

**TÓPICOS ESENCIALES  
DE NEUROCIENCIAS**

**José Enrique Marianetti**

***Tópicos Esenciales de  
Neurociencias***



**Editorial de la  
Universidad del Aconcagua**

Marianetti, José Enrique  
Tópicos esenciales de neurociencias - la ed. – Mendoza : Universidad del  
Aconcagua, 2007. 204 p. ; 21x16 cm.

ISBN 978-987-23232-3-3

I. Neurociencias 2. Neurotransmisión. I. Título  
CDD 616.8

Diagramación y diseño de tapa: Arq. Gustavo Cadile

La obra que ilustra la portada pertenece a José Enrique Marianetti y se titula  
“Última Nevada en Villavicencio. 1998”

La fotografía de la obra es de Adriana Pujol

Copyright by Editorial de la Universidad del Aconcagua

Catamarca 147 (M5500CKC) Mendoza

Teléfono (0261) 5201681

e-mail: editorial@uda.edu.ar

Queda hecho el depósito que marca la ley 11723.

Impreso en Mendoza - Argentina

Primera Edición: agosto de 2007

ISBN: 978-987-23232-3-3.

Reservados todos los derechos. No está permitido reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información ni transmitir ninguna parte de esta publicación, cualquiera sea el medio empleado –electrónico, mecánico, fotocopia, grabación, etc.-, sin el permiso previo de los titulares de los derechos de propiedad intelectual.

*A la esperanza, representada por  
mi última nieta, Ana María y  
mi segunda esposa, Margarita,  
ambas pilares fundamentales  
de mi actual existencia.  
Con amor*

## **Agradecimientos**

*A los maestros del ayer, que empuñando la esteva de su amor docente, encauzaron mi pasión por el estudio científico.*

*A los centenares de alumnos, cuya actitud inquisitiva ayudó a mi formación docente, con la esperanza depositada en un vertiginoso desarrollo del conocimiento en la esfera de la psiconeuroinmunoendocrinología, campo aún virgen, y con la mirada puesta en el descubrimiento que devendrá, algún día, aplicado a las ciencias del hombre.*

## ÍNDICE

<b>ÍNDICE DE LÁMINAS</b> .....	<b>15</b>
<b>PRÓLOGO</b> .....	<b>17</b>
<b>EXORDIO</b> .....	<b>19</b>

### CAPITULO 1

<b>El Sistema Nervioso y sus particularidades específicas</b> .....	<b>21</b>
Formación inicial del sistema nervioso .....	23
Migración neuronal .....	24
Cómo crece y halla su camino el axón .....	25
Plasticidad neural .....	25
Interacciones tróficas. Formación de conexiones neuronales.....	28
Receptores de neurotrofinas .....	28
Señales fijas para guía del axón.....	29
Plasticidad en el reflejo espinal de flexión .....	30
Hipocampo. Potenciación sináptica a largo plazo .....	31
Plasticidad cortical .....	31
Encefalización .....	33
Especialización hemisférica .....	36
Lenguaje y lateralización.....	38

### CAPÍTULO 2

<b>Detalles sobre sensibilidad y motricidad</b> .....	<b>41</b>
Sensibilidad. Procesamiento sensitivo.....	43
Componentes somatosensitivos del tálamo .....	44

Corteza motora ..... 45  
Circuitos medulares y control motor ..... 46

### CAPÍTULO 3

**Núcleos Grises Importantes..... 51**  
El pulvinar ..... 53  
Núcleo Accumbens..... 59

### CAPÍTULO 4

**Músculo ..... 71**  
Husos musculares ..... 73  
Fibra muscular esquelética ..... 73  
Filamento de miosina..... 78  
Filamento de actina..... 78  
Mecánica de la contracción del músculo esquelético ..... 80  
Sumación de la contracción ..... 80  
Onda de sumación ..... 80  
Tetanización ..... 82  
Transmisión neuromuscular. Funcionamiento del músculo liso..... 82  
Contracción del músculo liso..... 83  
Base química para la contracción ..... 84  
Uniones neuromusculares del músculo liso..... 85  
Anatomofisiología del músculo cardíaco..... 85  
Sistema especial excitatorio y conductivo del corazón..... 86

### CAPÍTULO 5

**Particularidades del Simpático ..... 89**  
Breve aproximación a la anatomía del simpático ..... 91

### CAPÍTULO 6

**Neurotransmisión. Neurotransmisores y Receptores..... 95**  
Nociones generales sobre neurotransmisión..... 97

Neurotransmisión química.....	101
Síntesis .....	102
Almacenamiento.....	102
Liberación.....	103
Recepción postsináptica del transmisor.....	103
Receptores presinápticos .....	105
Degradación y/o recaptación del neurotransmisor .....	105
Tipos de sistemas de neurotransmisores y sus características .....	106
El sistema colinérgico en el SNC .....	106
Los sistemas aminérgicos.....	107
Los sistemas aminoacidérgicos .....	107
El GABA.....	107
Los sistemas peptidérgicos.....	108
Transmisión del impulso nervioso y fisiología sináptica.....	108
Organización del sistema nervioso. Circuitos neuronales y neurotransmisores.....	110
Patología por alteración de los neurotransmisores .....	113
Criterios de identidad de un neurotransmisor .....	115
Neuromediadores.....	116
Transmisión dopaminérgica .....	116
Transmisión noradrenérgica .....	117
Transmisión serotoninérgica .....	117
Transmisión colinérgica .....	118
Transmisión GABAérgica .....	118
Distribución anatómica de los neurotransmisores en el sistema nervioso central .....	118
Acetilcolina .....	118
Dopamina .....	119
Noradrenalina.....	119
Serotonina.....	120
GABA .....	120
Neuropéptidos .....	121
Péptidos opiáceos .....	121



Histamina.....	121
Vías histaminérgicas en el sistema nervioso central.....	122
Principales neuropéptidos en mamíferos.....	122
Anatomía y funciones de los sistemas moduladores difusos.....	123
Locus Coeruleus noradrenérgico.....	123
Sustancia negra dopaminérgica y área tegmental ventral.....	123
Prosencéfalo basal colinérgico y complejos del tronco basal.....	124
Núcleos serotoninérgicos del rafe.....	124
Receptores.....	125
Adrenérgicos.....	125
Dopaminérgicos.....	126
Seroninérgicos.....	126
Histaminérgicos.....	126
Colinérgicos.....	126
Receptores de aminoácidos excitadores (glutamato, aspartato, homoeisteato).....	127
Receptores de aminoácidos inhibidores (GABA).....	127
Receptores de glicina.....	127
Receptores de neuropéptidos.....	128

## CAPITULO 7

<b>Sobre el Aprendizaje y la Memoria.....</b>	<b>129</b>
Aprendizaje.....	131
Bases instintivas de la conducta.....	132
Orígenes históricos de las teorías del aprendizaje.....	136
Aprendizaje y memoria.....	145

## CAPÍTULO 8

<b>La Formación reticular, los sistemas de alarma y la atención.....</b>	<b>153</b>
La formación reticular.....	155
Sistemas de arousal y atención.....	165

## CAPITULO 9

<b>Sinapsis y dolor .....</b>	<b>169</b>
Tipos de sinapsis .....	171
Sinapsis eléctricas .....	171
Sinapsis químicas .....	172
Receptores y efectores de los neurotransmisores. ....	172
Canales regulados por GABA y glicina .....	174
Canales regulados por un transmisor .....	175
Canales regulados por un aminoácido .....	175
Canales regulados por glutamato.....	175
Dolor. ....	176
Componentes nociceptivos de tálamo y corteza .....	177
Opioides endógenos. ....	177

## CAPITULO 10

<b>Neurotoxinas .....</b>	<b>179</b>
Que afectan a los canales iónicos .....	181
Que afectan a la liberación de neurotransmisores .....	181
Sobre los receptores postsinápticos. (animales y vegetales).....	182

## CAPITULO 11

<b>Aproximación a las afasias .....</b>	<b>185</b>
Afasias .....	187
<b>PALABRAS FINALES.....</b>	<b>195</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>199</b>

## ÍNDICE DE LÁMINAS

Los gráficos han sido realizados por José Enrique Marianetti

Formación del tubo neural.....	34
Embrión humano de cuatro semanas .....	35
Huso muscular. Relación con las grandes fibras musculares esqueléticas ..	74
Punto de contacto entre terminal axónico y membrana de fibra muscular ..	75
Naturaleza “Sincicial” del músculo cardíaco .....	76
Unidad motora. Estructura de la fibra muscular .....	81
Conexiones entre Sistema Límbico y Rinencéfalo.....	99
Principales Sistemas de Neurotransmisores	
Noradrenalina (sistema del Locus Coeruleus).....	113
Noradrenalina (sistema lateral del tegmento).....	113
Dopamina .....	114
Adrenalina.....	114
Serotonina .....	115
Área aproximada de ocupación del sistema límbico en el cerebro humano	133
Áreas correspondientes a las variedades del lenguaje .....	188
Áreas cerebrales correspondientes al lenguaje hablado.....	189
Sustrato central del lenguaje.....	190
Áreas del lenguaje .....	191

## PRÓLOGO

Cuando el Dr. Marianetti me pidió que prologara este libro surgió inmediatamente la pregunta de por que yo había sido el elegido para tan honorable misión sobre todo no siendo un tema de mi especialidad, y la respuesta no tardó en surgir: el Dr. Marianetti es sobre todo un docente, y no sólo esto sino que ha dedicado prácticamente su vida a la formación disciplinar y humana de los estudiantes, por eso el honor, porque estimaba que el ámbito de la presentación de este libro debía ser en términos que remitieran a la Academia.

En esta nueva obra puede advertirse una vez más la extrema vocación docente del autor y la capacidad integrativa del saber de que siempre ha hecho gala, dejando de lado las parcialidades científicas y priorizando el compromiso sólo con la difusión generosa de sus conocimientos.

Como en todas sus obras, en esta enfoca un tema de extraordinaria actualidad y practicidad como es el de las neurociencias y lo hace desde su preocupación para brindar al estudiante una serie de conocimientos claros y ordenados sobre la base en la que se estructura el comportamiento humano.

Siguiendo la lógica de la estructuración del aprendizaje guía al alumno y lo acompaña en un recorrido que comienza en la descripción y el análisis de las estructuras que componen el aparato neurológico para terminar describiendo factores del comportamiento como resultado del funcionamiento holístico de esta unidad que es el hombre.

El acercamiento que el autor realiza a los estudiantes de los principios básicos de las neurociencias patentiza la necesidad de asumir la dialéctica permanente entre cerebro psiquismo y mente no admitiendo parcialidades y obligando a una comprensión del ser humano como entidad total.

El diagnóstico y tratamiento de las conductas, quehacer específico de la Psicología, no puede hoy dejar de lado los innegables aportes y descubrimientos realizados por las neurociencias. Como bien lo señala el autor, la disciplina psicológica se ha visto invadida por un lenguaje proveniente de estas ciencias que ha dado una nueva perspectiva a la comprensión de los mecanismos como el aprendizaje y la memoria, permitiendo una comprensión más acabada de la conducta.

Es de destacar el logrado equilibrio entre la profundidad y precisión de los conocimientos y el lenguaje claro y transparente, lo que permite una comprensión inmediata del texto sin quitarle profundidad al conocimiento transmitido.

Sin duda este nuevo aporte del Dr. José Enrique Marianetti a la formación integral y actualizada de los estudiantes será de significativo impacto en el desarrollo del ejercicio profesional, así como disparador de inquietudes investigativas.

*Lic. Hugo A. Lupiañez*  
*Decano Facultad de Psicología*  
*Universidad del Aconcagua*  
*25 de junio 2007*

## EXORDIO

*“La dicha de mi vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar.”*

*Lang.*

En más de cuarenta años de docencia, he tenido que aprender a enseñar y en esa tarea he crecido. A mis alumnos, que cuento por centenares, debo agradecerles el que me hayan motivado, manteniéndome encendida la sed de saber y el haberme obligado a una continua nutrición, revisión y, no pocas veces a la modificación de mis conocimientos y posturas.

Durante el largo camino que inicié por vocación, nunca improvisé, tratando siempre de dar lo mejor de mí, percatándome de cómo me era necesario un ejercicio constante, y que era él quien después me permitía una soltura no presente al principio.

Fui así formándome como docente y como persona, pero, además, en el ejercicio profesional, esa docencia, esa claridad, me ayudaron sobremedida.

El constante uso del cerebro y de la voluntad me encuentran hoy lleno de energía, con actitud positiva hacia la vida, dispuesto a seguir trabajando.

En esta modesta entrega, que no tiene las pretensiones de libro de texto ni de manual, he desarrollado una serie de temas que no se alcanzan a dictar con profundidad durante el cursado normal de las distintas asignaturas que he ejercido, dado el exiguo tiempo que se les asigna.

Estos tópicos, que juzgo trascendentes, son expresión de lo nuevo, de lo más complicado y desafiante que se presenta hoy en el campo científico para una disciplina como la Psicología.

Se observará que hablamos de microscopía electrónica, de trazados electroencefalográficos, de neurotransmisores, de fisicoquímica del tejido cerebral, de la dimensión molecular y de tantas otras maravillas extrañas antaño y también hoy para quién no fuera hombre de ciencia.

Actualmente estos enfoques invaden las disciplinas psicológicas, desde la interpretación de los mecanismos de aprendizaje y memoria hasta las intimidades de la neurotransmisión dándole una nueva cara a las disciplinas psicológicas y a la interpretación de los fenómenos conductuales, proporcionando nuevas armas para la lucha eficaz contra las enfermedades mentales y los trastornos de conducta.

En ciencia, nada se pierde. No se pretende con esta obra, "incendiar la Biblioteca de Alejandría" de los conocimientos y prácticas psicológicas de hoy, sino comenzarlas a ver, discutir y desentrañar desde éstas nuevas ópticas, que, por lo demás, ya están instaladas como cuerpos de doctrina y experimentación en todo el mundo, que ya entiende a la Psicología, sin desconocerle ningún otro atributo, como una ciencia biológica.

Ojalá el estudiante pueda tener acceso y profundizar en éstos tópicos, y así estar preparado para enfrentar el lenguaje del futuro.

Hasta Siempre.

*El Autor*

# **CAPÍTULO 1**

## **EL SISTEMA NERVIOSO Y SUS PARTICULARIDADES ESPECÍFICAS.**



## CAPÍTULO I

# EL SISTEMA NERVIOSO Y SUS PARTICULARIDADES ESPECÍFICAS.

### FORMACIÓN INICIAL DEL SISTEMA NERVIOSO

Tanto el sistema nervioso como los epitelios sensoriales derivan de zonas del tegmento primitivo (tegumento). La base de todo el sistema es una faja engrosada del ectodermo (placa neural o placa nerviosa), situada a lo largo de la línea medio dorsal del embrión. Al principio la placa es aplanada y su espesor es el de una simple capa de células. Rápidamente se estratifica, difiriendo el ritmo de crecimiento en los bordes y el plano medio. Como consecuencia de este crecimiento desigual, la placa se dobla, formando el canal neural, lo que ocurre al mismo tiempo que la aparición de las somites. A cada lado, el canal está bordeado por el pliegue neural, más elevado. El canal sigue ahondándose y los pliegues engrosados se encuentran de pronto y se fusionan, completando, como consecuencia, el arrollamiento de la placa original y forman el tubo neural. Al finalizar ese proceso, el tubo queda colocado por debajo del ectodermo y separado de él. Sus células precursoras son las células precursoras neurales. Las más alejadas de la línea ventral (dorsales), darán origen a las neuronas sensitivas. En la porción ventral o rostral se originarán las células motoras. Las células de la cresta neural migrarán para formar las neuronas y la glía de los ganglios sensitivos y simpáticos, la parte secretora de la glándula suprarrenal y el sistema nervioso entérico. Hay sitios de proliferación

celular diferencial conocidos como rombómeros. El ácido retinoico, derivado de la vitamina A, es una molécula modificadora de la expresión genética. Activa una clase singular de factores de transición o transcripción que modulan la expresión de genes particulares. Las hormonas peptídicas son otra clase de inductores a las que pertenecen las familias del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FGF) y el Factor de Crecimiento Transformador, que nacen de la notocorda, la placa del piso y el ectodermo neural y se unen a los receptores de la superficie celular, muchas de las cuales son proteincinasas. Derivan del telencéfalo la corteza cerebral, los ganglios basales, el hipocampo, el bulbo olfatorio y el encéfalo basal anterior. En cuanto a cavidades, los ventrículos laterales del diencefalo derivan el tálamo dorsal, el hipotálamo y el tercer ventrículo. Del mesencefalo derivan los colículos superior e inferior y el acueducto de Silvio. Del metencefalo, el cerebelo y la protuberancia anular y el cuarto ventrículo. Del mielencefalo, el bulbo raquídeo, la médula espinal, el cuarto ventrículo y el conducto raquídeo o del epéndimo.

## **MIGRACIÓN NEURONAL**

La mayoría de las neuronas en desarrollo surgen de la zona ventricular del tubo neural, viajando varios milímetros. Las células de la cresta neural son guiadas en gran parte a lo largo de vías migratorias distintas, por moléculas adhesivas especializadas en la matriz celular.

Las células de médula espinal, hipocampo, cerebelo y corteza, reptan a lo largo de un tipo particular de célula glial, la guía radial, que actúa como guía celular. Algunas células migran sin su beneficio. Pero la glía radial si está presente donde hay capas, como en la corteza motora del hipotálamo y el cerebelo. Los principales causantes de la diferenciación celular en la cresta neural son factores de crecimiento hormonal peptídico. Estos efectos dependen de la localización de la célula precursora y de fenómenos moleculares como el señalamiento célula a célula, la regulación transcripcional y la expresión genética. Una vez terminada la migración, las células extienden sus axones e inclinan la formación de sinapsis con células blanco (target cells) ayudadas por moléculas difusibles que atraen los axones en crecimiento y por neurotrofinas.

## COMO CRECE Y HALLA SU CAMINO EL AXÓN

R. G. Harrison observó, por primera vez, la extensión "in vitro" de los axones.

La energía del axón nace del cono de crecimiento del extremo del axón que se extiende, pudiendo modificar la velocidad o la dirección del crecimiento. Los conos poseen filopodios, con los cuales tocan o censan el ambiente y también lamelopodios. La matriz celular es rica en laminina y fibronectina. La membrana del cono contiene receptores conocidos como integrinas que se fijan a las moléculas de laminina y fibronectina, produciendo cambios en los mensajeros intracelulares, como el calcio y el trifosfato de inositol, que promueven y guían la extensión de los axones. Además, las superficies celulares poseen cadherinas (proteínas de formas diferentes, codificadas por genes diferentes). Las moléculas de cadherinas reconocen a las similares y se fijan a ellas en forma de calcio dependiente. En cambio las moléculas de adhesión celular son calcio-independientes, similares a las inmunoglobulinas en cuanto a su estructura. Hay dos tipos: las de la neuroglía o moléculas de adhesión celular Ng, facilitadoras de la elongación de los astrocitos y células de Schwann y las de adhesión celular N, en axones en crecimiento. Sus alteraciones producen trastornos humanos hereditarios que conducen al retardo mental e hidrocefalia por mutación en la codificación genética de las moléculas de adhesión celular Ng. También producen ausencia de cuerpo calloso (Errores de señalamiento responsable de la navegación de axones). (Bear, Connors, Paradiso. op. cit.)

## PLASTICIDAD NEURAL

Se llama así a los cambios conductuales resultantes de la experiencia sobrevenidos como consecuencia de las modificaciones de las propiedades de un número considerable de neuronas individuales y de un gran número de sinapsis. La complejísima información recibida es procesada por grandes conjuntos neuronales que actúan simultáneamente. Existe una gran variedad de tipos capaces de explicar las modificaciones conductuales producidas por la experiencia. Si el cambio es extenso, la plasticidad puede afectar a la excitabilidad, a las interacciones sinápticas o a ambas. Las alteraciones en la transmisión pueden localizarse en una célula pre o

post sináptica. Los cambios pueden producirse en forma conjunta pudiendo producir simultáneamente aumento en la liberación de un neurotransmisor, incremento en la excitabilidad postsináptica al neurotransmisor, incremento en la sensibilidad postsináptica. En los aprendizajes muy específicos, la modificación pre o post sináptica podría localizarse en una sola sinapsis mientras que un cambio en la excitabilidad afectaría a todos los contactos sinápticos de una neurona.

Como mecanismo neural de aprendizaje, es más probable pensar en la modificación de una sinapsis que un cambio en la excitabilidad (plasticidad homosináptica).

La actividad desencadenada por un cambio en una vía, podría producirse en la propia vía o en otra "moduladora" (plasticidad heterosináptica). En el primer caso, la modificación se debería a la entrada masiva de calcio a través de canales voltaje-dependientes. Esta elevación del calcio afectaría la excitabilidad y la liberación del neurotransmisor. Alternativamente, el cambio se produciría por activación sináptica o agotamiento de la reserva del neurotransmisor o por la desensibilización de los receptores postsinápticos.

La tercera alternativa es que la liberación de los neurotransmisores en la sinapsis de una determinada vía, podría activar a los receptores moduladores como a los convencionales mientras que los convencionales producirían corrientes excitadoras e inhibitoras breves y los moduladores alterarían la función neuronal durante largos períodos de tiempo.

La mutabilidad cerebral y su flexibilidad, son consideradas actualmente plasticidad, que implica la alteración de estructura y función en respuesta a los cambios del medio ambiente. Sus determinantes moleculares y celulares constituyen las piezas elementales de los mecanismos de construcción en los cuales se basan la percepción, la memoria y la cognición.

Han sido definidos miles de mecanismos individuales de plasticidad a niveles moleculares y celulares. El cambio medioambiental genera: alteración de la acción de los genes, alteración de la actividad enzimática generadora de neurotransmisores, alteración de la función de los factores neuronales de crecimiento, alteración en la formación de conexiones neuronales y alteración en la fuerza de esas conexiones junto a la alteración de la supervivencia neuronal.

Los mecanismos celulares y moleculares de plasticidad que gobiernan la función cognitiva dirigen la función de sistemas y células no neuronales, por

ejemplo, la regulación de la expresión genética, la alteración del señalamiento célula a célula, la regulación de la génesis y muerte celular.

Multiplicidad de procesos cognitivos comparten mecanismos básicos de plasticidad neuronal y mecanismos celulares.

Diferentes sistemas y funciones cerebrales usan mecanismos específicos de plasticidad. Mientras algunos sistemas implementan un cambio a la larga, alterando la expresión de factores tróficos genéticos, otros sistemas alteran la expresión de los genes tróficos receptores. En este sentido, entonces, los mecanismos de plasticidad pueden ser específicos sistémicos. Cada sistema puede seguir sus propias reglas o magnitudes nuevas de respuesta. La modularidad de la función cerebral puede basarse, en parte, en la especificidad sistémica de los mecanismos de plasticidad.

Si a nivel molecular, mecanismos tróficos y de crecimiento son gobernados por un transmisor específico, la plasticidad perceptual debe depender de la plasticidad sináptica.

La memoria y el recrecimiento posterior a una injuria y el aprendizaje deben ser mediados por mecanismos celulares y moleculares que también gobiernan el normal desarrollo del sistema nervioso. Los factores de crecimiento y supervivencia han sido foco de estudio durante décadas, aunque solo recientemente se han apreciado sus roles críticos. Los factores de crecimiento parecen ocupar un rol central desde lo funcional, integrando potencialmente la experiencia, la actividad impulsiva, la formación de las vías y sinapsis y su plasticidad y la arquitectura de los circuitos durante la madurez, así como su desarrollo.

El Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) es una proteína descubierta por Rita Levi Montalcini y Víctor Hamburger en la Universidad de Washington que se concentra en las raíces dorsales medulares y en los ganglios simpáticos. Su mensaje aparece después de que los axones en crecimiento han alcanzado sus blancos. Media la supervivencia celular aunque solo algunas clases de células nerviosas le responden y modulan la proliferación de neuritas. Es requerido para la supervivencia y el normal desarrollo de las neuronas periféricas y sensoriales. Es transportado hacia el pericarion, pudiendo actuar como mensajero mediando la comunicación retrógrada de la información que viene desde las vísceras hasta inervar neuronas del sistema nervioso periférico, regula la función de las neuronas colinérgicas del cerebro basal anterior, ya que el sistema septohipocámpico aparece jugando un rol

importante en el contexto de la memoria espacial, se sugiere que las funciones tróficas actúan tanto a nivel cerebral como periféricamente (Bear, Connors, op. cit.)

Miembro de una familia genérica de neurotrofinas, el Factor Neurotrófico Cerebral (BDNF) ha sido confirmado. Sirve a la interacción trófica, la modulación sináptica de las vías y la comunicación neuronal.

De la notocorda, placa del piso y ectodermo neural nacen hormonas peptídicas que incluyen las pertenecientes a las familias del Factor de Crecimiento Fibroblástico (FCF) y el factor de Crecimiento Transformador o (FCT).

## **INTERACCIONES TRÓFICAS. FORMACIÓN DE CONEXIONES NEURONALES.**

Estas interacciones modulan las conexiones sinápticas desde la época embrionaria, asegurando que cada célula blanco esté inervada por la cantidad correcta de axones y de que cada axón inerve la cantidad correcta de células blanco.

La hipótesis neurotrófica sostiene que las neuronas dependen de:

- La disponibilidad de una cantidad mínima de factor trófico para la supervivencia y la persistencia de sus conexiones-blanco (supervivencia de un grupo neuronal de una población más grande).
- Los tejidos-blanco sintetizan y ponen a disposición de las neuronas en desarrollo los factores tróficos apropiados (formación de cantidades apropiadas de conexiones).
- Los blancos producen factores tróficos limitados en cantidad. La muerte y degeneración de células privadas del soporte trófico se llama apoptosis.

## **RECEPTORES DE NEUROTROFINAS**

Si bien todas las neurotrofinas son altamente homólogas en la secuencia de aminoácidos y en la estructura son muy diferentes en su especificidad.

Las acciones selectivas de las neurotrofinas surgen de una familia de proteínas receptoras. Los receptores TRK (trac) identificados inicialmente como receptores asociados con la actividad de la tirosinquinasa. El TRK es un receptor para NGF. El TRKb es un receptor para BDNF. El TRc es receptor para NT3.

El Factor de Crecimiento Epidérmico (FGF) es un factor de crecimiento no neuronal. También se llama Factor de Crecimiento Fibroblástico. Producido en la notocorda, placa del piso y ectodermo neural, es una hormona peptídica, como también el Factor de Crecimiento Transformador. (Bears, Connors, op. cit.)

## **SEÑALES FIJAS PARA GUÍA DEL AXÓN**

Los conos de crecimiento neuronales encuentran una gran variedad de moléculas localizadas en la matriz extracelular, compuestas por las moléculas laminina y fibronectina. Los receptores de la membrana del cono son conocidos como integrinas. La fijación de ambos elementos ocasiona acontecimientos en el interior del cono, como cambios en los niveles de mensajeros intracelulares como el calcio y el tritosfato de inositol. Existen más de diez formas de cadherinas que influyen en la extensión de sus axones fijándose en forma de calcio dependiente, frecuente en las interacciones célula a célula.

Las moléculas de adhesión celular son similares a las de las inmunoglobulinas. Se las divide en:

- Moléculas de Adhesión Celular de la neuroglía (Ng) que promueven la elongación a lo largo de los astrocitos y células de Schwann y
- Moléculas de Adhesión Celular Neurales (N) que permiten la formación de haces, por parte de los axones. Sus mutaciones dan lugar a trastornos hereditarios (mutación genética).

Los factores quimiotróficos son moléculas tróficas o netrinas, encargadas de guiar a los axones a una fuente, sosteniendo la supervivencia y crecimiento neuronales y actuando sobre los axones comisurales. Los oligodendrocitos del sistema nervioso central segregan una proteína (proteína IN-1), inhibidora del crecimiento axónico. Existe además un factor inhibitorio difusible o repelente

representado por una molécula de colapsina. Existen cuatro y son llamadas semaforinas.

Entre las neuronas y sus blancos existe una dependencia prolongada llamada interacción trófica, basada en factores neurotróficos. EL BDNF o Factor Neurotrófico Cerebral sirve para la comunicación neuronal, la modulación sináptica y las vías y la comunicación neuronal.

La Agrina es la molécula responsable para la formación de sinapsis. Se trata de una proteína hallada tanto en las neuronas motoras como en las fibras musculares de los mamíferos y abundante en el tejido encefálico. Se une al receptor postsináptico, cuya activación conduce al agrupamiento de los receptores de acetilcolina. Es probable que en el proceso de fabricación de sinapsis participen las moléculas de extracción celular como la laminina. (Connors, Paradiso, op. cit.)

## **PLASTICIDAD EN EL REFLEJO ESPINAL DE FLEXIÓN**

En 1898 Sherrington demuestra, por primera vez en un animal con la médula seccionada, la plasticidad. Estimulando repetidamente la respuesta de flexión se habituaba y, tras un período de descanso, se recuperaba. Prosser, posteriormente demostró que tras la habituación de la respuesta de flexión, era posible provocar su recuperación (deshabitación) mediante un pellizco en la pata. El incremento de una respuesta habituada (deshabitación) y el de una respuesta no habituada (sensibilización) podían ser el resultado de mecanismos idénticos.

Los impulsos generados por la excitación de los nervios periféricos, llegan a las neuronas motoras por dos vías: o realizando conexiones monosinápticas excitadoras con las neuronas motoras o la estimulación de las neuronas sensoriales genera potenciales polisinápticos indirectos en interneuronas que hacen sinapsis, a su vez, en neuronas motoras, pudiendo ser excitadas simultáneamente por neuronas sensoriales o por otras interneuronas. Los cambios neurales que acompañan a la plasticidad conductual pueden ocurrir de forma paralela en múltiples centros neurales.

En animales intactos, en la habituación conductual del reflejo de flexión intervienen dos procesos: la disminución de la magnitud de los potenciales excitadores postsinápticos (PEPS) polisinápticos en la médula, y el incremento en la



modulación inhibitoria del circuito encargado de la flexión, para la cual es necesaria la información procedente de vías supraespinales (Ver E. Kandel: *Aplysia Californica*).

## **HIPOCAMPO. POTENCIACIÓN SINÁPTICA A LARGO PLAZO**

Se trata de un mecanismo de aprendizaje asociativo, aunque no se ha demostrado su implicación directa en ninguna conducta. El hipocampo tiene un papel en aprendizaje y memoria y también en el aprendizaje de información espacial. Las células hipocámpicas de localización codifican la ubicación del animal en el espacio (CA1 y CA3 y giro dentado). Las respuestas de estas células surgen como resultado del aprendizaje.

La potenciación sináptica a largo plazo (LTP) posee en su área cuatro tipos de sinapsis:

Las producidas entre los axones de la vía perforante, las células del giro dentado. Las de los axones de las células granulares (fibras musgosas) con las células piramidales CA3 y las sinapsis de los axones de las células piramidales CA3 con las células piramidales de la CA1.

El aumento de conexiones sinápticas hipocámpales se llama potenciación posttetánica. La LTP es coherente con la propuesta de Hebb. La actividad presináptica debe coincidir con la depolarización postsináptica. La LTP es desencadenada por una señal postsináptica, y el incremento del calcio intracelular. El canal acoplado al receptor de NMDA (N-Metil D. Aspartato), activado en forma asociativa, posibilita su elevación transitoria siendo el glutamato el principal neurotransmisor activado en forma asociativa que posibilita su elevación transitoria.

En la neurona postsináptica, tanto las proteinquinasas como las proteasas pueden estar implicadas en la inducción de la cascada de LTP.

## PLASTICIDAD CORTICAL

El modelo de Brodmann va sustituyéndose por el modelo columnar sugerido por Mountcastle.

La corteza cerebral está globalmente integrada en columnas, compuestas, cada una, por decenas de miles de neuronas, hasta cien mil, agrupadas por sus características de estímulo-respuesta, colocadas en sentido perpendicular, formando módulos menores a un décimo de milímetro de grosor. Dentro de ellas, los componentes de las 6 capas que forman la corteza, responden en profundidad e idéntica señal aferente. Se sostiene que en el tálamo las columnas aparecen antes que en la corteza, siguiendo una secuencia madurativa que parece evidenciarse en las fibras que pasan o llegan a ellos. Los circuitos tálamocorticales pueden referirse a asociaciones intercolumnares adaptadas del modo que se imponga, siempre más corticales que talámicas. Este modelo columnar se vio primero en los mamíferos. Una especie difiere de otras por la cantidad dispar de columnas que presenta. En el hombre, la extensión de la corteza alcanza a los 22 decímetros cuadrados, mientras que en el gorila sería de 5,4 decímetros cuadrados. Antes de establecerse esta hipótesis se hacía difícil conceptuar cómo una corteza que interviene en funciones tan importantes y distintas, como la motricidad, la memoria y la afectividad, respondiera a tanta exigencia con un patrón organizativo tan elemental pero uniforme.

Al haber encontrado las unidades funcionales de la corteza, la idea columnar se recibió con entusiasmo. Su excitación individual era posible con microelectrodos, constituyéndose así módulos columnares funcionales coordinados. Siguiendo su dinámica, puede observarse que en las capas altas predominan las señales excitatorias, mientras que en las bajas se suceden fenómenos inhibitorios junto a la salida de la señal. Esta estructuración enriquece la posibilidad del funcionamiento clásico transversal y no invalida la concepción de un modelo mixto, donde intervenga no solo lo horizontal sino lo columnar. Hoy en día las áreas se agrupan en subunidades. Esto es plasticidad. No solo por el descubrimiento de las unidades funcionales, sino por su capacidad de asociarse a columnas vecinas o no, constituyendo volúmenes columnares. Hoy se habla de sincronización funcional, distinguiéndose aferencias sensitivas, capaces de sincronizar diferentes columnas, puestas en evidencia en las áreas corticales visuales del gato. A través del conocimiento y disposición columnar se distinguen ya subáreas encargadas

diferencialmente por la naturaleza del estímulo y su desplazamiento y orientación, permitiendo una percepción más viva y real. (Connors, Paradiso, op. cit.)

## ENCEFALIZACIÓN

Al desarrollarse evolutivamente una especie determinada, se desarrolló su sistema nervioso y su capacidad de adaptarse al medio externo. A este principio se le ha llamado encefalización.

También puede definírsele como el tamaño cerebral bruto, representante de la capacidad procesual neuronal no relacionada con el tamaño corporal.

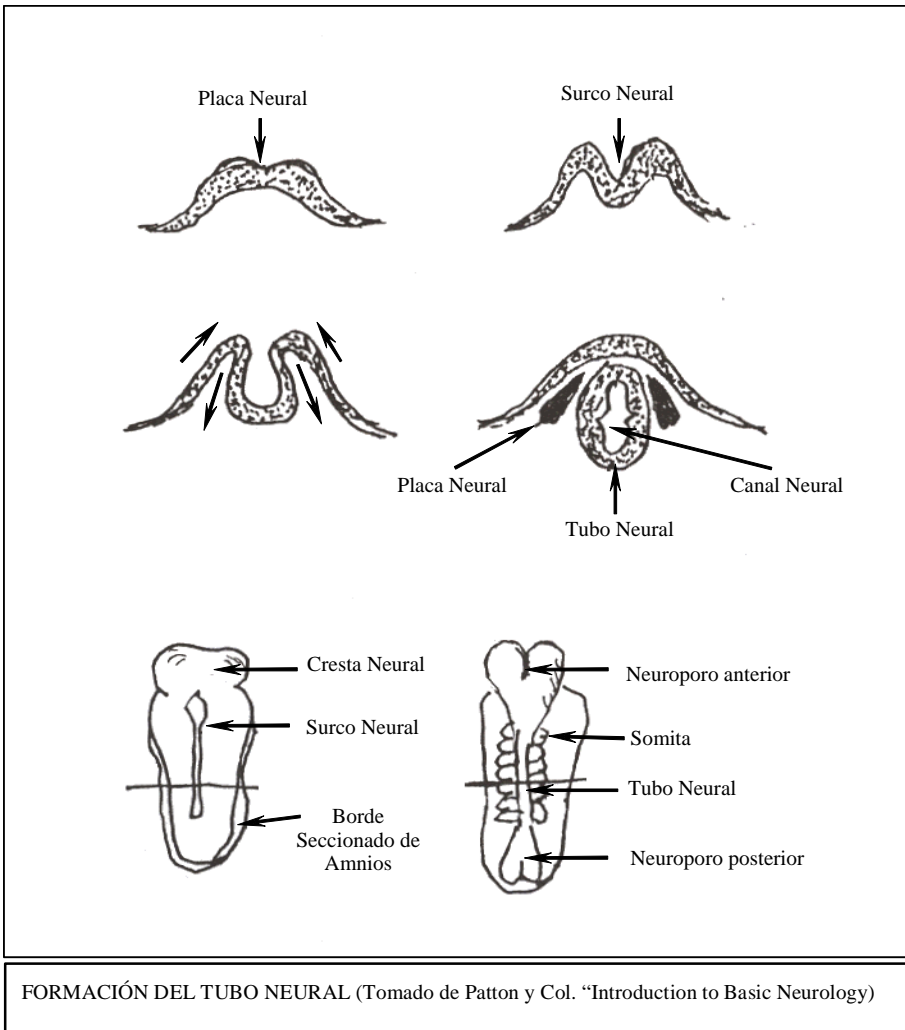
Operacionalmente, se encuentra una correlación entre el desarrollo cortical alcanzado por la especie y su posición filogenética y, además, la complejidad y modificabilidad de su comportamiento.

El cerebro es el órgano del comportamiento. La corteza, su fundamento.

Subiendo en la escala zoológica, aumenta la cantidad total de corteza en relación a la cantidad total de tejido cerebral. Este crecimiento cortical posibilita las formas complejas de conducta que encontramos en los mamíferos, especialmente en los más evolucionados, con la presencia de nuevas áreas corticales no halladas en otras especies, que implica la formación de nuevas conexiones aferentes, con un gran número de otras áreas corticales y subcorticales.

Si la vida terrestre alcanza a los tres billones de años, la aparición de los animales data de seiscientos millones de años. Los reptiles aparecieron hace cerca de trescientos cincuenta millones de años y los primeros mamíferos datan de ciento setenta y cinco millones de años.

En los mamíferos placentarios que aparecen sesenta y cinco millones de años después de extinguidos los reptiles, nos encontramos con innovaciones importantes. Son homeotermos, presentan dientes diferenciados y su cerebro es más grande, por el aumento en su flexibilidad comportamental. En los primeros primates, especializaciones sensoriales y locomotoras adaptativas. Los monos de finales del mioceno, pasan a ser de cuadrúpedos a bípedos, por su mayor eficiencia energética, la nueva posición de sus ojos y la modificación de agujero occipital. Aquí comienza la familia de los homínidos. El más viejo de ellos es el Australopiteco (cuatro

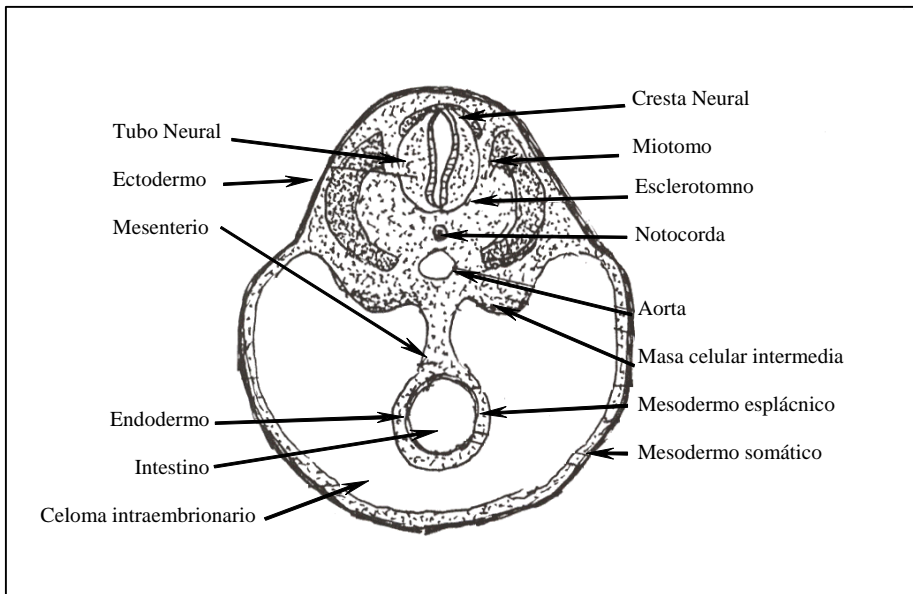


millones de años, bípedo, con caja craneana más chica que los monos actuales, con habilidad para trepar a los árboles). Dio origen a dos líneas evolutivas. Una, que originó otros australopitecinos y se extinguió. La otra produjo al género homo, todavía no muy claro en su origen. Los primeros homo habilis poblaron África (hace entre dos y medio millones a un millón de años), con caja craneana mayor que la de los australopitecinos, dejando evidencias del uso de herramientas. Le sucede el homo erectus (desde hace un millón y medio de años hasta hace quinientos mil años)

cuya caja craneana es aún mayor. Probablemente fue el primero en controlar el fuego, expandiéndose desde África hasta Europa y Asia.

Su sucesor fue el homo sapiens (desde hace trescientos mil años).

Los humanos modernos aparecieron aproximadamente hace treinta mil años, siendo remplazados luego por los Neandertales y los Cromagnones. (ver Niesturj, op. cit.)



EMBRIÓN HUMANO DE CUATRO SEMANAS (Mitchell y Taylor: Essentials of Neuroanatomy)

La encefalización se define como el tamaño cerebral bruto representante de la capacidad procesual neuronal no relacionada con el tamaño del cuerpo y consiste en dos aspectos. Uno se relaciona con las funciones corporales generales, como los requerimientos motores y sensitivos de especies particulares y aquéllas relacionadas estrechamente con el tamaño corporal. El otro aspecto se relaciona con el control neuronal que nada tiene que ver con el tamaño corporal, por ejemplo, la memoria. En ese sentido, el cerebro humano es más encefalizado que el de los primates, a su vez más encefalizado que otros mamíferos, también más encefalizado que los reptiles.

Podemos decir que el cerebro humano es tres veces más grande que lo esperado, en relación con el tamaño de nuestro cuerpo. Ese agrandamiento cerebral no puede considerarse aislado de la herencia de los mamíferos. El grado de encefalización de estos fósiles de diecisiete millones de años, alcanza a cuatro veces la del reptil cuyo cuerpo es de igual tamaño.

Jerison cree que el incremento en la encefalización se debe a un cambio en la visión diurna, relacionándose con adaptaciones visuales y locomotoras en el nicho arbóreo (visión estereoscópica con ojos frontales) (Asratian, op. cit.)

Desde lo histológico, en los mamíferos hay seis capas en la corteza cerebral, en los reptiles, dos.

En los pájaros, los circuitos telencefálicos se organizan en núcleos, no en láminas. En el hombre es primordial la organización laminada, como en cerebelo y tectum. La laminación es la vía directa que otorga multiplicidad de contactos entre entradas y salidas (inputs y outputs). La cuarta capa granular es predominantemente receptiva, el mayor objetivo de las aferencias talámicas. Las capas tres y dos permiten aferencias hacia otras áreas y las cinco y seis reciben las aferencias de corteza hacia otros puntos. Las áreas de Brodmann, en el hombre, son cincuenta y dos. Según Zillias la rata posee veinte, en el macaco, existirían veinticinco, más siete visuales.

## **ESPECIALIZACIÓN HEMISFÉRICA**

Según el investigador Michael Gazzaniga, podemos distinguir, en cuanto a investigaciones cerebrales se refiere, tres periodos o décadas. En la primera década (años sesenta), después de la experiencia de la división hemisférica para controlar los casos de epilepsia intratable, se descubre que, aparentemente, cada hemisferio cerebral se conduce independientemente del otro, de manera que cada uno puede recordar, aprender, conocer y llevar a cabo actividades planificadas. Cada hemisferio es un sistema funcionalmente independiente. El izquierdo es superior para el lenguaje, la escritura, el cálculo y el control de los movimientos. El hemisferio derecho parece más preciso para detectar tareas visoespaciales. Hay olvido después de las lesiones y dominancia en el arousal. El paciente es capaz de leer sustantivos pero no verbos y sumar, más o menos hasta llegar a veinte.

Se identifican estructuras con funciones complejas y específicas.

Durante la segunda década (en los setenta) se caracteriza cómo cada hemisferio procesa la información y se investiga sobre qué es la conciencia y cómo se habilita el cerebro para adquirir experiencia.

Se puntualiza que ambos hemisferios tienen estilos cognitivos distintos, la preferencia del hemisferio derecho por los estímulos gestálticos y los cálculos, estímulos táctiles no verbales y la preferencia del hemisferio izquierdo para las funciones analíticas y estímulos basados en el lenguaje.

Gazzaniga describe al "intérprete", sistema especial del cerebro izquierdo, que monitorea y sintetiza los cambios y la actividad cognitiva, como consecuencia de la concepción de sistemas modulares a todos los niveles del sistema nervioso, capaces de procesar datos fuera del campo consciente. Así, el hemisferio izquierdo interpretaría acciones, permitiendo la formación de creencias.

Todo ello hace pensar que la mente izquierda se conecta con el mundo de manera diferente a cómo lo hace la derecha.

Durante la tercera década (en los ochenta), se estudia cómo varía de un sujeto a otro el Síndrome del cerebro dividido. Se comprende cómo la percepción es aprehendida por todo el cerebro, se incrementa el conocimiento de los procesos inconscientes y el rol de los procesos subcorticales que integran los mecanismos superiores. Se investiga la respuesta a la discriminación simple, observando los cambios en la memoria y en la capacidad para formular hipótesis.

Durante la cuarta década (los noventa), el hemisferio izquierdo aparece como la mayor fuerza, sostenido por circuitos especializados. En él, la conciencia reflejará lo que entendemos por experiencia consciente distinguiendo pena y piedad y apreciando los sentimientos ligados a cada uno de estos estados. En el hemisferio derecho, la conciencia variará como producto de la función de cierta clase de circuitos especiales. No posee el aparato cognitivo para éstas distinciones que se reducen al estado de "alerta". Define a la conciencia como el sentimiento que tenemos de nuestras propias capacidades, o como el modo eficiente a través del cual el cerebro pone énfasis en nuestras frías especialidades.

En solo uno de cada diez cerebros hay predominio del hemisferio derecho.

Las partes anteriores del cerebro están más implicadas en la conducta expresiva. Las posteriores regulan la percepción sensorial, el cálculo, el

procesamiento receptivo y la comprensión del material. (La parte anterior planea y actúa. La posterior, percibe, evalúa y piensa.) (Henton, Goodglass, Kaplan).

## **Lenguaje y lateralización**

Las cortezas perisilvianas del hemisferio izquierdo son especialmente importantes para el lenguaje normal. El hemisferio derecho también contribuye al lenguaje, dándole significado emocional.

La representación cortical del lenguaje es independiente del medio de su expresión o percepción (hablado y oído versus gesticulado y visto).

Las capacidades lingüísticas encefálicas residen en varias áreas especializadas de las cortezas de asociación en los lóbulos temporal y frontal, localizadas, la mayoría en el hemisferio izquierdo. Por lo tanto, allí se encuentra la representación sensitiva y los símbolos (corteza tēmporoparietal izquierda) y la representación de las órdenes motoras que organizan la producción de la palabra significativa, asientan principalmente en la corteza frontal izquierda. El contenido emocional (afectivo) del lenguaje es gobernado por el hemisferio derecho. Las áreas corticales especializadas en lenguaje no se relacionan solamente con palabras. (Luria, op.cit.)

El sustrato neural para el lenguaje, trasciende las funciones motoras y sensitivas esenciales porque está relacionado con un sistema de símbolos (hablados, oídos, escritos, leídos),o, en el caso del lenguaje gestual, gesticulados y vistos. La esencia del lenguaje es su representación simbólica.

Sintaxis, gramática y entonación son reconocibles independientemente del modo particular de representación, comprensión y expresión.

Las lesiones del lóbulo frontal izquierdo afectan la capacidad para producir el lenguaje, (afasia motora de producción) distinguible de la disartria.

Las lesiones del lóbulo temporal izquierdo producen dificultad para comprender el lenguaje hablado (afasia sensitiva o de percepción). Las alexias y agrafías proceden del daño de otras áreas (afasia de Wernicke). El fascículo arqueado vincula ambas áreas. Su lesión puede provocar afasia de conducción. Las funciones del lenguaje se relacionan con las áreas citoarquitectónicas de Brodmann.



Área 22 (unión de los lóbulos parietal y temporal, área de Wernicke) y las áreas 44 y 45 en la región ventral y posterior del lóbulo frontal (área de Broca).

El hemisferio izquierdo es verbal, secuencial, temporal, digital, intelectual, conceptualizador, afectivo, abstracto, razonador, informador, analítico, exteriorizador, capaz del cálculo aritmético, de la música formal, de la lógica, del conocimiento intelectual y de lo subjetivo.

En realidad, la verdadera importancia de la lateralización reside en la subdivisión eficiente de funciones complejas entre los hemisferios y no en que un hemisferio es superior respecto del otro. (Gazzaniga: “Cognitive Neurosciences” op.cit.)

## **CAPITULO 2**

### **DETALLES SOBRE SENSIBILIDAD Y MOTRICIDAD**

## **CAPITULO 2**

# **DETALLES SOBRE SENSIBILIDAD Y MOTRICIDAD**

### **SENSIBILIDAD. PROCESAMIENTO SENSITIVO**

En el subsistema de la percepción mecanosensitiva, los receptores somatosensitivos cutáneos y subcutáneos poseen terminaciones libres en la piel, o terminaciones nerviosas asociadas con especializaciones que actúan como amplificadores o filtros o asociadas con células transductoras especializadas, que influyen en la terminación por sus sinapsis.

De acuerdo con su función, los receptores se dividen en Mecano, Noci y Termorreceptores.

El estímulo aplicado deforma la piel, modificando la permeabilidad iónica de la membrana receptora. Estos cambios generan una corriente depolarizante, creando así un potencial de receptor, generador de potenciales de acción, dependiendo la calidad del estímulo de las propiedades de los receptores. La fuerza es transmitida por la velocidad de descarga del potencial de acción.

Los receptores de adaptación rápida, responden al máximo y brevemente. Los de acción lenta o tónicos siguen disparando mientras dura el estímulo.

Los corpúsculos de Meissner y Pacini, los discos de Merkel y los corpúsculos de Ruffini, son todos receptores de umbral bajo, inervados por fibras mielínicas. Los corpúsculos de Meissner, que se ocupan del cuarenta por ciento de la inervación sensitiva de la mano, están compuestos por varias laminillas de células de Schwann. La sensación de cosquilleo es registrada por los corpúsculos de Pacini. Los corpúsculos de Merkel, de adaptación lenta, responden a la presión leve y se ubican en la epidermis. Los de Ruffini también de adaptación lenta, reaccionan al estiramiento y se ubican en la piel profunda.

Existen mecanoreceptores especializados en propiocepción. Son de umbral bajo y se encuentran en los husos musculares, en los órganos de Golgi, ubicados de forma encapsulada en la unión del músculo y el tendón. En cuanto a los receptores articulares propiamente dichos, son aún poco conocidos.

La vía funicular posterior lemnisco medial transmite información táctil y propioceptiva.

La espinotalámica anterolateral, transmite la sensibilidad termoalgésica.

## **COMPONENTES SOMATOSENSITIVOS DEL TÁLAMO**

El complejo ventral posterior comprende un núcleo medial y otro lateral. Ahí llegan las principales vías ascendentes. El núcleo de localización más lateral, se denomina ventroposterolateral (VPL), recibe información somatosensitiva del cuerpo y parte posterior de la cabeza. El núcleo ventroposteromedial (VPM), recibe información mecanosensitiva y nociceptiva del rostro.

La llamada corteza sómatosensitiva está comprendida en las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann. La 3b o SI se conoce como CORTEZA SOMATOSENSITIVA PRIMARIA. La 3b y 1, responden a estímulos cutáneos. La 3a, a la estimulación de los propioceptores. La 2 procesa estímulos táctiles y propioceptivos. LA CORTEZA SOMATOSENSITIVA SECUNDARIA o SII, recibe proyecciones desde SI y envía proyecciones a Sistema Límbico, Amígdala e Hipocampo (aprendizaje y memoria táctiles). Durante la percepción del dolor, a través de los nociceptores, se liberan sustancias: potasio, de las células, serotonina de las plaquetas, bradicinina del plasma, histamina de los mastocitos, prostaglandinas de las células dañadas y también leucotrienos. De las fibras aferentes primarias, la sustancia P., el dolor que

transcurre por el tracto espinotalámico es modulado a nivel de la sustancia gris periacueductual y en el bulbo raquídeo ventral.

La corteza sensitiva SI o SOMATOSENSORIAL PRIMARIA está ubicada en la circunvolución postcentral. La información sómatosensorial que asciende por el lemnisco medio y tractos espinotalámicos, hace relevo en los núcleos VPL y VPM talámicos y se proyecta a través del brazo posterior de la cápsula interna hacia las áreas 3, 1, y 2. Las células del área 3 reflejan la actividad de los receptores cutáneos de adaptación lenta. Los del área 1, de adaptación rápida. El área 2 recibe los estímulos de los receptores profundos articulares. El área SOMATOSENSORIAL SECUNDARIA SII recibe aferencias de SI, VPL y VPM. Ocupa el opérculo parietal, enterrada, en gran parte, en la cisura lateral, hasta la ínsula. Su lesión provoca hormigueo, cosquilleo y dificultades para poder localizar un determinado estímulo. Cada zona sensitiva primaria se conecta con áreas asociativas de modalidad específica, donde convergen e integran la experiencia sensorial. Estos axones de modalidad específica convergen en áreas de asociación multimodal y desde allí se dirigen a las áreas límbicas.

## **CORTEZA MOTORA**

Se llama CORTEZA PRIMARIA al área 4 de Brodmann. Ubicada en el hemisferio lateral, de ella depende la motilidad de los músculos faciales. El ÁREA PREMOTORA incluye la CORTEZA PREMOTORA (área 6) y la CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA.

El ÁREA PREMOTORA funciona para planificar o programar los movimientos. El área 4 gobierna la ejecución del movimiento. La CORTEZA MOTORA SUPLEMENTARIA opera a un nivel de abstracción "por arriba" de la ejecución del movimiento. La ejecución real está ligada a la actividad de las neuronas en el área 4.

Las PROYECCIONES DESCENDENTES nacen en las grandes células piramidales de la quinta capa, atraviesan a la cápsula interna y el pedúnculo cerebral y la protuberancia. Las proyecciones desde las áreas promotora y motora, terminan en el asta anterior y la zona intermedia medular. Las de la corteza somatosensitiva en el asta dorsal. Los axones del tracto corticoespinal lateral se originan en las partes

de la corteza motora que representan a las extremidades terminando sobre grupos celulares en las porciones ventral e intermedia de la sustancia gris medular. Los restantes forman el tracto corticoespinal ventral, originados en zonas corticales representantes del cuello, hombros y tronco y terminan en las porciones mediales del asta ventral y zona intermedia.

La corteza motora posee dos vías de influencia independiente sobre las neuronas motoras de la médula espinal. Una vía directa, a través de las pirámides hasta las neuronas motoras e interneuronas de la porción medial y lateral de la sustancia gris. Una vía indirecta a través de proyecciones en la formación reticular y núcleo rojo.

El córtex motor primario (área 4 de Brodmann) está encargado de todos los movimientos. El área promotora y motora suplementaria ocupan las áreas 6 Y 8 de Brodmann ubicadas en la circunvolución precentral y las circunvoluciones frontales superior y media. .

El área motora del lenguaje se ubica en las áreas 44 y 45 de Brodmann. Ambas conectan con el córtex somatosensorial primario, áreas límbicas y áreas de asociación uni y multimodales. (Planeamiento, preparación e iniciación de la actividad motora). Reciben conexiones de los Ganglios Basales, núcleos motores talámicos, tronco encefálico y cerebelo. (Integración de la actividad motora. Velocidad, precisión y suavidad de los movimientos).

El **ÁREA MOTORA COMPLEMENTARIA**, ubicada en la superficie medial del hemisferio, por delante de la representación del pie en la corteza motora primaria.

## **CIRCUITOS MEDULARES Y CONTROL MOTOR**

Primer subsistema: Circuito Interior de la Sustancia Gris o vía final común de Sherrington, posee neuronas primarias o alfa que inervan al músculo esquelético e interneuronas medulares, que son la fuente de aferencias sinápticas para las neuronas motoras. Ambas brindan gran parte de la coordinación refleja.

El segundo subsistema está formado por las neuronas motoras superiores. Sus cuerpos celulares se ubican en el tronco encefálico y la certeza cerebral. Sus

axones descendentes hacen sinapsis con interneuronas, las neuronas motoras alfa. Estas vías son esenciales para el control de los movimientos voluntarios, nexo entre los pensamientos y las acciones. Los sistemas descendentes originados en el tronco encefálico, integran la información sensitiva vestibular, somatosensitiva y visual, para ajustar la actividad refleja medular.

Contribuye para los movimientos básicos corporales y control de la postura. Las proyecciones que vienen desde el lóbulo frontal, que incluyen el área motora primaria(4), la 6 o premotora y la corteza motora suplementaria, sirven para planificar, iniciar y dirigir los movimientos voluntarios. A través de la vía corticoespinal, éstas áreas corticales influyen sobre los circuitos medulares. Los conocidos como tercero y cuarto subsistemas son estructuras sin acceso directo a las neuronas motoras alfa o a las interneuronas medulares, pero ejercen control sobre el movimiento, regulando la actividad de las neuronas motoras superiores que dan origen a las vías descendentes.

El Cerebelo corrige los errores del movimiento, comparando las órdenes producidas en corteza y tronco encefálico con retroalimentación sensitiva acerca de los movimientos que realmente se hayan producido y coordina los componentes de los movimientos complejos.

El daño sobre los Ganglios Basales compromete la iniciación y ejecución de programas de movimiento voluntario. Las sinapsis inhibidas transitoriamente por la acción de las neuronas espinosas modulan la actividad de neuronas teóricamente inhibitorias, para permitir la liberación transitoria de programas motores.

EL SÍNDROME DE LA NEURONA MOTORA INFERIOR está compuesto por los siguientes elementos: parálisis o paresia flácida, arreflexia, disminución del tono muscular, atrofia de los músculos afectados, fibrilaciones y fasciculaciones.

EL SÍNDROME DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR, primero presenta flaccidez, pero luego hipertonia, por shock espinal, un signo de Babinski positivo, reflejos de estiramiento hiperactivos, hiporreflexia superficial, rigidez de descerebración y clonus (patrón rítmico de contracciones debido al estiramiento y descargas alternadas de los husos en un músculo espástico).

El reflejo de estiramiento se origina en los husos musculares. Las fibras sensitivas aferentes mielínicas enrollan en la parte central del huso, sinaptando con neuronas motoras alfa y transmitiendo información sensitiva a los centros

superiores. Por lo tanto, la activación de los husos aumenta rápidamente la tensión muscular que se opone al estiramiento. Las neuronas motoras gamma se intercalan con las alfa. Su aumento de actividad produce el aumento de la tensión de las fibras intrafusales, responsables de la regulación de la ganancia del reflejo de estiramiento.

El TONO MUSCULAR es el nivel de reposo de tensión en un músculo y lo prepara para una respuesta rápida y confiable de resistencia al estiramiento. Depende del nivel de reposo de descarga de las neuronas motoras alfa. El tono disminuye cuando las neuronas alfa están dañadas. El daño en las vías descendentes tiene efecto opuesto. LA ESPASTICIDAD es el aumento de la resistencia a un movimiento pasivo, luego del daño de los centros superiores.

El control descendente del circuito de la médula espinal se origina en las áreas motoras de la corteza cerebral y en estructuras internas del tronco encefálico que participan del sistema motor. Sus proyecciones son esenciales para producir movimientos orientados a ciertos objetivos. Gran parte de la estabilidad corporal se debe al compromiso del núcleo vestibular y la formación reticular. Las áreas premotora y motora corticales son responsables de planificar los movimientos y ejecutarlos en forma eficiente. La corteza ejerce esta influencia por medio de proyecciones sobre centros del tronco encefálico como sobre las interneuronas y neuronas motoras de la médula espinal y los núcleos motores de los nervios craneales.

El núcleo Vestibular y la Formación Reticular controlan a los grupos de músculos axiales y proximales de las extremidades.

Por su parte, el colículo superior genera movimientos orientadores de la cabeza y ciertos movimientos oculares. El núcleo Rojo controla a los músculos del brazo.

Al Núcleo Vestibular llegan los axones del octavo par, que recibe información sensitiva de los conductos semicirculares y los órganos de los otolitos que señalan la posición de la cabeza en el espacio. Sus axones descendentes terminan en la región media de la sustancia gris medular y contactan lateralmente con las neuronas que controlan las extremidades.

Las proyecciones que controlan los músculos del cuello y torso y las que influyen sobre los músculos proximales de las extremidades, se originan en distintas partes del núcleo vestibular.



En cuanto a la Formación Reticular, pequeños grupos de neuronas dispersas entre un tumulto de haces, efectúan un control cardiovascular y respiratorio, regulan el sueño y la vigilia y diversos aspectos del control motor. Sus proyecciones descendentes ejercen influencias sobre los músculos axiales y proximales de las extremidades. Es importante en el desencadenamiento de los mecanismos anticipatorios o de anteroalimentación.

## **CAPITULO 3**

### **NÚCLEOS GRISES IMPORTANTES**

## CAPITULO 3

### NÚCLEOS GRISES IMPORTANTES

#### EL PULVINAR

El polo posterior del tálamo humano no tenía nombre hasta que Vicq d' Azyr en 1786 lo denominó Tuberculum posticum y años más tarde, en 1817, Meckel lo rebautizó con el nombre de Tuberculum gangli posterior superius. Pero fue Burdach quien en 1822 le dio el nombre de pulvinar, que en latín significa almohada para reclinar la cabeza o para sentarse y que en el arte bizantino es aquella estructura que, sobre el capitel, recibe el arco románico.

Desde que recibió este nombre, que por su etimología lo distingue de los otros núcleos talámicos, el significado funcional del pulvinar ha estado rodeado de un aura especulativa que podríamos resumir en las palabras de Brouwer y Buscaíno. Brouwer, citado por Ariens Kappers y Cols., considera que el pulvinar "is concened with the movements of the eye muscles and higher visual functions (stereoscopic vision, the recognition of relative and absolute distance) y Buscaíno, en su interesante libro "Neurobiología delle percezioni", en el cual destaca la importancia de las vías córticofugales en los procesos perceptivos, escribe... "La conclusione logica cui si é portati é che il pulvinar abbia dei pari importanza, per quanto riguarda la funzione visiva, per le percezioni e rappresentazioni di forma, di movimento, di spazialità degli oggetti visti", para agregar más adelante que, asociado con la zona calcarina estaría involucrado en la memoria visual especialmente en los sueños y en

las alucinaciones visuales. A pesar de los años transcurridos, la incógnita funcional del pulvinar todavía constituye por muchos motivos, un interesante a la vez que apasionante desafío para los neurobiólogos.

Si analizamos, por ejemplo, el pulvinar desde la perspectiva filogenética, vemos que ciertos autores sostienen que en los roedores no está bien diferenciado e incluso algunos llegan a negar su existencia. Sin embargo actualmente, siguiendo un criterio comparado, ha sido delimitado en un roedor chileno, el octodon degus. En el gato, el pulvinar se encuentra bien definido, aunque las homologías entre carnívoros y primates son todavía tema de discusión. En el hombre es donde el pulvinar alcanzaría su máximo desarrollo constituyéndose en el núcleo más grande del tálamo. Este importante desarrollo filogenético del pulvinar coincide, en el humano, con la diferenciación y notable expansión de la corteza tampo-ro-parietal-occipital. Estas relaciones anatómicas son conocidas de antiguo y ha sido, precisamente, la gestación filogenética de esta unidad pulvino-cortical, la que más ha contribuido a dar fundamento a las especulaciones sobre la participación del pulvinar en el complejo comportamiento del hombre. Desde el punto de vista ontogenético también el pulvinar presenta ciertas peculiaridades. Recientemente, Rakic y Sidman han mostrado evidencias de neuronas de origen telencefálico en el pulvinar humano. Estas neuronas, provenientes de la eminencia ganglionar emigran al diencefalo entre el quinto y octavo mes de embarazo.

Por todas estas características, resulta sorprendente que en la clínica neurológica o psiquiátrica no se conozca una patología atribuible al pulvinar. Es verdad que en algunos casos de agnosia o afasia se ha observado un compromiso importante del pulvinar, pero siempre, en estos casos, existe un daño apreciable del neocórtex o de otros núcleos talámicos. Pero todavía resulta más sorprendente comprobar que los antiguos trabajos experimentales, con destrucción total del pulvinar del mono no mostraron alteraciones conductuales aparentes y los más recientes solo señalan discretas disfunciones en modelos de aprendizajes muy especializados, relacionados con la visión.

En 1962, atraídos por las características mencionadas, iniciamos los estudios sobre el pulvinar, pudiendo comprobar que las investigaciones neurofisiológicas dedicadas específicamente a esta estructura eran escasísimas. Actualmente se han logrado progresos relativamente discretos en el conocimiento fisiológico del pulvinar, lo cual contrasta con los numerosos estudios que se han hecho sobre su estructura celular e interrelaciones, particularmente con el neocórtex,

mediante las nuevas técnicas neurohistológicas. En la última década, desde la perspectiva neurofisiológica, el mayor número de trabajos se refiere a las relaciones anatomofuncionales del pulvinar con el sistema visual, y su importancia como estructura integradora polisensorial. En el primer caso, los estudios analíticos han conducido a la definición de una vía para-genículo estriatal y, en el segundo caso, la técnica de respuestas evocadas y de registros extracelulares ha demostrado convergencia polisensorial en el pulvinar del gato. En conjunto, estos resultados brindan apoyo a las antiguas hipótesis acerca del posible papel del pulvinar en la integración sensorial, que, en el hombre, estaría al servicio de funciones "superiores" del sistema nervioso central. (Marianetti).

“En un trabajo reciente, escrito en homenaje al profesor Giuseppe Moruzzi, resumí las investigaciones que nuestro grupo ha realizado sobre el pulvinar. Ahora, como homenaje de admiración y cariño hacia otro maestro de la Neurofisiología, el profesor Joaquín Luco, retomó el argumento en el punto en que fue dejado y, asociándolo con antiguas publicaciones nuestras, procuraremos proyectamos hacia las que serán nuestras futuras líneas experimentales. En esta perspectiva está siempre presente la "creencia" en que una estructura con las características del pulvinar tendría que desempeñar un papel fundamental en la integración sensitivomotora de ciertas conductas. (Palestini, M. op. cit.)

Si bien desde las primeras observaciones anatómicas se postuló para el pulvinar una representación sensorial directa o indirecta, no ha sucedido lo mismo con el reconocimiento de una posible función motora. Cabe recordar aquí e antiguo trabajo de Godlowsky, quien estudió los efectos motores de la estimulación del tálamo del gato, mencionando de paso el pulvinar y el de fecha reciente que informa de mejorías de trastornos motores involuntarios por destrucción criogénica del pulvinar humano. Por eso el hallazgo nuestro casi simultáneo al de Crommelink y Cols. de que la estimulación del pulvinar del gato "encéfalo aislado", provoca, con una latencia superior a los 60 mseg, movimientos oculares sacádicos contralaterales, nos indujo a estudiar la función motora de este núcleo. En gatos no anestesiados con electrodos dejados en permanencia, la estimulación del pulvinar con pulsos eléctricos de 0,5 mseg., 60 Hz. y 100 microampéres genera movimientos oculares contralaterales (MOC) con o sin dilatación pupilar.

Con intensidades de 200 microampéres, conservando las otras características de estimulación, se origina además de los MOC, rotación contralateral de la cabeza y del cuerpo y, frecuentemente, olfateo y movimientos de

las orejas hacia delante. En esta respuesta compleja, es evidente la falta de expresiones de dolor, temor o agresividad, ella se corresponde mejor con una conducta de “orientación” y “búsqueda” (Palestini, M. op. cit.)

Frente a estos hechos nos pareció importante conocer previamente las posibles vías de salida y relevo sináptico a través de las cuales podría el pulvinar accionar dichos actos motores. Las estructuras consideradas fueron el caudado, el núcleo centralis lateralis y el colículo superior.

La elección se basó en las relaciones que esas estructuras mantienen con los MOC o el pulvinar o con ambos a la vez. Las investigaciones de Infante y Cols. y las de Motles y Cols., descartaron el caudado y al centralis lateralis y señalaron al colículo superior como vía de relevo o de paso. Estos hallazgos son, sin lugar a dudas, importantes; sin embargo, todos los experimentos con lesiones de estructuras hacen estáticos los fenómenos que, como los MOC, son dinámicos e incorporados a sistemas complejos de comportamiento. Por este motivo, nuestras investigaciones continúan en la búsqueda de relaciones funcionales entre el pulvinar y otras estructuras que, como la formación reticulada, el cerebelo y ciertas áreas corticales, participan de los MOC.

La demostración de una función motora del pulvinar, en gran parte debida a nuestro grupo, nos ha llevado a plantear, hipotéticamente, el papel integrador sensitivo-motor del pulvinar en las respuestas de “orientación” y “búsqueda”, ya sea que estas conductas de relación animal-ambiente estén motivadas desde el medio externo o interno del animal.

De acuerdo con los datos anatómicos y neurofisiológicos, la conducta motora de orientación y búsqueda podría ser accionada y dirigida desde el medio externo a través de las aferencias visuales, auditivas y somáticas. (Palestini, M. op. cit.)

Para postular un accionar de ambas conductas desde el medio interno es indispensable, por lo menos, vincular, en una primera instancia, el pulvinar con estructuras tales como el sistema límbico, la formación reticulada y el hipotálamo. En este punto deseamos incorporar algunos antiguos hallazgos neurofisiológicos nuestros junto a otros datos neuroanatómicos más recientes. En 1965, Palestini y Guzmán demostraron que en el gato despierto la actividad del pulvinar mostraba una actividad de tipo theta de 4 a 5 Hz.; durante el sueño lento el trazado se hacía irregular para reaparecer una actividad theta de 6 a 8 Hz. durante el sueño rápido,

con movimientos oculares y atonía muscular, hecho posteriormente confirmado por Rougeul y Bencsova y Alihanka y Cols. En el sueño lento, la estimulación eléctrica del pulvinar provocaba desincronización cortical y despertar conductual. El patrón electrográfico del pulvinar durante la vigilia, el sueño lento y el sueño rápido, es, aparentemente semejante al observado en el hipocampo y, parcialmente, en la amígdala. La destrucción del septum precomisural que suprime la actividad theta del hipocampo tiene un efecto similar en el pulvinar. En un trabajo publicado, Armengol y Palestini demostraron relaciones electrofisiológicas entre el septum precomisural y el pulvinar. En efecto, la estimulación eléctrica del septum precomisural, origina respuestas en el pulvinar del gato. Estos antecedentes nos llevaron a postular posibles interrelaciones entre éstas estructuras y el pulvinar. Palestini, Borlone y Tejos, mediante el registro de respuestas evocadas, demostraron interrelaciones electrofisiológicas entre el pulvinar y los núcleos amigdalinos lateral, basal magno y parvocelular del gato. En experimentos no publicados, también se obtuvieron respuestas en el pulvinar por estimulación de la corteza piriforme. En este momento, no tenemos conocimiento de trabajos que hayan estudiado y demostrado conexiones neuroanatómicas entre la amígdala y el pulvinar del gato, aunque en sentido inverso han sido descritas por Graybiel.

Que estos impulsos nacen en neuronas ubicadas en la amígdala y que no dependen de difusión de corriente desde el hipocampo dorsal, fue demostrado por Del Villar, Armengol y Palestini, mediante la creación de un foco epileptógeno en la amígdala. Después de 10 minutos de la creación del foco penicilínico en la amígdala, se observa la aparición de puntas en la corteza ipsilateral y de algunas en el trazado del pulvinar ipsilateral sin comprometer la actividad hipocámpica.

Un resultado semejante se obtuvo en otro modelo experimental mediante epilepsia con clorambucil por vía endovenosa. Sin embargo esto no significa que no existan relaciones entre el hipocampo y el pulvinar, como lo demostraron Armengol, Santibáñez y Palestini en el gato, las relaciones del pulvinar con la corteza límbica han sido demostradas recientemente, por Nimi et al, en el octodon degus, Kuljis y Fernández han puesto en evidencia vías desde el pulvinar hasta la corteza del cíngulo.

Las conexiones de la formación reticular pontina y mesencefálica en el pulvinar del gato, han recibido una clara confirmación en las investigaciones de Spreafico y Cols., quienes, además, demostraron conexiones desde el locus coeruleus, núcleo mediano del rafe y sustancia gris periacueductual.

Las proyecciones hipotálamo-pulvinar son también de conocimiento reciente. Yoshij y Cols., mediante el método de Horseradish peroxidasa mostraron proyecciones bilaterales directas desde un núcleo no descrito de la parte posterior del hipotálamo lateral a la zona rostral del pulvinar. Estos hallazgos fueron confirmados por Spreafico y Cols., quienes insisten en que los axones provienen de un núcleo distinto dentro del área hipotalámica.

Llegamos así al final de nuestra revisión con un conjunto de piezas más o menos bien definidas de un rompecabezas llamado pulvinar que procuraremos armar.

Por una parte, el pulvinar se configura como un núcleo sobre el cual convergen impulsos visuales, auditivos somáticos y, quizás, olfatorios. Estas convergencias permiten suponer que el pulvinar, de acuerdo con la concepción neurofisiológica, se constituye en un núcleo de integración de las experiencias sensoriales registradas en el curso de la ontogénesis, integración que luego puede ser transmitida y reelaborada por diversas estructuras agrupadas en sistemas como el límbico y el cortical.

Por otra parte, el pulvinar recibe aferencias de estos mismos sistemas que, como límbico, hipotálamo, formación reticulada, núcleos del rafe, núcleos ceruleos y sustancia gris central están vinculados con fenómenos emotivos y reguladores del ciclo sueño-vigilia. Resta todavía mucho por investigar el grado de convergencia de éstas aferencias y las sensoriales sobre unidades celulares del pulvinar.

En la vertiente motora, al menos para los MOC es muy posible que el pulvinar no esté ligado directamente a la vía motora final común, sino que su acción efectora se realizaría a través del colículo superior, áreas corticales, caudado, cerebelo y formación reticulada de acuerdo con los antecedentes que hemos señalado.

Estamos lejos de saber cómo funciona este complejo sistema en la conducta de orientación y búsqueda que hemos adjudicado al pulvinar.

“La conducta del giramiento de ojos, cabeza y cuerpo constituye un complejo motor al servicio de diferentes conductas: orientación, curiosidad, búsqueda tanto alimentaria como sexual, reacción de defensa, ataque y huida. No es extraño entonces que estas conductas estén *aseguradas* por un sistema construido por tantas estructuras. En la relación animal-ambiente, ellas podrían organizarse y relacionarse, de acuerdo con sus interconexiones, en una jerarquía temporal,



solicitada según la situación, por las presentaciones sensoriales o bien, por los impulsos motivacionales internos. En otras palabras, en una conducta de “búsqueda” solicitada desde el interior, en un desarrollo temporal lento, como podría ser la motivación sexual, las funciones de algunas estructuras del amplio sistema deben preponderar, mientras otras cumplirían un papel secundario o complementario. En esta situación el papel integrador del pulvinar podría ser fundamental. En cambio, en otra conducta como la defensiva, solicitada desde e medio externo y que debe desarrollarse en un tiempo breve, el sistema debería organizarse en una jerarquía dinámica diferente. En esta situación, la función integradora del pulvinar podría ser complementaria. En esta línea de pensamiento se moverán nuestras futuras investigaciones sobre el papel funcional del pulvinar” (Palestini, M. op. cit.)

## NÚCLEO ACCUMBENS

Ha sido involucrado clásicamente en la integración entre motivación y Acción Motora (Interfase Límbico-Motora) tal como lo describió Morgensen en 1980. Numerosos estudios neurobiológicos han descrito su destacado papel en la emergencia de las respuestas motoras tras estímulos tanto apetitivos como aversivos y se sabe que participa en procesos diversos como la ingesta, la conducta sexual, la recompensa, la respuesta al stress, la acción antipsicótica de neurolépticos (Groenewegen, 1996; Schultz, 1992).

Su participación en estos procesos depende del estado motivacional, pues media decisivamente en ciertas conductas apetitivas (ingesta, sexual) solo cuando es novedosa o se está privado (hambriento, sediento, en celo. Wilson, 1955; Bassarco, 1997). Es evidente que su principal papel neurobiológico es transferir información motivacional relevante para que se codifique actos motores o reconocer situaciones de importancia adaptativa para que el animal desarrolle una conducta motora apropiada. Actualmente comienzan a vislumbrarse algunas de las bases neurofisiológicas de dicha integración.

Si observamos su estructura, posee dos territorios diferentes, tanto en sus conexiones como desde lo neuroquímico: el Centro CORE y la Corteza o SHELL (Herkenham, M. 1984). La shell presenta conexiones de abierto carácter límbico, recibiendo importantes entradas glutamatérgicas que vienen desde el hipocampo y la amígdala centromedial, así como dopaminérgicas desde el tegmento ventral. El core

es una extensión del estriado dorsal, de importante carácter motor. Recibe aferencias glutamatérgicas de salida hacia el pálido ventral, formando parte de los bucles motores córtico-estriado-pálido-talámicos de carácter extrapiramidal.

Se observa que la shell recibe aferencias de la corteza prefrontal (infralímbica y prelímbica ventral) y que la información de salida de la shell se dirige al pálido ventromedial, el cual inerva al núcleo dorsomedial del tálamo. Este núcleo envía, de modo casi específico, hacia la corteza prefrontal (prelímbica dorsal), la cual, a su vez, proyecta fibras glutamatérgicas al core del núcleo accumbens. (Heimer, L.; Zham, D. S.; Churchill, L.; Kalivas, P. W., 1991; Meredith, G. E.; Agolia, R., 1992).

También recibe el núcleo accumbens una importante entrada neuromodulatoria, tanto dopaminérgica como serotoninérgica, que parece desempeñar un papel relevante en el control de flujo de información. La shell recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral y serotoninérgica del rafe mediano. El core recibe aferencias dopaminérgicas principalmente de la sustancia nigra y serotoninérgica del rafe dorsal.

Se cree que el proceso de integración limbocomotora, tiene lugar principalmente en la shell, la cual modificaría los patrones de actividad motora del core, a través de la corteza prefrontal que actúa como shell, no son tan claras ya que existen zonas de interacción. Así ocurre dentro de la propia corteza prefrontal y entre los territorios del núcleo accumbens, donde fibras colaterales conectan el core y la shell. Además, tanto el core como la corteza prefrontal reciben aferencias de origen amigdalino y del área tegmental ventral (O'Donell, 1993).

Estudios mediante registro intraneuronal han revelado la existencia de una gran convergencia en las entradas a la shell. De las neuronas principales de la shell, las espinas de tamaño mediano, poseen campos dendríticos concentrados en hipocampo, amígdala y zona prefrontocortical. Las aferencias frontocorticales se distribuyen en los extremos dendríticos, mientras que las entradas hipocámpicas y amigdalinas se sitúan en los tallos proximales dendríticos. Esta distribución indica que las entradas de origen amigdalino o hipocámpico pueden establecer cortocircuitos con las entradas corticofrontales, pero no a la inversa.

Las neuronas de la shell del N.A. presentan dos estados neurofisiológicos: bajo y alto. El estado bajo, muy hiperpolarizado, es interrumpido ocasionalmente por mesetas de despolarizaciones (estados altos); este estado bajo tiende a

mantenerse debido a la apertura de canales de potasio de rectificación hacia adentro y la transición hacia el estado alto es abrupta, secundaria a corrientes de entrada de sodio dependientes de voltaje y corta, debido a la rápida activación de corrientes hiperpolarizantes de potasio. La estimulación del fórnix (fibras de origen hipocámpico) o de la amígdala centromedial, ocasionan que el potencial de membrana “salte” al estado alto y permanezca en dicho estado; si simultáneamente se estimula la corteza prefrontal, aparecen trenes de potenciales de acción en las neuronas de la shell. La estimulación de la corteza prefrontal sin la hipocámpica o amigdalina no induce la transición del estado bajo al alto. Por lo tanto parece ser que la actividad hipocámpica y amigdalina “da paso” a las entradas corticofrontales, en concordancia con la disposición anatómica sináptica ya comentada. Es importante recalcar la necesidad de “simultaneidad” entre las distintas aferencias, lo que ha llevado a diversos autores a postular que la shell del núcleo accumbens actúa como un “detector de coincidencias”. (O’Donnell, 1998).

La inervación dopaminérgica procedente del área tegmental ventral, a través del haz mesolímbico ejerce efectos modulatorios sobre la actividad neuronal en la shell del N.A. Tradicionalmente se pensaba que la dopamina ejercía un efecto inhibitorio sobre la actividad neuronal. Estudios “in vitro” indicaban que la dopamina estabilizaba las neuronas en estado y aumentaba el umbral para el disparo de potenciales de acción. Estudios “in vitro” demostraron que la estimulación del área tegmental ventral atenúa las respuestas sinápticas tras estimulación amigdalina e hipocámpica y disminuía la probabilidad de aparición de potenciales de acción tras la estimulación córticofrontal. Se puso de manifiesto que el receptor dopaminérgico D2 era el mediador de estos efectos (Akaike, 1987)

Se conocía la existencia de una gran cantidad de receptores dopaminérgicos en la shell del N.A. Estudios del grupo de Levine han puesto de manifiesto que estos receptores son excitadores, que actúan en cooperación con los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) del glutamato, pero solo en condiciones de estado alto. Así cuando las neuronas se encuentran en estado bajo, los receptores glutamatérgicos NMDA están bloqueados por Mg<sup>2+</sup> y no hay interacción D1-NMDA y la de canales de calcio 1 tipo L, lo que mantiene la excitación de las neuronas de la shell. En definitiva, la dopamina estabiliza la célula en el estado alto y facilita la génesis de potenciales de acción. Puede concluirse que la dopamina actúa en la shell como un neuroestabilizador, o sea que estabiliza la célula en el estado en el que se encuentre, sea este bajo o alto.

La acción mediada por receptores NMDA recuerda mucho al fenómeno de potenciación a largo plazo a nivel hipocampo. Probablemente subyacente a los procesos de memoria y aprendizaje y basado en el refuerzo permanente de las sinapsis tras la activación de receptores NMDA. Por este motivo, diversos autores postulan que la dopamina, cuyo papel es conocido en procesos mnésicos y de aprendizaje, facilita la programación a nivel del Accumbens de adecuadas relaciones límbico-motoras y consolida el conjunto de neuronas que están activadas por las entradas prefrontocorticales, amigdalinas e hipocámpicas en un determinado momento e “ignora” las no activadas. Ello se define como la estabilización de ensambles neuronales que se encuentran en estado alto (O’Donnel, 1998). A su vez, se reforzarían otros ensambles en el ámbito de la corteza prefrontal y del core que participan en la programación de respuestas motoras. La dopamina del core, procedente tanto del área tegmental, como de la sustancia nigra, pareciera ser elemental para la normal activación neuronal durante la programación motora. En otras palabras, la dopamina “refuerza” tanto un determinado grupo de neuronas de la shell activadas por la presencia de estímulos apetitivos o aversivos, como la codificación de las respuestas motoras asociadas.

El papel motor preponderante del core ha sido confirmado por los estudios del grupo Woodward de la Universidad de Carolina del Norte, quienes, registrando con electrodos múltiples la actividad neuronal en el core y la corteza prefrontal durante situaciones apetitivas, como la autoadministración de cocaína y heroína, encontraron una correlación clara entre la actividad neuronal y la conducta motora que el animal realiza para consumir la droga. Parece ser que la secuencia de movimientos que permiten consumir la droga, se programan, en gran parte, en el core y también en la corteza prefrontal. Además, la correlación entre la pauta de conducta que realiza el animal en cada momento, como darse vuelta, levantar la cabeza apretar la palanca, estereotipias, etc., y el ensamble neuronal activado, es significativa. Este equipo registra que un 50 % de neuronas disparan durante el comienzo de un movimiento y se “callan” cuando comienza otro, el cual, a su vez, activa a otro conjunto de un 50 % de neuronas del core. Detectan conjuntos de actividades neuronales correlacionables con fenómenos más “psicológicos”, como anticipación de la droga, memoria a corto plazo, así como una atenuación general de la actividad neuronal tras el consumo de la droga, que podría tener relación con el estado de “recompensa”. Curiosamente, los grupos neuronales activados, son distintos, dependiendo de la droga empleada, cocaína o heroína, aunque los animales ejecuten la misma secuencia de movimientos para autoadministrársela.

La relación del core y la corteza prefrontal con la actividad motora, es, por lo tanto, notoria. Hay que recordar que el core forma parte de los bucles extrapiramidales motores y que la corteza prefrontal presenta un abundante patrón de conexiones con la corteza promotora, vía a través de las que se relaciona con los circuitos piramidales motores.

Se sabe que las tres grandes aferencias a la shell del accumbens participan en distintos aspectos de evaluación de la situación ambiental. La corteza prefrontal es clave en los procesos atencionales de evaluación cognitiva y de programación promotora y constituye un área de alto grado integrativo. La amígdala participa en la integración emocional y autónoma. El hipocampo desempeña un papel mnésico y de cartografía espacial de primer orden. La información electrofisiológica indica que la shell del N.A. se activa cuando recibe información simultánea de todas las estructuras comentadas, lo que otorgaría el sello de “situación de valor adaptativo”. Las neuronas activadas se consolidarían gracias a la descarga dopaminérgica. En otras palabras, la corteza prefrontal permite fijar la atención sobre una determinada situación y valorar la importancia adaptativa. Si dicha situación se acompaña de cierta carga emocional, sus características tempororeferenciales se analizan a nivel hipocámpico, ensambles de neuronas de la shell del N.A. se situarían en estado activo. Paralelamente, la actividad dopaminérgica desde el área tegmental ventral que se activa de modo inespecífico ante toda novedad ambiental “consolidaría” el ensamble neuronal activado.

Una vez que la shell del N.A. se ha realizado en un ensamble neuronal con una determinada situación apetitiva o aversiva, se reforzaría la respuesta motora asociada a dicha situación adaptativa, por medio de la consolidación de los grupos neuronales activo en el core y la corteza prefrontal. Los actos motores que se programan son instrumentales, dirigidos a un fin. En otras palabras, la activación en el core del N.A. media secuencias de movimientos, que permiten alcanzar de modo seguro un objetivo concreto.

La repetición de la situación llevaría a un rápido reconocimiento de ésta en el ámbito de la shell, probablemente por estímulos asociados a la misma; así mismo, las respuestas motoras consiguientes se perfeccionarían por el aprendizaje sin requerimiento de activación dopaminérgica “consolidante”, excepto si el estado motivacional es de privación intensa (hambre, sed, celo); este último hecho parece relacionarse con facilitación de la liberación de dopamina sobre toda programación motora, aunque ésta ya sea aprendida.

Desde lo experimental, todo ello explica que tanto la situación apetitiva como aversiva, activan la liberación de dopamina en la shell. La lesión del N.A., disminuye la probabilidad de aparición de la correcta secuencia de movimientos dirigidos a un fin. El N.A. participa en conductas instrumentales y no en las reflejas; la liberación se habitúa tras la repetición de la situación, tal como sucede en la ingesta de alimento y conducta sexual.

La habituación dopaminérgica no ocurre si el animal presenta un estado motivacional de privación. En este contexto tampoco hay habituación tras la administración de numerosas drogas de abuso, lo que probablemente representa un diferencia crítica entre la recompensa natural y la inducida por drogas activas. Los mecanismos neurofisiológicos que subyacen a esta “no habituación” son objeto de intenso estudio. En las enfermedades mentales de carácter psicótico, como la esquizofrenia, se ha postulado que el sistema podría estar alterado y que la transición entre el estado bajo y el estado alto en la shell del accumbens, así como la actividad dopaminérgica, son anormales, lo cual podría relacionarse con la elaboración de conductas anómalas junto con la aparición de contenidos emocionales y mnésicos patológicos.

Se piensa que el N.A. del cerebro anterior está involucrado en fenómenos cognitivos como la adquisición, en el proceso de aprendizaje (Gargiulo y Cols., 1999) y en la fisiopatología de la esquizofrenia y parece también estar involucrado en el control de varios procesos conductuales como la locomoción (Pennartz, 1994) comportamientos estereotipados (Gargiulo, 1996), motivación (Salantone, 1994), recompensa (Carlesen y Wiese, 1996), memoria (Sehacter, 1989), conductas dirigidas un fin (Davidson, 1999). Al parecer, en varias de estas funciones parecen intervenir mecanismos dopaminérgicos y glutamatérgicos.

Es un componente mayor del estriado ventral de la rata (Morgenson y Cols., 1980). Recibe una proyección dopaminérgica del área tegmental ventral y aferencias del córtex límbico y olfatorio (Koob, 1992). Una vía glutamatérgica proviene del sistema límbico alcanza el núcleo Accumbens, como una parte del estriado ventral (Carlsson y Carlsson, 1990) y los correspondientes receptores allí presentes (Albin y Cols., 1991). Sus eferencias alcanzan varios núcleos de los ganglios basales y áreas hipotalámicas y límbicas (Pennartz y Cols., 1994). Se ha señalado su papel como una importante interfase entre los sistemas corticolímbicos y motores ( Morgenson y Cols., 1980).

Presenta dos territorios, el core y la shell, cuyas conexiones dibujan sus vertientes motoras y límbicas con nitidez. Al parecer, la shell actúa como un detector de coincidencias, capaz de activarse en situaciones conductuales con valor adaptativo gracias a las conexiones que establece con la corteza prefrontal, hipocampo y amígdala; la activación de la shell refuerza secuencias motoras dirigidas a un fin, tanto en el core como en la corteza prefrontal, áreas que, a su vez, están conectadas con los sistemas motores piramidal y extrapiramidal. La dopamina segregada en el núcleo actúa como un neuroestabilizador de dichos procesos. Contaría entonces el accumbens con un “detector electrofisiológico de coincidencia” o shell, en serie, con un “secuenciador” motor o core, que fundamentan el papel de dicho núcleo como interfase límbico-motora.

Se encuentra presente en las aves (Karten y Hodos, 1967; Veenam y Cols., 1995) y se ha presentado evidencia de estar involucrado en procesos cognitivos (Gargiulo y Cols., 1998). Los pájaros poseen una estructura que parece ser anatómicamente homóloga al accumbens de los mamíferos. Según Karten y Hodos (1976), en el cerebro de la paloma se ubica debajo del borde ventral, por fuera de los laterales de ventrículo del cerebro anterior, en el área septal. Datos más recientes informan que se extiende más ventral y lateralmente. Ase confeccionó el atlas, donde aparece circundando el núcleo de la estría terminal (Hay, 1984; Reiner, 1984; Veenam, 1995).

Las palomas exponen capacidades muy sofisticadas para la discriminación de estímulos visuales (Emmerlon y Delius, 1993; Siemam, 1998). Se ha sugerido que estos animales pueden representar los modelos más apropiados para determinar si el núcleo accumbens juega un papel en la percepción y cognición.

Los modelos animales se utilizan para obtener evidencias indirectas de lo que se presume pueda ocurrir en el cerebro humano (Mathysse, 1981). Estos modelos animales son susceptibles de evaluación a través de determinados criterios (Mc Kinney y Bunney, 1969) Esencialmente debe haber similitud de condiciones, similitud en los estados conductuales producidos, mecanismos neurobiológicos comunes y reversión por técnicas de tratamiento clínicamente efectivos.

Por ejemplo, los modelos de esquizofrenia han sido clasificados en modelos de isomorfismo y modelos de similaridad. En los primeros se observa un comportamiento animal que, si bien puede no necesariamente semejar síntomas de esquizofrenia, responde de la misma manera a la acción de las drogas; en este punto,

el argumento es que el *accumbens*, durante el curso de la evolución fue modificando sus funciones conductuales, mientras retuvo sus propiedades neuroquímicas fundamentales (Mathysse, 1981). El criterio de similitud se refiere a la semejanza entre el comportamiento animal y sintomatologías de la esquizofrenia, como es el caso de las conductas estereotipadas.

A partir de estos criterios se ha trabajado estudiando distintos modelos propuestos, muchos de ellos relacionados con drogas tales como los modelos anfetamínicos y el de los alucinógenos, entre otros (ver Mc. Kinney y Moran, 1981; Sëller y Markou, 1995). Partiendo de los criterios mencionados, se decidió intentar trabajar con modelos animales relacionados con manipulaciones farmacológicas del núcleo *accumbens*.

Desde el punto de vista farmacológico, el glutamato es el más importante neurotransmisor excitatorio. Se una a diferentes subtipos de receptores glutaminérgicos, los cuales se denominan según sus agonistas específicos, AMPA (propionato de alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazol); NMDA (metil D-aspartato) y Kainato.

Una neurotransmisión glutamatérgica fisiológica, en la cual se involucren los receptores AMPA y NMDA es la base para una normal transmisión sináptica para el desarrollo de la memoria, a través de la llamada potenciación a largo plazo (LTP) y de él dependerían la memoria y el aprendizaje.

La potenciación a largo plazo se ha observado en las sinapsis de las células piramidales de las regiones CA1 y CA2 del hipocampo, que usa glutamato como neurotransmisor.

El receptor AMPA regula la entrada de sodio en la célula. La unión del glutamato al receptor provoca la apertura del canal iónico asociado. Por la entrada de sodio, resulta un potencial excitatorio postsináptico (EPSP).

El receptor NMDA regula la entrada de Calcio. En el caso de una liberación reducida y frecuente de glutamato, el canal iónico asociado al receptor NMDA, que está bloqueado por el magnesio, no se abre. El calcio no puede entrar en la neurona postsináptica. Los procesos que transcurren en el desarrollo de la memoria, por la vía LTP, se descubrieron gracias a estudios electrofisiológicos.

A través de estímulos tetánicos, puede simularse una situación de aprendizaje. A partir de la neurona presináptica, se libera gran cantidad de



glutamato. Bajo estas condiciones, la unión del receptor AMPA, provoca una repetida despolarización. Debido a la permanente modificación del potencial en la célula, desaparece el bloqueo del canal NMDA, por el magnesio. Ahora el calcio puede entrar a través del canal NMDA e inducir en la neurona actividad, los procesos dependientes del calcio, hasta llegar a la transcripción y translocación del ADN en ARNm y proteínas. Por una modificación a largo plazo del AMPA, el suceso puede ser recordado con posterioridad. Si a continuación aparece un estímulo aislado del mismo tipo, se intensifica el potencial excitatorio postsináptico. Este efecto puede observarse varias horas después del primer estímulo permanente (LTP).

La glutamina se transforma en glutamato por acción de la glutaminasintetasa o glutaminasa en las vesículas de almacenamiento de las neuronas presinápticas, las cuales migran hacia la membrana celular y, por un proceso de exocitosis, es excretado a la hendidura sináptica. Desde allí, el glutamato puede seguir los caminos siguientes:

- Volver a formar la glutamina en la glía por acción de la glutaminatrasferasa, almacenándose como reserva de las mitocondrias, al nivel de la primera neurona. Desde allí, el ácido alfa ceto glutámico atraviesa la membrana mitocondrial y constituye el ciclo de glutamina que tiene como función la energía neuronal (Recaptación Glial).
- Mediante una bomba sodio-potasio, reingresa a la célula, pero una porción de lo recaptado, por un proceso de recaptación reversa y acción de una bomba sodio-potasio, vuelve a salir de la hendidura, como gran liberación de radicales libres (Recaptación Presináptica).
- Se ubica en el sitio de agonista glutamato del receptor ácido propiónico alfa amino 3 hidroxil 5 metil 4 isoxazol, abriendo el canal de sodio (Agonismo AMPA).
- Se ubica en el sitio del agonista glutamato del receptor N metil D aspartato, intentando estimular el canal iónico para la entrada de calcio (Agonismo NMDA)
- Se ubica en el sitio de los agonistas glutamato de los receptores kainato y quisqualato (Agonismo de otros receptores).

- Actúa como aminoácido excitatorio a nivel del receptor proteico en el glicocáliz de la neuroteca y se combina con la adenilciclasa, para activar el segundo mensajero AMPc (Agonismo metabotrópico). Mientras que una liberación sináptica de glutamato de corta duración origina procesos tan importantes como el aprendizaje y la memoria, la larga liberación de glutamato no fisiológica, provoca enfermedades degenerativas agudas y crónicas, tales como la hipoxia, isquemia, apoplejía y demencia de tipo Alzheimer o vascular. En los estados hipóxicos e isquémicos, la concentración extracelular de glutamato está crónicamente aumentada.

Junto a una entrada de calcio, desaparece el bloqueo del receptor NMDA y se origina un aumento de la entrada de calcio, con sus consecuencias neurológicas. La hiperactivación de diversos sistemas enzimáticos provocada por el calcio, termina por provocar una lesión y finalmente una degeneración de las células nerviosas. Como consecuencia de esta lesión neuronal, el glutamato, solo es liberado en cantidades reducidas por la neurona afectada. La neurona que seguidamente ha de entrar en acción, recibe solo una pequeña cantidad de sodio. La comunicación neuronal, antes intacta, está alterada. La concentración de glutamato extracelular está aumentada y la entrada masiva de calcio conduce a una degeneración de la neurona 1, lo que disminuye la liberación de glutamato y conduce a una reducida estimulación de la neurona 2, trayendo como consecuencia la disminución de la neurotransmisión y aparición de la demencia. Aparecen además las alteraciones cognitivas, la falta de impulso y la alteración de las funciones motoras.

Los controles autoradiográficos demuestran que en pacientes con demencia de tipo Alzheimer existen alteraciones de la transmisión neuronal. En comparación con las personas sanas, en el hipocampo de pacientes con Alzheimer avanzado, casi no existen receptores de glutamato.

Las causas de las enfermedades demenciales son las alteraciones en el sistema neurotransmisor. Como lo demuestran los estudios más recientes, a lo largo de la evolución de la demencia aparece una alteración en la neurotransmisión glutamatérgica, mediante la administración de antagonistas de la NMDA, ya que este agravaría los síntomas de la demencia.

Por ello se postuló, en 1988, que los agonistas parciales del glutamato, sustancias que actúan tanto como agonistas o como antagonistas podrían cumplir con las exigencias de un tratamiento neuroprotector y al mismo tiempo sintomático.

Los recientes avances sobre el conocimiento de la farmacología de los receptores de aminoácidos excitatorios, permite la aplicación del conocimiento fino de su papel en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas y su tratamiento.