

MODULACIÓN DE LA ACTIVIDAD TALÁMICA POR ACETILCOLINA Y ÓXIDO NÍTRICO: UNA LLAVE MAESTRA EN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO.*Jorge Mariño, Nelson Espinosa y Javier Cudeiro.**DNEUROcom (Grupo de neurociencia y control motor), Dep. de Medicina, Fac. de CC. de la Salud, Universidade da Coruña.***RESUMEN**

El control del ciclo vigilia-sueño depende de la función de grupos neuronales situados en diversas regiones subcorticales. Las rutas ascendentes de activación contactan con el circuito tálamo-córtico-talámico y, de esta manera, tienen una vía muy eficaz de modular la actividad encefálica global. Esto se consigue esencialmente mediante la variación de los niveles de potencial de membrana (Vm) de las neuronas de proyección talámicas, las cuales tienen dos tipos básicos de funcionamiento: un modo tónico y otro en ráfaga. Se han estudiado con cierto detalle las aferencias colinérgicas del tronco encefálico al tálamo visual –núcleo geniculado lateral (NGL) y núcleo perigeniculado (NPG)–, en cuyas sinapsis participan al menos dos sustancias: el neurotransmisor acetilcolina (ACh) y el gas neuromodulador óxido nítrico (NO). Los experimentos de registro extracelular indican que el NO tiene un efecto activador tanto en el NGL como en el NPG, lo cual difiere de los efectos de la ACh, ya que en este caso el efecto sobre el NPG es principalmente inhibitorio. En la actualidad se están realizando experimentos de registro intracelular para definir con mayor precisión los efectos sinápticos de ambas sustancias.

Palabras clave: Acetilcolina, núcleo geniculado, óxido nítrico, oscilaciones del sueño, región parabraquial, tálamo.

ACETYLCHOLINE AND NITRIC OXIDE MODULATION OF THALAMIC ACTIVITY: A MASTER KEY IN THE SLEEP-WAKE CYCLE.**ABSTRACT**

Sleep-wake cycle function depends on the activity of neuronal groups located in subcortical regions. Activating systems can effectively modulate global brain activity through their connections with the thalamo-cortico-thalamic network. This is mainly achieved by changing the membrane potential levels of thalamic projection neurons, which possess two modes of spike firing: tonic and bursting. Cholinergic inputs from brainstem to visual thalamus (lateral geniculate (LGN) and perigeniculate (NPG) nucleus) have been extensively studied. In their synapses two substances are of critical importance: the neurotransmitter acetylcholine (ACh) and the gaseous neuromodulator nitric oxide (NO). Intracellular recordings have shown that NO has an activating effect over both LGN and NPG cells; which is different from ACh effects (inhibition over NPG). Ongoing intracellular experiments are trying to delimitate the synaptic effects of both substances.

Key words: Acetylcholine, geniculate nucleus, nitric oxide, parabrachium, sleep oscillations, thalamus.

Aceptado tras revisión externa: 28-04-2008.

Correspondencia:

*Javier Cudeiro. Neurocom. Dep. de Medicina. Fac. de CC. de la Salud. Campus de Oza. 15006 – A Coruña
Teléfono: 981 167000. ext. 5859. E-mail: jcu@udc.es*

INTRODUCCIÓN

La regulación y el control del ciclo vigilia-sueño implica a diversos núcleos encefálicos del tronco, diencefalo y prosencefalo basal (1). Estas regiones están conectadas entre sí de manera compleja y sus diversos tipos neuronales despliegan una variada gama de patrones de actividad a lo largo del ciclo. Los detalles de la estructura anatómica de esta extensa maquinaria se van desvelando poco a poco, así como el papel de las distintas sustancias implicadas, como la ACh, la histamina (His) o la orexina (Orx)(2, 3). Además de los neurotransmisores que siguen un patrón clásico de funcionamiento, se ha demostrado que un gas, el NO, tiene un papel importante en la modulación de los circuitos de control del ciclo vigilia-sueño (4-8). Esta sustancia es liberada por determinadas terminales axónicas y actúa de manera tanto pre- como post-sináptica, difundiendo en un volumen que puede afectar a un gran número de conexiones (7). Las interesantes propiedades como neuromodulador del NO han estimulado varias líneas de investigación, en las cuales se trata de profundizar en su papel en regiones clave del sistema regulador del ciclo vigilia-sueño como el tálamo y la corteza sensoriomotora (5, 9).

En el presente trabajo se hace una breve revisión de las propiedades estructurales y funcionales de las principales regiones implicadas en el control del ciclo vigilia-sueño, con especial énfasis en los avances más recientes sobre la función del NO.

ACTIVIDAD TALÁMICA EN EL CICLO VIGILIA-SUEÑO

El tálamo constituye la principal vía de entrada de información sensorial a la corteza

cerebral, así como uno de los puentes de gestión córtico-cortical más importantes (10, 11). Debido a ello, no es de extrañar que los sistemas activadores ascendentes del tronco encefálico tengan el tálamo como una de sus dianas principales. Los núcleos talámicos específicos reciben conexiones sensoriales (por ejemplo visuales o auditivas) y, una vez procesada la información, la envían hacia las distintas regiones corticales encargadas de cada modalidad sensorial. Por su parte, la corteza envía un gran número de axones córticofugales hacia esos mismos núcleos talámicos, de tal manera que se establece un circuito que resulta esencial en el control de la actividad encefálica global: el circuito tálamo-córtico-talámico (10, 12). La actividad electrofisiológica de las neuronas que participan en este circuito es totalmente distinta durante la vigilia y el sueño (12, 13): en condiciones de vigilia estas células presentan una descarga tónica de potenciales de acción, con actividad oscilatoria de alta frecuencia –ritmos beta (15-30 Hz) y gamma (30-100 Hz)– y sincronización entre grupos pequeños de neuronas de acuerdo con los distintos tipos de estímulos sensoriales. Por el contrario, durante el sueño no REM (NREM) las células de este circuito generan potenciales de acción en forma de ráfagas, que se repiten de manera rítmica siguiendo oscilaciones de baja frecuencia –ondas en huso (7-14 Hz) y ritmos delta (1-4 Hz) y lento (< 1 Hz)–. En este segundo caso existe una sincronización masiva entre todas las neuronas del circuito, lo cual se refleja en una señal electroencefalográfica (EEG) de gran amplitud. Durante la vigilia y el sueño REM, por su parte, el EEG es de baja amplitud precisamente por la menor sincronización neuronal (14, 15).

Esta capacidad de generar una actividad tanto tónica como en ráfagas de baja frecuencia

se debe en gran medida a las propiedades biofísicas específicas de las neuronas talámicas (13, 16). Las células de relevo (neuronas de proyección talamo-corticales) poseen dos corrientes iónicas clave para ello, la corriente de calcio de bajo umbral (IT), y la corriente de cationes activada por la hiperpolarización (I_h), también denominada corriente marcapasos. En condiciones de despolarización del V_m, que predominan durante la vigilia, estas dos corrientes no se activan; sin embargo, al disminuir la excitabilidad celular y alcanzarse V_m más bajos, IT e I_h entran en juego y propician la descarga en ráfagas. Estas características biofísicas son, por sí solas, responsables de la génesis del ritmo delta.

El otro factor que propicia las oscilaciones de baja frecuencia características del sueño NREM es la red específica de conexiones del circuito talamo-córtico-talámico (10, 16). La actividad en ráfagas generada en las neuronas de proyección talámicas se transmite tanto al núcleo reticular talámico (NRT) como a la corteza. En el primer caso, la actividad del circuito "local" talamo-NRT-talamo origina las ondas en huso características de los primeros estadios del sueño. El circuito más amplio formado entre estos dos elementos y la corteza permite que estos ritmos generados en el talamo (delta y ondas en huso) se transmitan a la corteza (y puedan, por ejemplo, ser detectados en el EEG).

Las conexiones córtico-talámicas cierran el circuito y refuerzan la actividad rítmica del sistema. En la corteza se origina durante el sueño NREM un tipo más de oscilación de baja frecuencia: el denominado ritmo lento. Éste también se transmite al talamo y, de hecho, marca el paso de las demás oscilaciones (12).

Por lo tanto, durante el sueño NREM es posible registrar en las neuronas del circuito talamo-córtico-talámico cualquiera de los ritmos arriba citados. Se desconoce la función de

esta actividad oscilatoria de baja frecuencia, aunque se barajan diversas hipótesis, como por ejemplo su papel en la deaferentación funcional de la corteza (se elimina la información que proviene de los receptores sensoriales), o bien su importancia en el refuerzo de conexiones sinápticas específicas (relacionadas con el afianzamiento de la memoria) (17).

La actividad global de este amplio circuito puede modificarse con mucha eficacia actuando sobre el nivel de V_m de las neuronas talámicas de relevo, cambiando, por lo tanto, entre los modos de respuesta tónico y en ráfaga (13). Este papel modulador lo realizan esencialmente las aferencias ascendentes del tronco encefálico. Mediante la liberación de distintas sustancias moduladoras (ACh, NO, noradrenalina, serotonina e histamina) puede aumentarse la excitabilidad de las células de relevo talámicas y potenciarse la actividad de tipo tónico (1, 10, 11, 16). Durante la vigilia las conexiones provenientes de la corteza también ejercen un papel modulador, aunque de carácter distinto, regulando con mucha precisión el filtrado de información sensorial en su viaje hacia la propia corteza (18).

La figura 1 es un esquema de las principales conexiones de este circuito talamo-córtico-talámico, poniendo como ejemplo los núcleos específicos del sistema visual: NGL y NPG (región visual del núcleo reticular talámico). Los axones con información sensorial provienen de la retina (denominada por ello región "guía"). Los axones talámicos excitan tanto las neuronas corticales como del NPG. Por su parte, las aferencias corticales excitan células del NPG y NGL. Las neuronas del NPG son GABAérgicas e inhiben las células del NGL con que contactan. Finalmente, se indica la existencia de aferencias moduladoras provenientes del tronco encefálico: el efecto global de estas aferencias sobre las neuronas de pro-

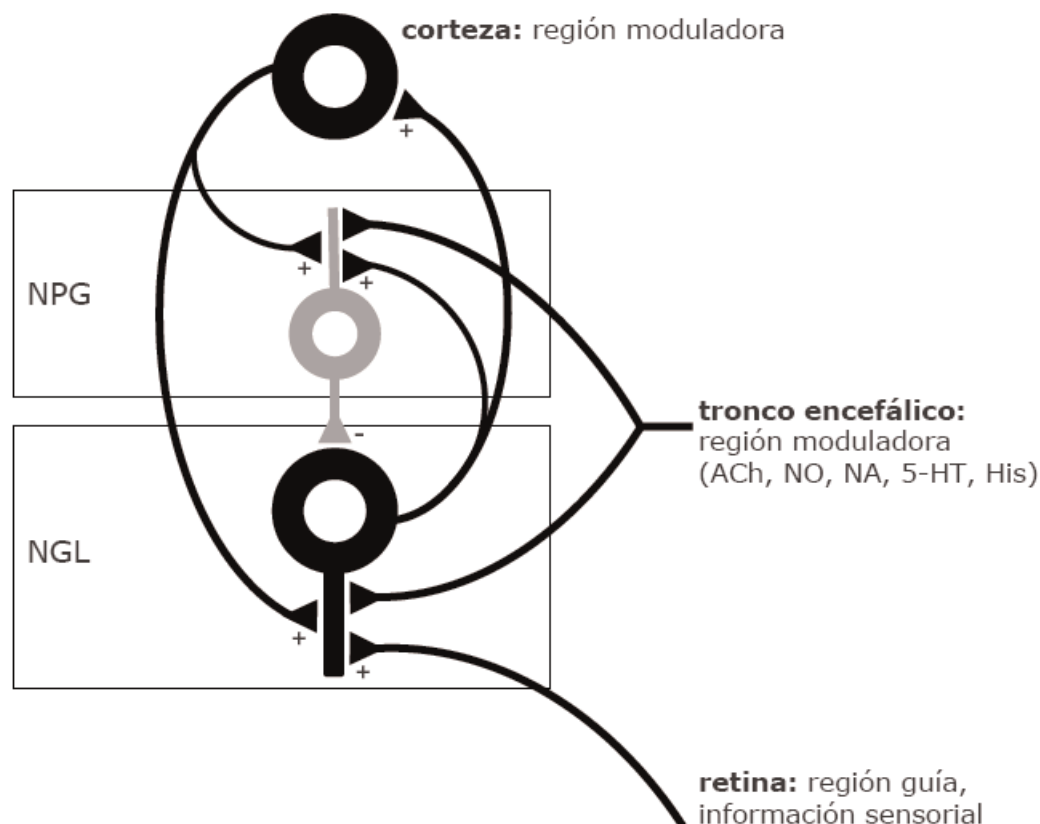


Figura 1. Esquema que indica las principales conexiones recíprocas entre el tálamo visual y la corteza cerebral, así como las aferencias sensoriales (guía) de la retina y las aferencias moduladoras del tronco encefálico. Los signos indican si el efecto sináptico es excitador (+) o inhibitor (-).

yección del NGL es la activación, aunque, como se relata más adelante, los efectos sinápticos de los distintos neuromoduladores son diferentes según los tipos neuronales con que contactan.

VÍAS SUBCORTICALES DE MODULACIÓN ENCEFÁLICA

Las aferencias del tronco encefálico tienen por lo tanto la capacidad de modificar la función del diálogo que se establece entre el tálamo y la corteza, influyendo de este modo en el estado encefálico global. En el NGL, que es el

núcleo específico mejor conocido, la aferencia más importante de este tipo es la formada por los axones colinérgicos provenientes de la región peribraquial (PBR)(10, 19). Estas terminales también poseen la enzima sintasa del óxido nítrico, responsable de la formación de NO, por lo que se ha propuesto que la llegada de potenciales de acción induce tanto la liberación de ACh como de NO (20). Experimentalmente es posible observar la eficacia con que la activación de esta ruta modifica la función cortical: en la figura 2 se muestran dos ejemplos de EEG focales (o electrocorticogramas, ECoG) obtenidos en la corteza visual primaria

de un gato anestesiado. En la parte izquierda se observa la actividad oscilatoria de baja frecuencia y gran amplitud característica del sueño (también inducida por la anestesia, en este caso isofluorano). La aplicación de microestimulación eléctrica en el PBR (a través de un electrodo bipolar situado mediante estereotaxis) durante 2 segundos a 50 Hz, induce una modificación drástica del ECoG, el cual pasa a mostrar oscilaciones de mayor frecuencia (como puede comprobarse en un análisis de frecuencias) y baja amplitud. Se ha producido por lo tanto un cambio en la actividad del circuito tálamo-córtico-talámico, pasando del modo en ráfaga al modo tónico, debido en gran medida a la activación que las fibras del PBR evocan sobre el tálamo.

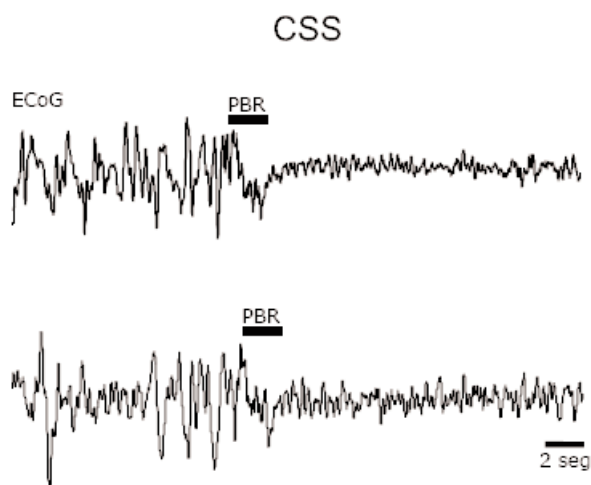


Figura 2. Dos registros de actividad electrocorticográfica (ECoG) obtenidos de la corteza somatosensorial (CSS) de un gato anestesiado. La estimulación en la región peribraquial (PBR, líneas horizontales sobre los registros) induce un cambio en el ECoG, eliminando la actividad de baja frecuencia y gran amplitud característica de los estados de sueño y anestesia.

Hay además otras rutas ascendentes de control que es preciso citar para tener una visión completa de los sistemas activadores. En la región mesopontina existen células noradrenérgicas (en el locus coeruleus) y serotoninérgicas (en los núcleos del rafe) cuyos ciclos de activación están directamente relacionados con la vigilia, con una descarga de potenciales de acción disminuida durante el sueño NREM y mínima durante el sueño REM (1, 15). Las ramificaciones axonales de estas neuronas alcanzan gran parte del encéfalo, especialmente el hipotálamo, el tálamo, el prosencéfalo basal y la corteza cerebral.

En la región hipotalámica se encuentran grupos de neuronas que también aumentan su actividad con la vigilia; se trata de neuronas orexinérgicas (en el hipotálamo lateral) e histaminérgicas (en el hipotálamo posterior). Los axones de estas células alcanzan los núcleos mesopontinos arriba citados y también la corteza cerebral y el prosencéfalo basal.

Existe por lo tanto una red neural formada por núcleos situados en el tronco encefálico, el hipotálamo, el prosencéfalo basal y el tálamo. Todas estas regiones tienen conexiones entre sí que dan lugar a un complejo mecanismo de autorregulación y, además, todas ellas envían axones supuestamente activadores a la corteza cerebral (21).

Se ha observado que la ACh y el NO son dos sustancias que colocalizan en todas estas regiones encefálicas, lo cual ha llevado a investigar su papel en la modulación de las transiciones entre vigilia y sueño (5, 20-22).

EL ÓXIDO NÍTRICO COMO NEUROMODULADOR

Hay dos rutas en las cuales los resultados experimentales indican que el NO participa en la activación encefálica (por ejemplo en la tran-

sición sueño-vigilia). Una de ellas es la ya comentada conexión entre el tronco y el tálamo y que en el caso del NGL está formada principalmente por los axones del PBR. La otra vía está formada por los axones colinérgicos que parten del prosencéfalo basal y alcanzan gran parte de la corteza cerebral (23, 24). Experimentos realizados por nuestro grupo sugieren que la activación de estas neuronas (en concreto las células Ch4 del núcleo basal de Meynert) induce la liberación de NO en la corteza, el cual favorece la transición del sueño de ondas de baja frecuencia a un patrón electroencefalográfico de alta frecuencia (5).

Anteriormente nuestro laboratorio ya había demostrado la participación del NO a nivel talámico (9, 25-29): mediante la realización de registros electrofisiológicos extracelulares se pudo comprobar que en el NGL la liberación de este gas facilita la activación neuronal y la transmisión de la información visual, actuando al menos sobre los receptores de tipo NMDA

que poseen las neuronas de relevo. En este caso el papel activador coincide con el de la ACh y se supone que ambas sustancias interaccionan de alguna manera para potenciar sus efectos. Sin embargo en el NPG, región en la que la ACh tiene un efecto principalmente inhibitor, los resultados experimentales indicaron que el NO produce también estimulación.

La figura 3 es un ejemplo idealizado (pero construido a partir de datos reales) que muestra la participación del NO en la facilitación de la información visual a nivel del NGL. Los histogramas representan la respuesta de una célula (potenciales de acción por segundo) ante la presentación de un estímulo visual en su campo receptor (un enrejado móvil formado por barras claras y oscuras que se desplazan lateralmente). Se induce una clara respuesta (control), la cual disminuye considerablemente al aplicar 7-Nitroindazol, un bloqueante específico del NO neuronal.

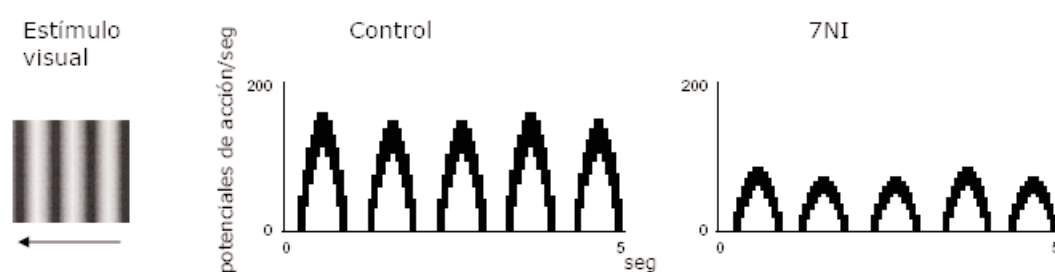


Figura 3. Respuesta característica de una neurona del NGL a un estímulo visual repetitivo consistente en barras móviles claras y oscuras (control). A la derecha se representa la respuesta al mismo estímulo tras aplicar (i.v.) un bloqueante del óxido nítrico neuronal: 7-Nitroindazol (7NI).

Estos y otros experimentos realizados con registros extracelulares indican el efecto del NO sobre la generación de potenciales de acción de las células estudiadas, pero no dan información sobre los mecanismos sinápticos. Para conocer con precisión los procesos sinápticos evocados por ACh y NO en los núcleos del tálamo es necesario recurrir a técnicas de registro intracelular y con ello estudiar las variaciones del Vm que se producen en condiciones normales y tras la manipulación farmacológica de las distintas sustancias implicadas.

FUNCIÓN DE LA ACh Y EL NO A NIVEL TALÁMICO

Una de las líneas actuales de investigación de nuestro grupo de investigación se centra en desvelar los mecanismos sinápticos mediante los cuales la liberación de ACh y NO por las aferencias del tronco encefálico modula la actividad talámica. A pesar de la importancia de esta ruta en los mecanismos de atención y en el control del ciclo vigilia-sueño, todavía no están claros los cambios que estos neuromoduladores inducen en las propiedades electrofisiológicas de las neuronas con que contactan.

El efecto de la ACh ha sido el más estudiado hasta el momento (16, 30-33); en general se considera que este neurotransmisor despolariza las neuronas de proyección del NGL y, a la vez, hiperpolariza las neuronas GABAérgicas del NPG, con un efecto neto facilitador sobre el NGL. El histograma de la figura 4 muestra la activación inducida por la ACh sobre una neurona del NGL. Se trata de un experimento de registro extracelular combinado con la eyección local de diversas sustancias mediante microiontoforesis (técnica que se basa en la repulsión de iones con carga eléctrica del mismo signo): la aplicación de ACh aumenta de manera considerable el número de potencia-

les de acción; por su parte, la eyección de atropina (antagonista de receptores muscarínicos) disminuye la actividad basal. En los experimentos de registro intracelular en neuronas de proyección talámicas (30) se observa que el efecto activador de la ACh se debe a una despolarización del Vm mediada por la activación de dos tipos de receptores: nicotínicos, que inducirían una despolarización rápida inicial, y muscarínicos, responsables de una segunda despolarización de gran duración (del orden de varios segundos). El efecto sináptico de la ACh sobre las neuronas GABAérgicas del NPG es esencialmente inhibitorio, a través de receptores muscarínicos, aunque también existe un rápido efecto inicial despolarizador que todavía está poco caracterizado (33, 34).

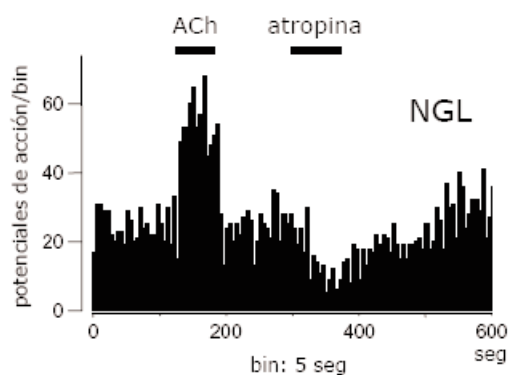


Figura 4. Histograma de la evolución temporal de la respuesta (potenciales de acción) de una neurona del NGL. La eyección local (por microiontoforesis) de ACh induce un aumento de actividad; por el contrario, la eyección del antagonista muscarínico atropina induce una disminución de la respuesta.

En lo que respecta al NO, los registros extracelulares indican que este gas tiene un efecto activador tanto en el NGL como en el NPG (9). La acción de las terminales de la

región parabraquial sobre el NPG es por lo tanto una combinación de efectos inhibidores (ACh) y activadores (NO). Esta discrepancia podría explicarse si se considera que el papel del NO es el de proporcionar una activación global y difusa de todo el sistema (importante por ejemplo en la transición sueño-vigilia), dejando para la ACh el trabajo de modulación fina que se requiere en distintos estados de atención, en donde es necesario sincronizar los efectos sinápticos en NGL y NPG.

En cualquier caso, es preciso realizar registros in vivo de la actividad intracelular de neuronas individuales para definir con precisión el papel de la ACh y el NO sobre el tálamo, así como los mecanismos implicados que en su momento pudieran ser susceptibles de servir como dianas farmacológicas con fines terapéuticos. Los datos iniciales de que se disponen indican que la interacción de las aferencias del tronco encefálico con el NGL y NPG es de gran complejidad dada la diversidad de efectos sinápticos observados. En nuestro laboratorio estamos realizando experimentos de registro intracelular in vivo en el NGL y NPG de gatos anestesiados, combinados con la microestimulación eléctrica de las aferencias retinianas y del PBR. El objetivo es discriminar los efectos sinápticos inducidos por ACh y NO mediante la manipulación farmacológica. Los resultados preliminares en condiciones control muestran la citada complejidad de estas sinapsis. En la figura 5 se muestra, a modo de ejemplo, la respuesta sináptica de una neurona del NPG a la estimulación en el PBR: aunque como se ha comentado previamente se considera que la ACh tiene un efecto esencialmente inhibitor sobre estas neuronas, se observa que existe también una clara despolarización inicial. Desconocemos el papel específico de la ACh y el NO en el desarrollo de esa respuesta. Es probable que los experimentos en curso en los que

se realiza el bloqueo selectivo de una u otra sustancia nos ayuden a delimitar con mayor precisión el funcionamiento de esta vía nerviosa.

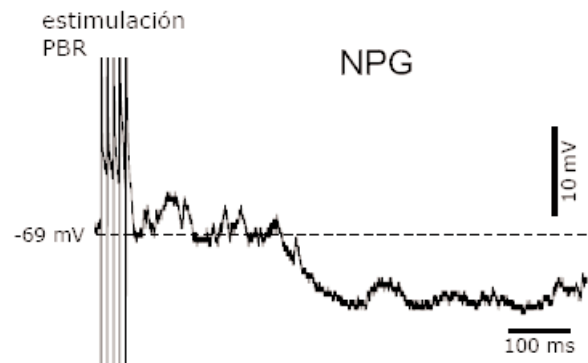


Figura 5. Registro intracelular del V_m de una neurona del NPG de un gato. La activación de las aferencias provenientes del PBR mediante microestimulación eléctrica (ráfaga de 5 estímulos indicados por las barras verticales) induce una serie inicial de despolarizaciones, seguida por una larga hiperpolarización.

CONCLUSIONES

El estudio de las propiedades electrofisiológicas y biofísicas básicas de las neuronas talámicas ha puesto de manifiesto la importancia de esta región encefálica en el control global de la actividad encefálica. Las células tálamo-corticales presentan dos modos de actividad claramente diferenciados –tónico y en ráfaga–, que se transmiten al resto del circuito tálamo-córtico-talámico y que definen, en gran medida, los ritmos de actividad que diferencian el estado de sueño del de vigilia. Esta actividad talámica es modulada con mucha eficacia por las aferencias provenientes de las regiones activadoras del tronco encefálico, especialmente por termi-

nales que liberan ACh y NO. Los procesos que tienen lugar en las sinapsis que estas terminales realizan con las neuronas talámicas son complejos y poco conocidos, e incluyen efectos tanto excitadores como inhibidores. El estudio *in vivo* de los efectos sinápticos intracelulares servirá para definir el papel que ejercen los distintos neuromoduladores sobre las células talámicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(8):591-605.
2. Taheri S, Zeitzer JM, Mignot E. The role of hypocretins (orexins) in sleep regulation and narcolepsy. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:283-313.
3. del Cid-Pellitero E, Garzon M. [Modulation by the hypocretinergic/orexinergic neurotransmission system in sleep-wakefulness cycle states]. *Rev Neurol* 2007;45(8):482-90.
4. Cudeiro J, Rivadulla C, Grieve KL. A possible role for nitric oxide at the sleep/wake interface. *Sleep* 2000;23(6):829-35.
5. Marino J, Cudeiro J. Nitric oxide-mediated cortical activation: a diffuse wake-up system. *J Neurosci* 2003;23(10):4299-307.
6. Leonard TO, Lydic R. Pontine nitric oxide modulates acetylcholine release, rapid eye movement sleep generation, and respiratory rate. *J Neurosci* 1997;17(2):774-85.
7. Garthwaite J, Boulton CL. Nitric oxide signaling in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1995;57:683-706.
8. Prast H, Philippu A. Nitric oxide as modulator of neuronal function. *Prog Neurobiol* 2001;64(1):51-68.
9. Cudeiro J, Rivadulla C. Sight and insight--on the physiological role of nitric oxide in the visual system. *Trends Neurosci* 1999;22(3):109-16.
10. Sherman SM, Guillery RW. Exploring the thalamus and its role in cortical function (2^a ed.). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press; 2006.
11. Shepherd GM, ed. The synaptic organization of the brain (5^a ed). New York: Oxford University Press; 2004.
12. Steriade M. Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience* 2000;101(2):243-76.
13. Steriade M, McCormick DA, Sejnowski TJ. Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 1993;262(5134):679-85.
14. Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(9):679-93.
15. Reinoso-Suarez F, de Andres I, Rodrigo-Angulo ML, Garzon M. Brain structures and mechanisms involved in the generation of REM sleep. *Sleep Med Rev* 2001;5(1):63-77.
16. Steriade M, Jones EG, McCormick DA. Thalamus, Vol I: Organization and function. Oxford: Elsevier; 1997.
17. Stickgold R, Walker MP. Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci* 2005;28(8):408-15.
18. Koch C. The action of the corticofugal pathway on sensory thalamic nuclei: a hypothesis. *Neuroscience* 1987;23(2):399-406.
19. Erisir A, Van Horn SC, Sherman SM. Relative numbers of cortical and brainstem inputs to the lateral geniculate nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(4):1517-20.
20. Bickford ME, Gunluk AE, Guido W, Sherman SM. Evidence that cholinergic axons from the parabrachial region of the brainstem are the exclusive source of nitric oxide in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J Comp Neurol* 1993;334(3):410-30.
21. Marino J, Cudeiro J. [How does the brain wake up? The nitric oxide blow]. *Rev Neurol* 2006;42(9):535-41.
22. Bickford ME, Gunluk AE, Van Horn SC, Sherman SM. GABAergic projection from the basal forebrain to the visual sector of the thalamic reticular nucleus in the cat. *J Comp Neurol* 1994;348(4):481-510.
23. Zaborszky L, Duque A. Sleep-wake mechanisms and basal forebrain circuitry. *Front Biosci* 2003;8:d1146-69.
24. Szymusiak R. Magnocellular nuclei of the basal forebrain: substrates of sleep and arousal regulation. *Sleep* 1995;18(6):478-500.
25. Cudeiro J, Grieve KL, Rivadulla C, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Acuna C. The role of nitric oxide in the transformation of visual information

- within the dorsal lateral geniculate nucleus of the cat. *Neuropharmacology* 1994;33(11):1413-8.
26. Cudeiro J, Rivadulla C, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Acuna C, Alonso JM. Modulatory influence of putative inhibitors of nitric oxide synthesis on visual processing in the cat lateral geniculate nucleus. *J Neurophysiol* 1994;71(1):146-9.
 27. Cudeiro J, Rivadulla C, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Martinez L, Grieve KL, et al. Further observations on the role of nitric oxide in the feline lateral geniculate nucleus. *Eur J Neurosci* 1996;8(1):144-52.
 28. Cudeiro J, Rivadulla C, Rodriguez R, Grieve KL, Martinez-Conde S, Acuna C. Actions of compounds manipulating the nitric oxide system in the cat primary visual cortex. *J Physiol* 1997;504 (Pt 2):467-78.
 29. Rivadulla C, Rodriguez R, Martinez-Conde S, Acuna C, Cudeiro J. The influence of nitric oxide on perigeniculate GABAergic cell activity in the anaesthetized cat. *Eur J Neurosci* 1996;8(12):2459-66.
 30. Curro Dossi R, Pare D, Steriade M. Short-lasting nicotinic and long-lasting muscarinic depolarizing responses of thalamocortical neurons to stimulation of mesopontine cholinergic nuclei. *J Neurophysiol* 1991;65(3):393-406.
 31. Lorincz ML, Crunelli V, Hughes SW. Cellular dynamics of cholinergically induced alpha (8-13 Hz) rhythms in sensory thalamic nuclei in vitro. *J Neurosci* 2008;28(3):660-71.
 32. Hu B, Steriade M, Deschenes M. The effects of brainstem peribrachial stimulation on neurons of the lateral geniculate nucleus. *Neuroscience* 1989;31(1):13-24.
 33. Hu B, Steriade M, Deschenes M. The effects of brainstem peribrachial stimulation on perigeniculate neurons: the blockage of spindle waves. *Neuroscience* 1989;31(1):1-12.
 34. Lee KH, McCormick DA. Acetylcholine excites GABAergic neurons of the ferret perigeniculate nucleus through nicotinic receptors. *J Neurophysiol* 1995;73(5):2123-8.