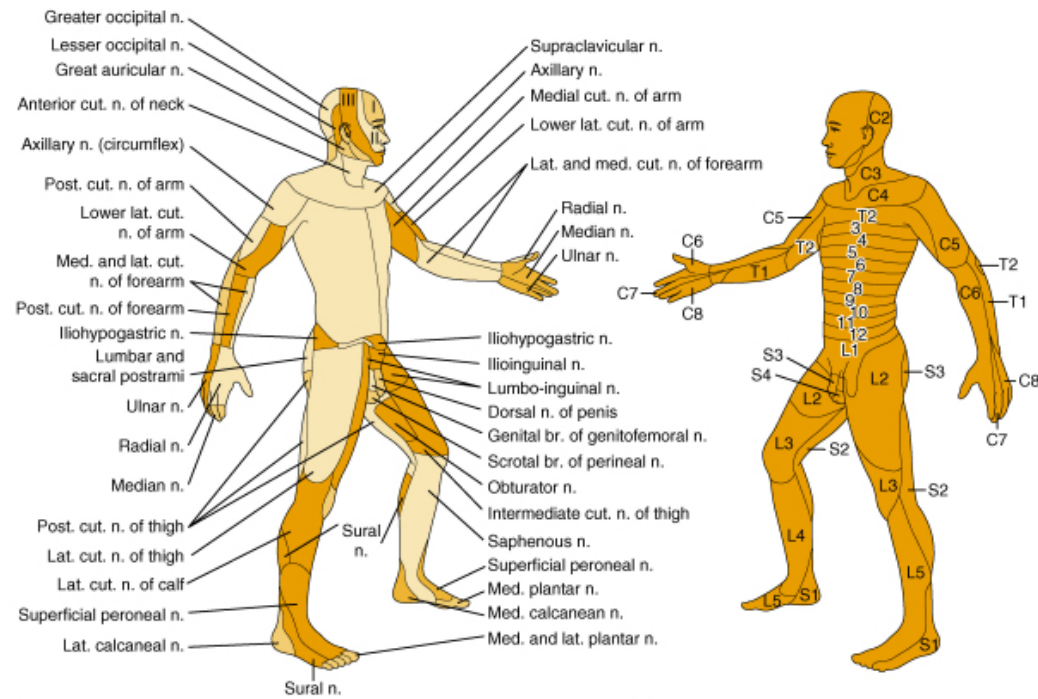
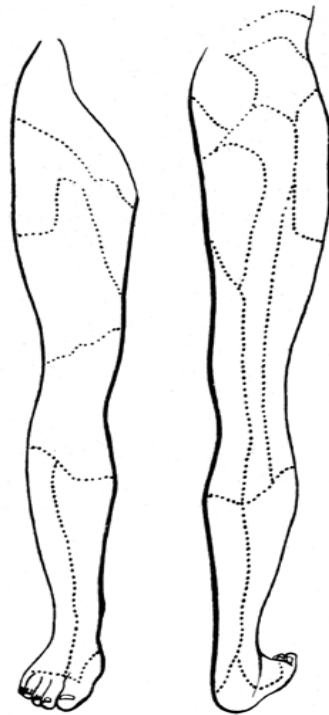
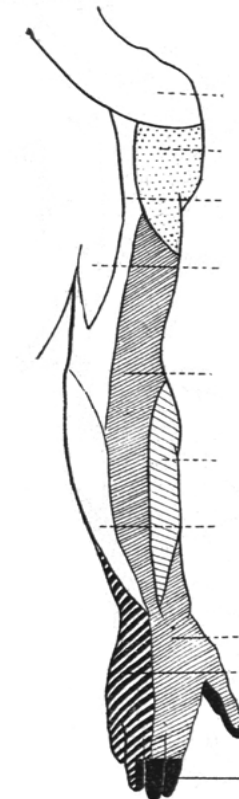
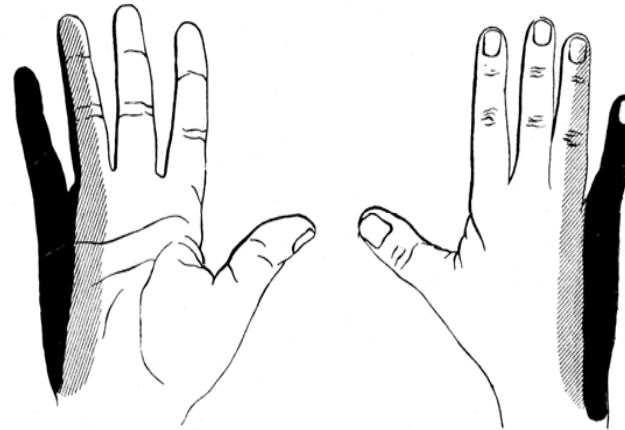
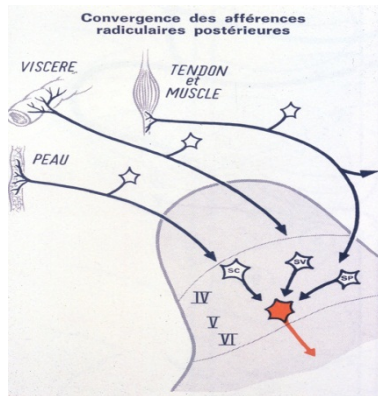
Watkins LR and Maier SF Journal of Internal Medicine 2005; 257:139-155

Dolor Neuropàtic



“Pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system”

(Treede et al, Neurology 2008)

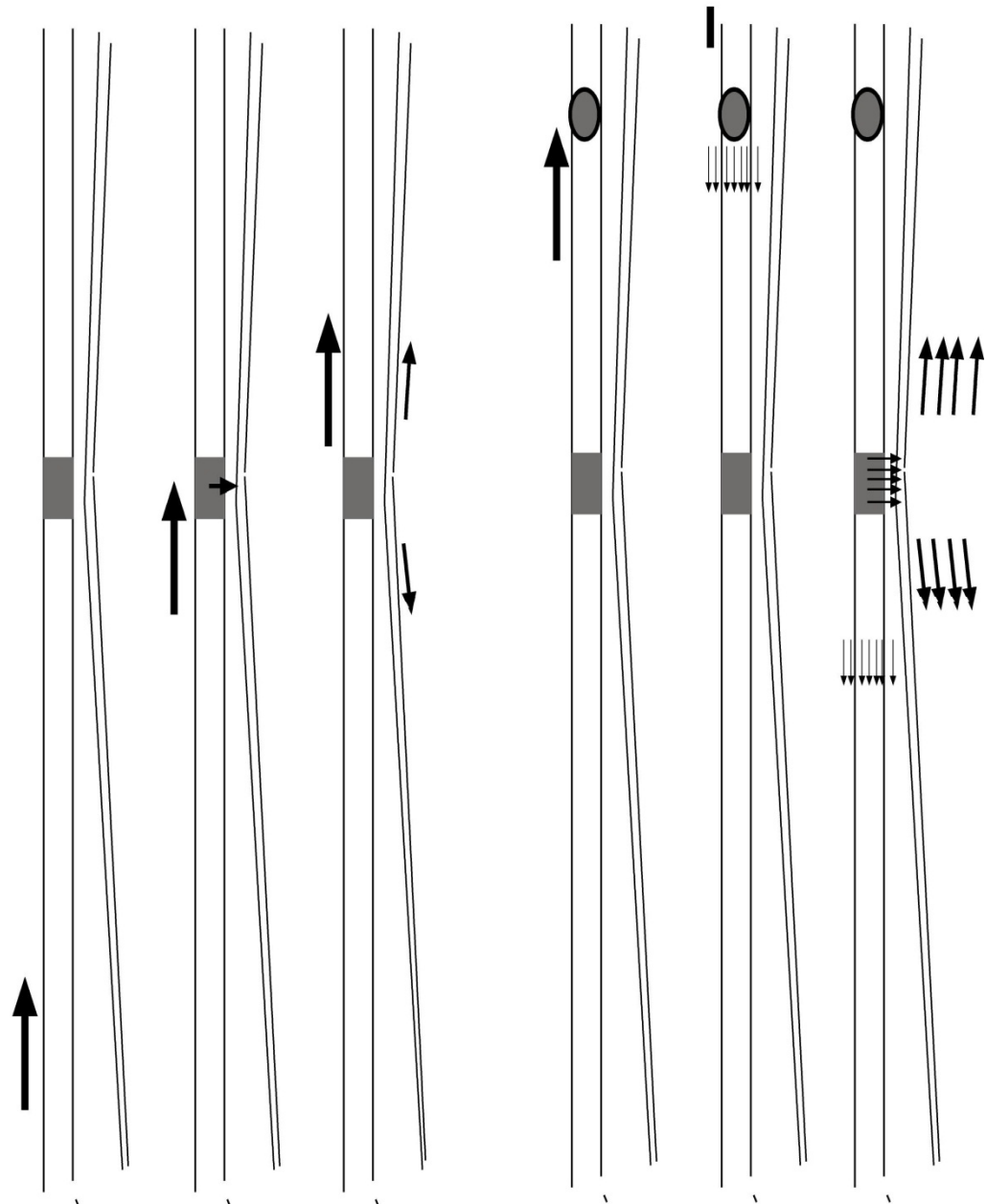
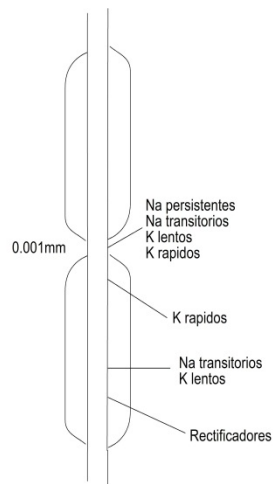


A

B

EFAPSIS

- Ectopia
- Efapses
- Postdischarges
- Autoexcitation



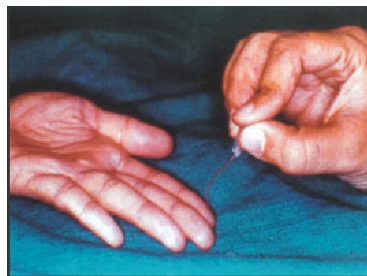
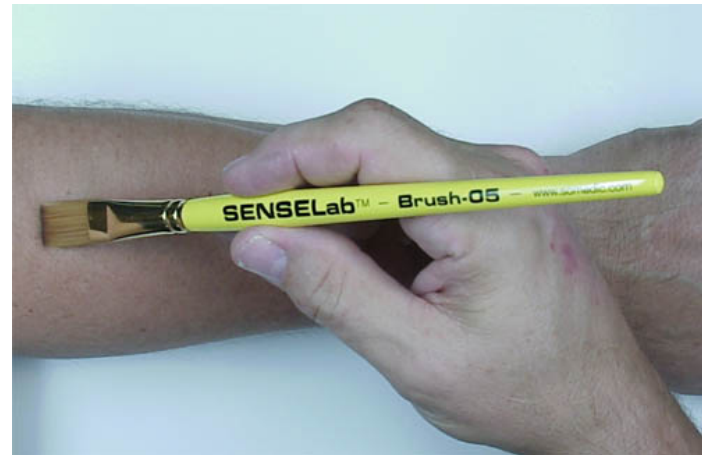
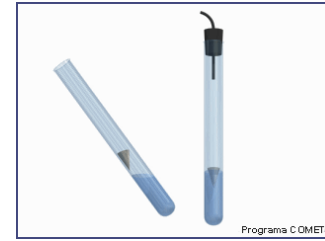
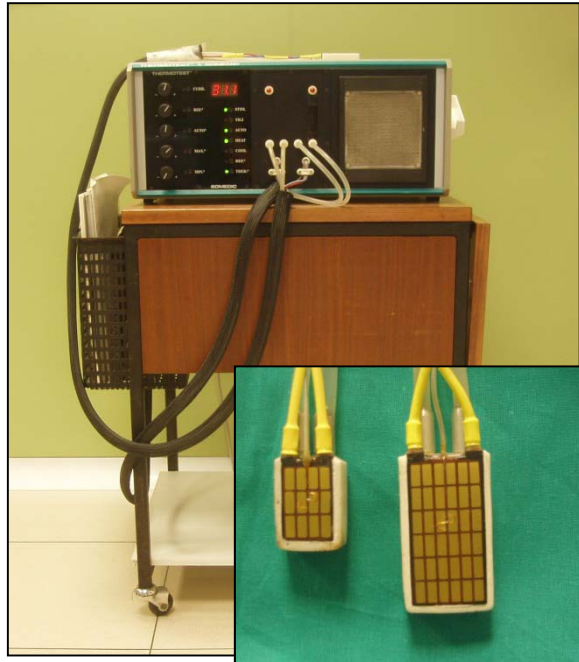


Figure 2: C-shaped curve during testing ensures application of correct pressure

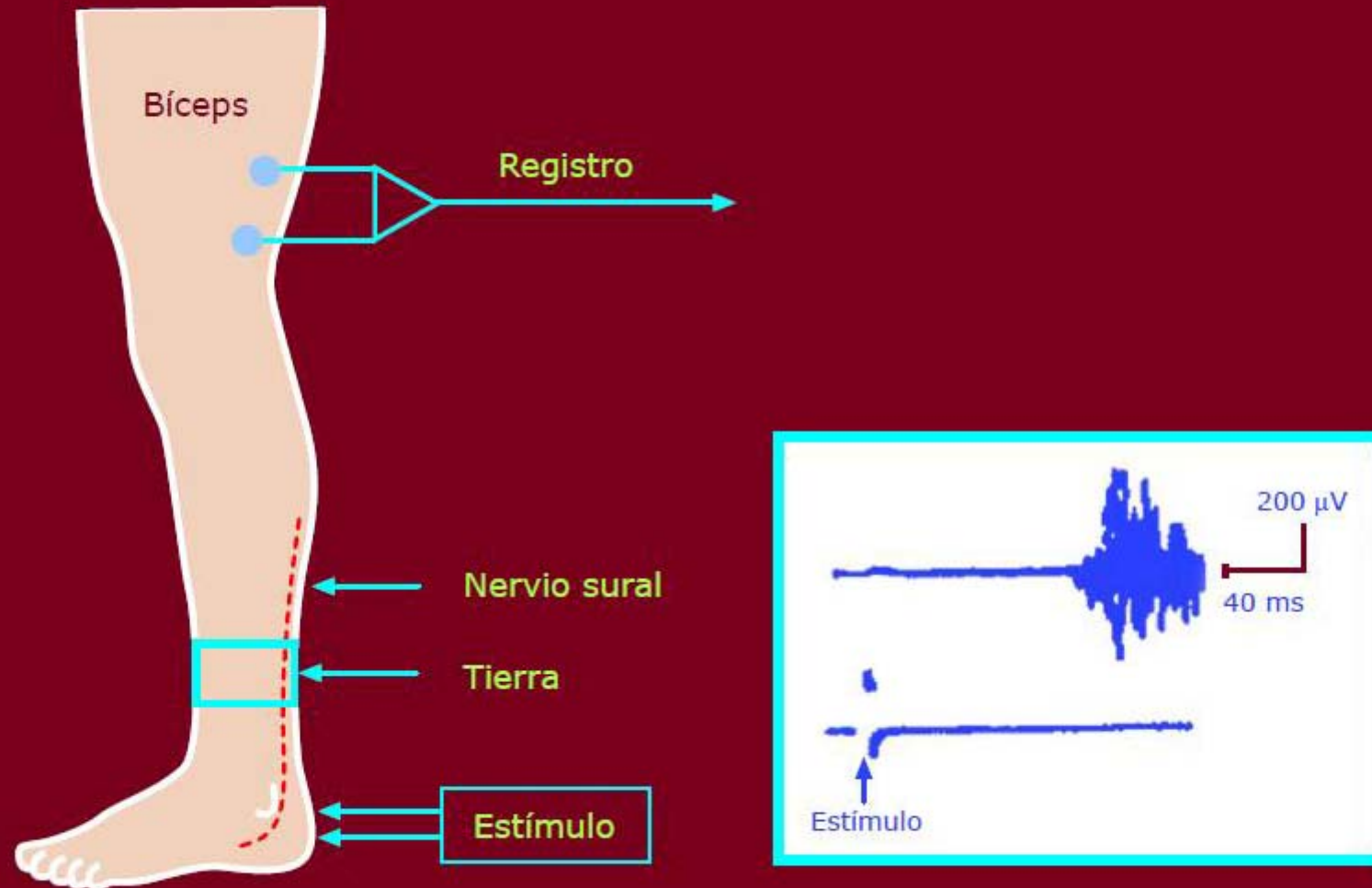


QST: THERMOTEST



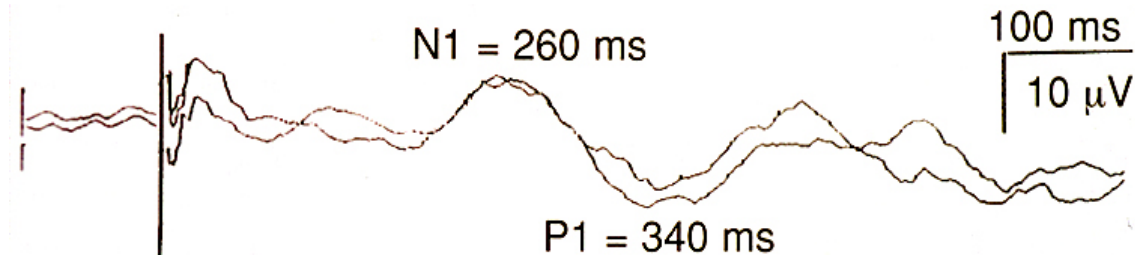
Análisis de la percepción en respuesta a estímulos externos de intensidad controlada.

ESQUEMA ILUSTRATIVO DE LA METODOLOGÍA USADA PARA EL ESTUDIO DE LA RESPUESTA RIII



→ laser thermal stimulation

- > gas state : Argon / CO₂
- > crystal (solide-state lasers):
 - YAG (Yttrium-Aluminium-Grenat)
 - YAP (Yttrium-Aluminium-Perovskite)



Skin stimulation



Stimulator probe

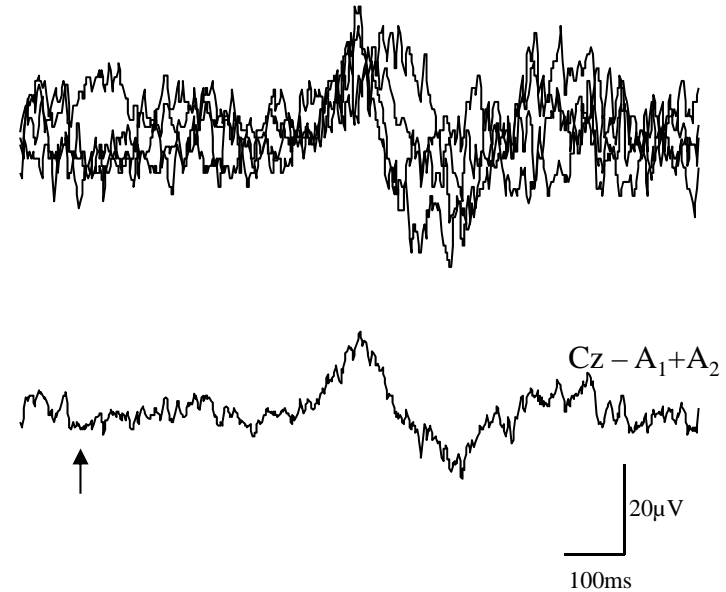
Optic fibre



A



B



A: Un aparato con el que se puede aplicar un estímulo térmico de contacto adecuado para el registro de los CHEPs (Contact heat evoked potentials), con un detalle del termodo que contacta con la piel. **B:** CHEPs registrados en un sujeto sano tras estimular en cara anterior del antebrazo. La flecha indica el momento del inicio del estímulo térmico.

**Please, listen to the patient
He´s trying to tell you what disease he has**

Michael H.Brooke

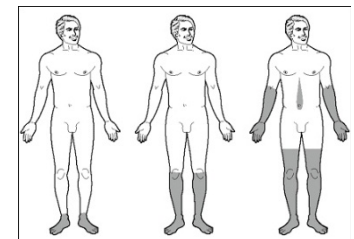
A Clinicians View of Neuromuscular Diseases

**“El tratamiento del dolor comienza
en la anamnesis”**

A.Martínez Salio 2004

RECOMANACIÓ	PRINCIPI ACTIU	NNT	NIVELL D'EVIDÈNCIA
Primera elecció	antidepressius tricíclics GBP i PG	2.1 (IC 1.8-2.6) 3.9 (IC 3.2-5.1)	A (Classe I i II) A (Classe I)
Segona elecció	Venlafaxina Duloxetina	4.6 (IC 2.9-10.6) 5.2 (IC 3.7-8.5)	A (Classe I) A (Classe I)
Tercera elecció	LTG Topiramát Oxicodona Tramadol	4.0 (IC 2.1-4) 7.4 (IC 4.3-28-5) 2.6 (IC 1.9-4.1) 3.4 (IC 2.3-6.4)	B (Classe I) A (Classe I) A (Classe I) A (Classe I)
Altres	OXCZ CZP	5.9 (IC 3.2-42.2)	C (Classe II) C (Classe III)
Controvertit	Valproat	1.5 (IC 1.2-2.2)	B (Classe I i II)

Neuropatia diabètica)



RECOMANACIÓ	PRINCIPI ACTIU	NNT	NIVELL D'EVIDÈNCIA
Primera elecció	antidepressius tricíclics	2.6 (IC 2.1-3.5)	A (Classe I i II)
	GPT	4.4 (IC 3.3-6.1)	A (Classe I)
	PG	4.9 (IC 3.7-7.6)	A (Classe I)
	Pegat de lidocaïna 5%		B (Classe II)
Segona elecció	opioides forts	2.7	A (Classe I i II)

RECOMANACIÓ	PRINCIPI ACTIU	NNT	NIVELL	D'EVIDÈNCIA
Primera elecció	LTG (dolor post-ictal)		1.8	B (Classe I)
	GPT (lesió medul·lar)			B (Classe II)
	PG (lesió medul·lar)			B (Classe I)
	Antidepressius tricíclics		1.7	B (Classe I)
Segona elecció	Opioides (levorfanolol)			C (Classe III)
Altres	Dronabinol (EM)		3.4	A (Classe I)

DOLOR AGUT

DOLOR PERSISTENT

DOLOR CRÒNIC

“DOLOR SINE MATERIA”

Proctalgia

Lumbalgia crònica

Pancreatitis crònica

Dispareumia

Cistitis intersticial

Cefalea crònica

Talalgia

Coxalgia

Precordialgia

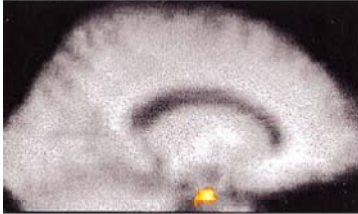
Cervicalgia

Vulvodinia

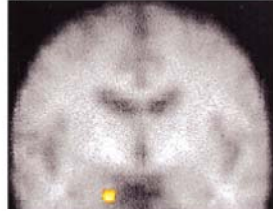
A



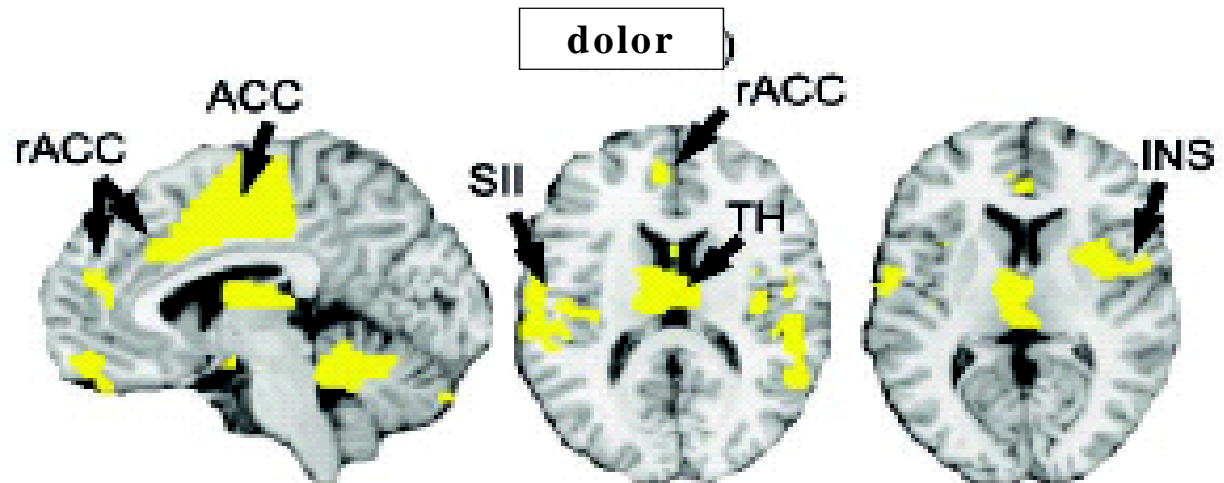
B₁ Sagittal



B₂ Coronal



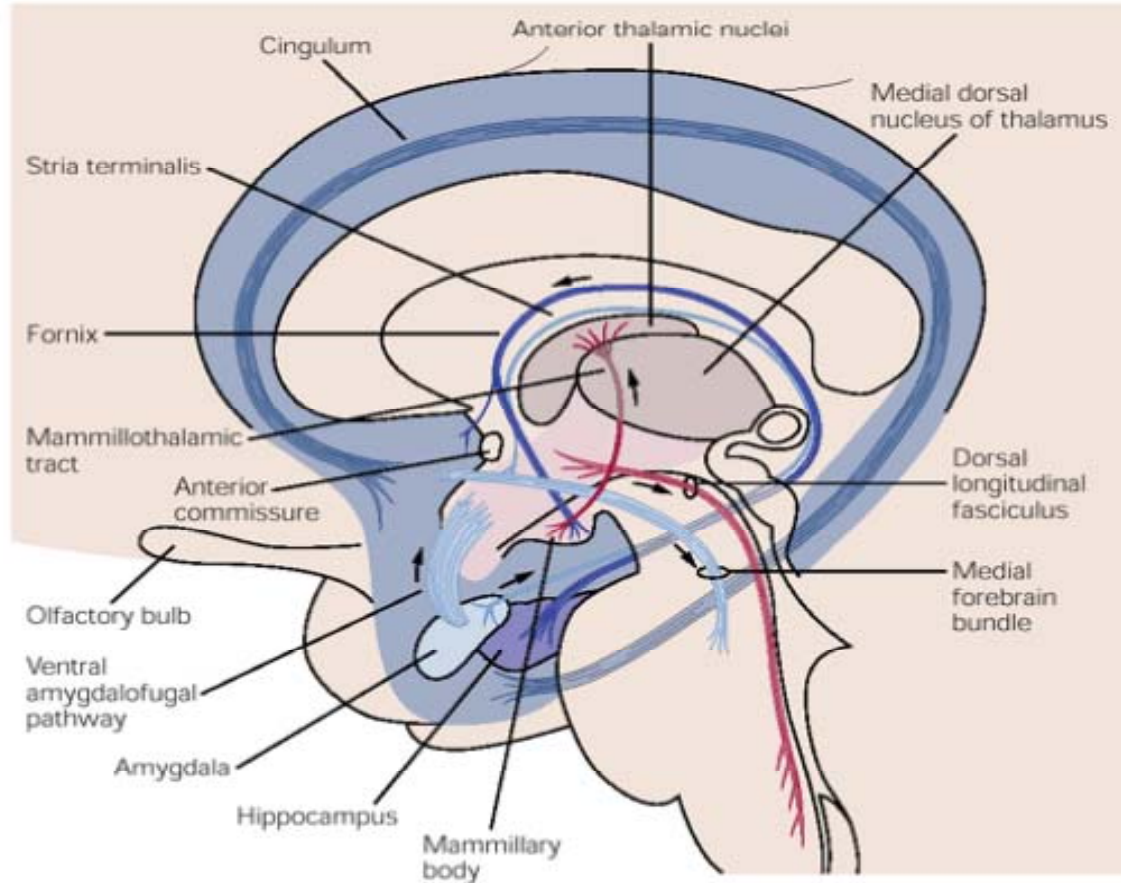
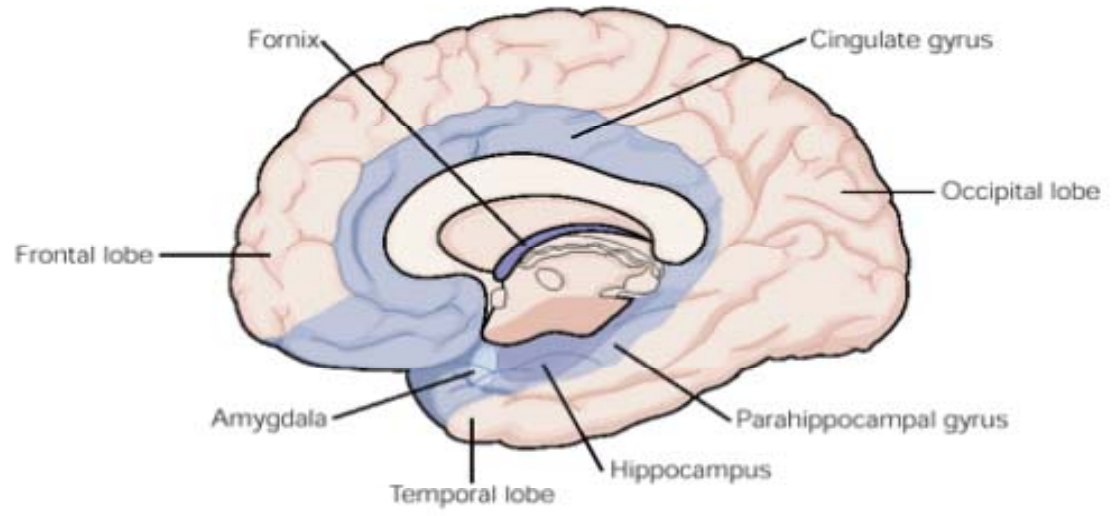
B₃ Transverse



SI/MI contralateral
SII bilateral
Insula posterior contralateral
Insula anterior y media bilateral
Circunvolución Cingulada Anterior (ACC)
Tálamo (VL y MD) contralateral
Tronco cerebral
Cerebelo contralateral



A

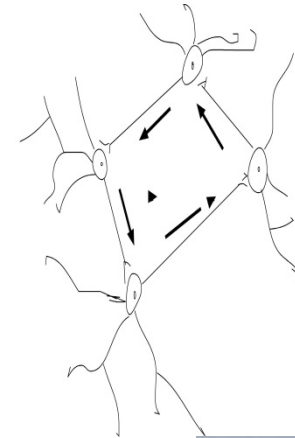


Long Term Potentiation

**Long- lasting but not necessarily irreversible
increase in synaptic strength**

Early phase: last for up to three hours. Not de-novo protein synthesis

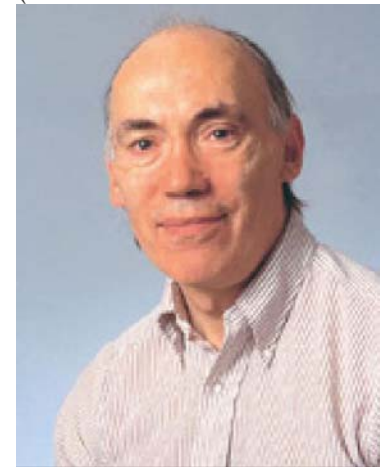
Late phase: Protein synthesis. Three hours up to the life span of an animal.



synaptic strength = magnitude of the postsynaptic response

Can increase if:

- 1- Release of neurotransmitter is enhanced
- 2- Postsynaptic effects of the neurotransmitters become stronger

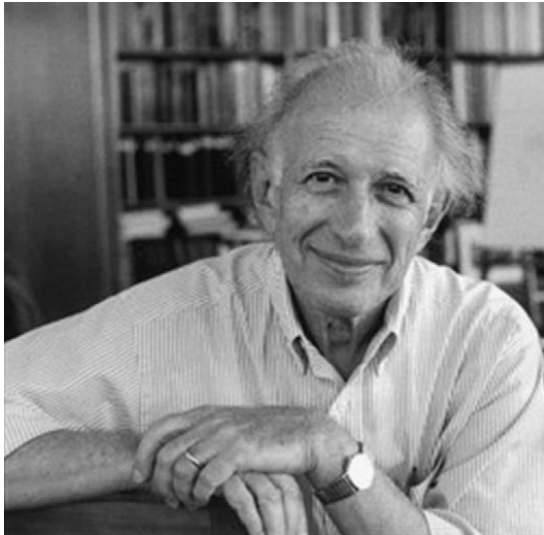


Bliss TVP, Collingridge GL, Nature 1993, 361:31
Malenka RC, Bear MF, Neuron 2004, 44:5

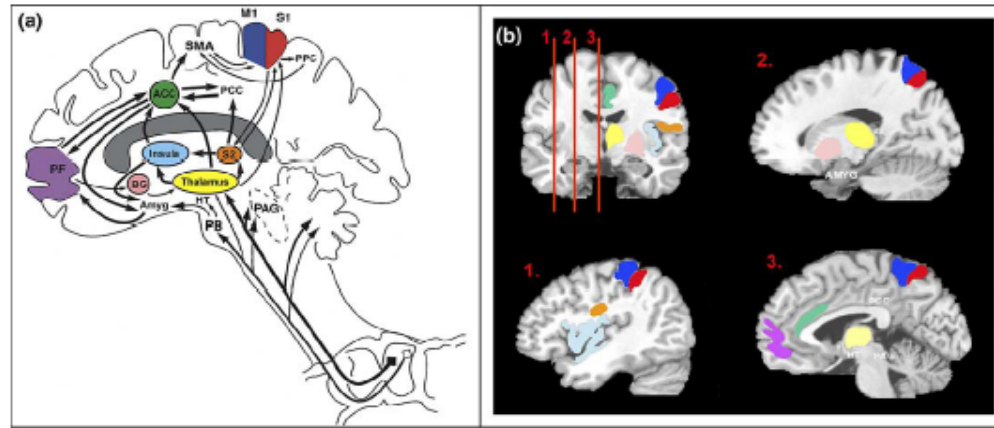
APRENTATGE A PARTIR DE LA EXPERIÈNCIA

MEMORIA EXPLICITA (DECLARATIVA)

MEMORIA IMPLICITA (INCONSCIENT)



Eric R. Kandel
Principios de Neurociencia
2000 Cap.63



J Neurophysiol 96: 3551–3555, 2006.
First published October 4, 2006; doi:10.1152/jn.00755.2006.

Perceptual Correlate of Nociceptive Long-Term Potentiation (LTP) in Humans Shares the Time Course of Early-LTP

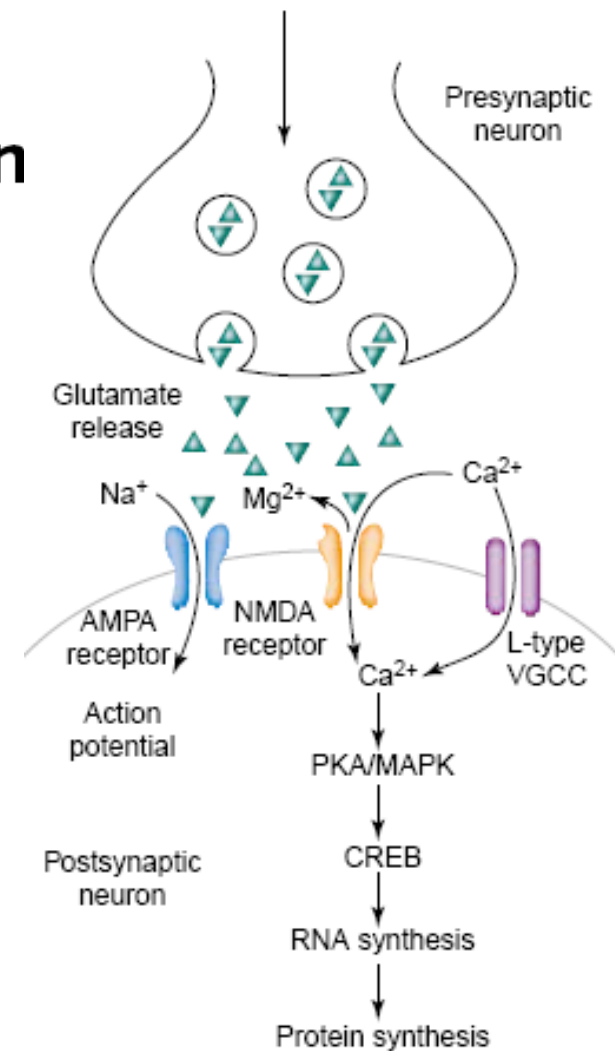
Thomas Klein, Walter Magerl, and Rolf-Detlef Treede

Institute of Physiology and Pathophysiology, Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

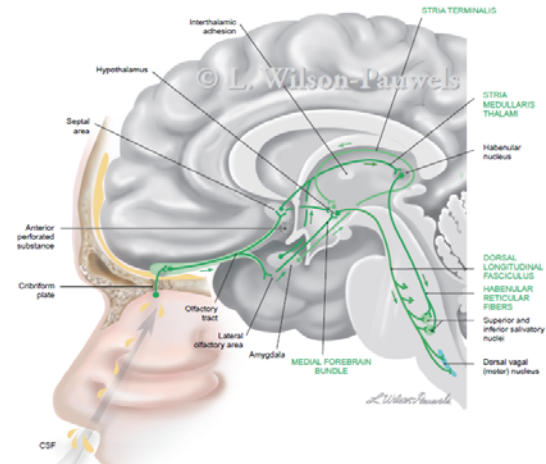
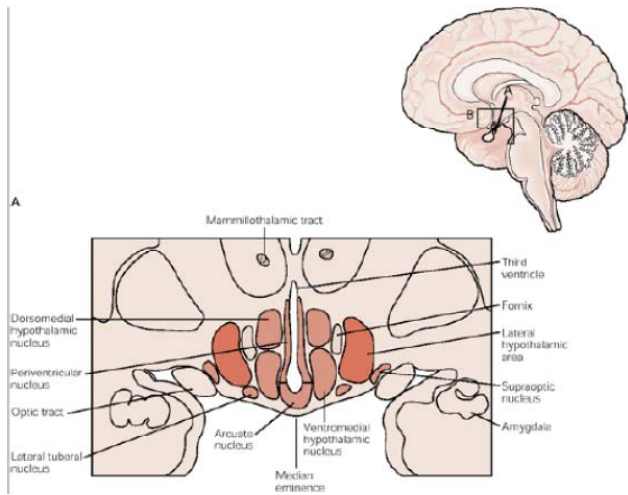
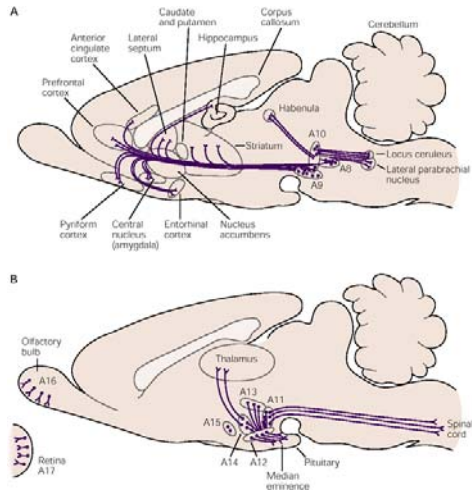
Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective

Glenn E. Schafe, Karim Nader, Hugh T. Blair and Joseph E. LeDoux

TRENDS in Neurosciences Vol.24 No.9 September 2001



Sistema dopaminérgic



Treated group versus placebo group

versus no treated group

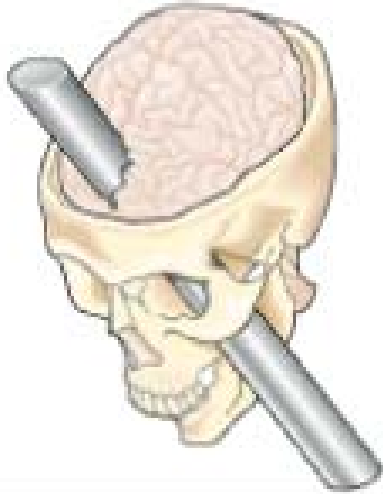
Treatment is also placebo

Placebo = Belief



Doctor Belief Effect

Patient Belief Effect



Pain and its Transformations

The Interface of Biology and Culture

Coakley S and Kaufman K Ed.
Harvard University Press 2007

Clifford J.Wolf: Deconstructing Pain: A Deterministic Dissection of the Molecular Basis of Pain

Howard L.Fields: Setting the Stage for Pain: Allegorical Tales from Neuroscience (*)

Grief and Pain: The Mediation of Pain in Music

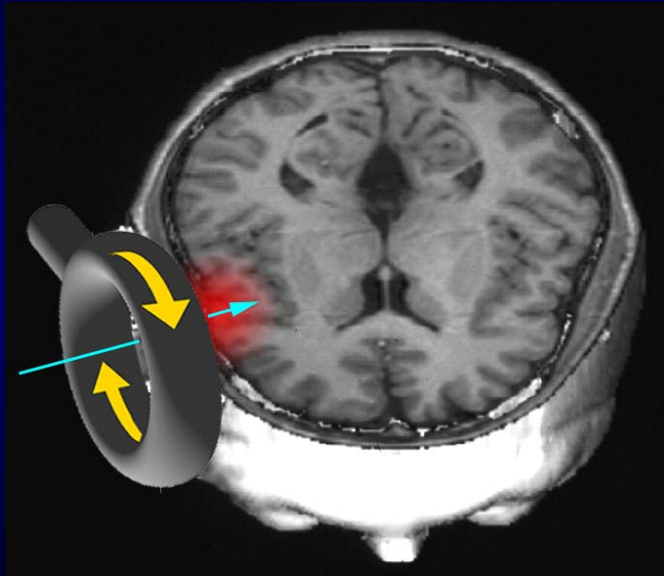
Pain, Ritual and the Somatomoral: Beyond the Individual

When is Pain not Suffering and Suffering not Pain?. Self, Ethics, and Trascendence

.....

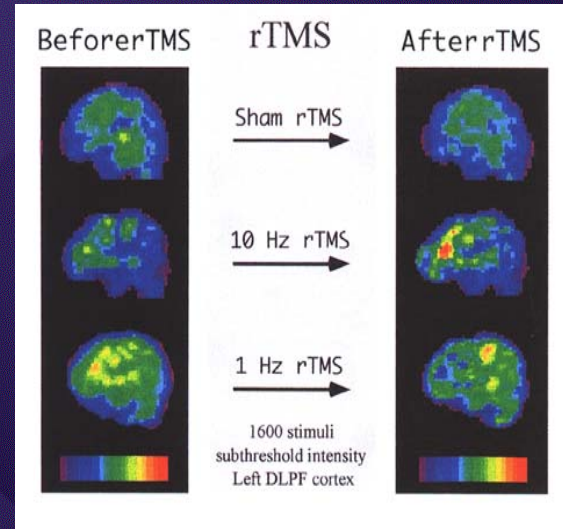
(*) «Pain Transforms Meaning, Meaning Transforms Pain»

Transcranial Magnetic Stimulation



EMTr: Modulación de Excitabilidad Cortical

- Estimulación Magnética transcranial repetitiva
- Localización de funciones corticales
- Modulación de la excitabilidad corticoespinal
 - Seguridad
- Aplicaciones de la modulación de la excitabilidad
 - Aplicaciones terapéuticas
 - Tratamiento de la depresión
 - Otras patologías
 - Aplicaciones en neurorehabilitación
 - ✓ Rehabilitación motora
 - ✓ Rehabilitación de trastornos atencionales
 - ✓ Rehabilitación del lenguaje
 - ✓ Afasia crónica no fluente
 - ✓ Afasia fluente

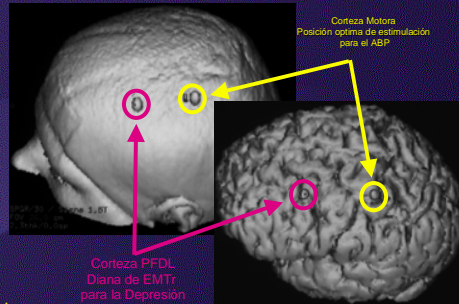


Pascual-Leone et al, J Clin Neurophysiol 1998

EMTr en el tratamiento de la depresión



- Estimulación Magnética transcranial repetitiva
- Localización de funciones corticales
- Modulación de la excitabilidad corticoespinal
 - Seguridad
- Aplicaciones de la modulación de la excitabilidad
 - Aplicaciones terapéuticas
 - Tratamiento de la depresión
 - Otras patologías
 - Aplicaciones en neurorehabilitación
 - ✓ Rehabilitación motora
 - ✓ Rehabilitación de trastornos atencionales
 - ✓ Rehabilitación del lenguaje
 - ✓ Afasia crónica no fluente
 - ✓ Afasia fluente



Variables Independientes

Placebo - Las expectativas predicen el resultado

Efectos corticales neurofisiológicos :

- Facilitación versus inhibición
- Patrón basal de actividad cerebral (SPECT)
- Asimetría alfa interhemisférica (EEG)

Diana cortical: tercio posterior de la circunvolución prefrontal media (área 46/9)

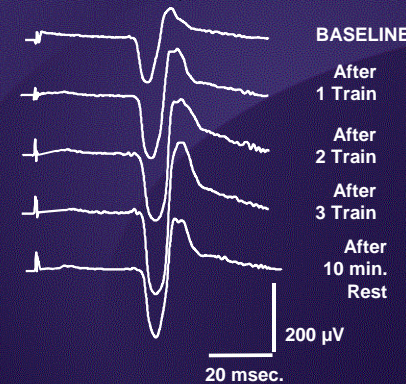


Modulación de la excitabilidad cortical con EMTr

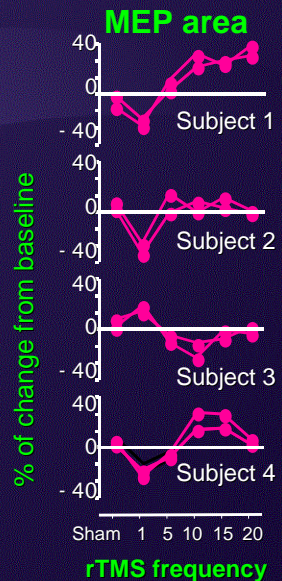
- Estimulación Magnética transcranial repetitiva
- Localización de funciones corticales
- Modulación de la excitabilidad corticoespinal
 - Características
- Aplicaciones de la modulación de la excitabilidad
 - Aplicaciones terapéuticas
 - Tratamiento de la depresión
 - Otras patologías
 - Aplicaciones en neurorehabilitación
 - ✓ Rehabilitación motora
 - ✓ Rehabilitación de trastornos atencionales
 - ✓ Rehabilitación del lenguaje
 - ✓ Afasia crónica no fluente
 - ✓ Afasia fluente

EFFECTO DE LOS TRENES DE EMTr SOBRE LA AMPLITUD DE LOS PEM EN EL PID

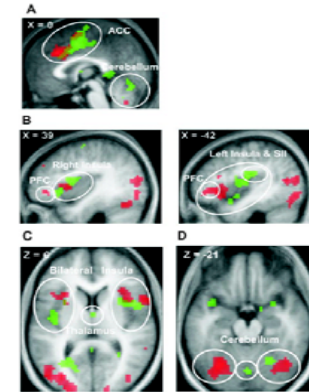
(10 Hz, 90% Motor Thresholds, 10 s, 5 min inter-train interval)



Pascual-Leone et al, 1995



The Century of the BRAIN



Singer T et al. Science 2004; 303:1157-1162

Eric R.Kandel	Principios de Neurociencia	Mc Graw Hill 2000
Rodolfo R.Llinás	El cerebro y el mito del yo	Belacqua 2003
A.Damasio	El error de Descartes	Putman Book 1994
G.M.Edelman	El Universo de la conciencia	Drakontos 2002
Jeff Hawkins	Sobre la Inteligencia	Espasa 2005
S.M. Sherman	(Thalamic relays and cortical functioning) PrBrR 149	2005
Giacomo Rizzolatti	Las Neuronas Espejo	Paidós 2006
Marco Iacoboni	Las Neuronas Espejo	Katz Ed 2009
David Linden	El cerebro Accidental	Paidós 2010
Roger Lewin	Evolución Humana	Salvat Ciencia 1994
Richard Dawkins	El Gen Egoista	Salvat Ciencia 2000
Cooke SF and Bliss TVP	Plasticity in the human CNS	Brain 129 (2006)