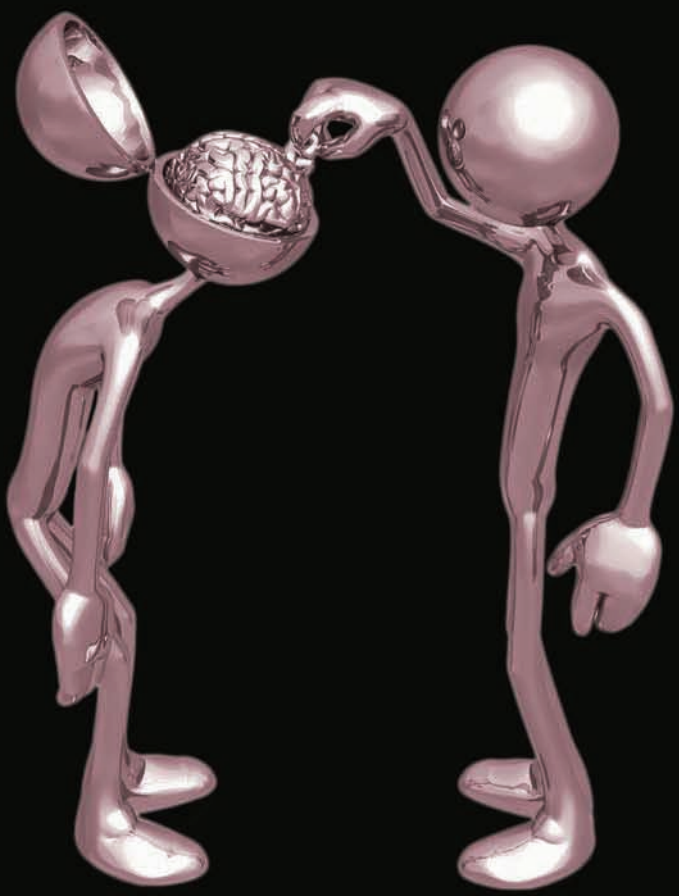
2ª edición

El cerebro y la conducta

Neuroanatomía para psicólogos



David L. Clark
Nash N. Boutros
Mario F. Mendez

Manual Moderno®

El cerebro y la conducta

Neuroanatomía para psicólogos

Segunda edición



EL LIBRO MUERE CUANDO LO FOTOCOPIA

AMIGO LECTOR:

La obra que usted tiene en sus manos posee un gran valor.
En ella, su autor ha vertido conocimientos, experiencia y mucho trabajo. El editor ha procurado una presentación digna de su contenido y está poniendo todo su empeño y recursos para que sea ampliamente difundida, a través de su red de comercialización.

Al fotocopiar este libro, el autor y el editor dejan de percibir lo que corresponde a la inversión que ha realizado y se desalienta la creación de nuevas obras. Rechace cualquier ejemplar "pirata" o fotocopia ilegal de este libro, pues de lo contrario estará contribuyendo al lucro de quienes se aprovechan ilegítimamente del esfuerzo del autor y del editor.

La reproducción no autorizada de obras protegidas por el derecho de autor no sólo es un delito, sino que atenta contra la creatividad y la difusión de la cultura.

Para mayor información comuníquese con nosotros:

Manual Moderno®

Editorial El Manual Moderno, S. A. de C. V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, 06100
México, D.F.

Editorial El Manual Moderno (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05
Bogotá, D.C.

CeMPro
Centro Mexicano de Protección y Fomento
a los Derechos de Autor
Sociedad de Gestión Colectiva

SEGUNDA EDICIÓN EN ESPAÑOL
DE LA TERCERA EN INGLÉS

El cerebro y la conducta

Neuroanatomía para psicólogos

David L. Clark
Nash N. Boutros
Mario F. Mendez

Traducción puesta al día según la
tercera edición del inglés por:
Lic. José Luis Núñez Herrejón
IFAL

Editor responsable:
Lic. Santiago Viveros Fuentes
Editorial El Manual Moderno

Manual Moderno®

Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.
Av. Sonora 206, Col. Hipódromo, C.P. 06100, México, D.F.

Editorial El Manual Moderno, (Colombia), Ltda
Carrera 12-A No. 79-03/05 Bogotá, DC

**Nos interesa su opinión,
comuníquese con nosotros:**



Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
Av. Sonora núm. 206,
Col. Hipódromo,
Deleg. Cuauhtémoc,
06100 México, D.F.



(52-55)52-65-11-00



info@manualmoderno.com
quejas@manualmoderno.com

Para mayor información sobre:
- Catálogo de producto
- Novedades
- Pruebas psicológicas en línea y más

www.manualmoderno.com

Título original de la obra:
The brain and behavior. An introduction to behavioral neuroanatomy, third edition
Copyright © 2010 D. Clark, N. Boutros, M. Mendez
Syndicate of the Press of the University of Cambridge, England.
ISBN: 978-0-521-14229-8

El cerebro y la conducta. Neuroanatomía para psicólogos, segunda edición
D.R. © 2012 por Editorial El Manual Moderno S. A. de C. V.
ISBN: 978-607-448-168-6
ISBN: 978-607-448-238-6 versión electrónica

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria
Editorial Mexicana, Reg. Núm. 39

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistema alguno o transmitida por otro medio —electrónico, mecánico, fotocopiador, etcétera— sin permiso por escrito de la Editorial.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted by any means, electronic, mechanical, photocopying, otherwise, without the prior permission in writting from the Publisher.



Clark, David Lee, 1939-
El cerebro y la conducta : neuroanatomía para psicólogos / David L. Clark, Nash N. Boutros, Mario F. Mendez. ; tr. por José Luis Núñez Herrejón. -- 2a ed. -- México : Editorial El Manual Moderno, 2012.
x, 250 p. : il. ; 25 cm.
Traducción de: The brain and behavior : an introduction to behavioral neuroanatomy –- 3rd ed.
Incluye índice
ISBN 978-607-448-168-6
978-607-448-238-6 versión electrónica

1. Cerebro - Anatomía. 2. Neuropsicología. 3. Cerebro – Fisiología. I. Boutros, Nash N. II. Mendez, Mario F. III. Núñez Herrejón, José Luis, tr. IV. t.

612.82-scdd21 Biblioteca Nacional de México

Director editorial:
Dr. Marco Antonio Tovar Sosa

Director editorial adjunto:
Dr. José Luis Morales Saavedra

Editora asociada:
LCC Tania Uriza Gómez

Diseño de portada:
Sr. Sergio Alejandro Pérez Colín

Contenido

Prefacio a la segunda edición en inglés, primera en español VII

Prefacio a la tercera edición en inglés, segunda en español IX

Capítulo 1. Presentación 1

Capítulo 2. Generalidades anatómicas del encéfalo 4

Capítulo 3. Histología 14

Capítulo 4. Lóbulos occipital y parietal 33

Capítulo 5. Lóbulo temporal: estructuras neocorticales 59

Capítulo 6. Lóbulo frontal 84

Capítulo 7. Ganglios basales 122

Capítulo 8. Diencéfalo: hipotálamo y epitálamo 140

Capítulo 9. Diencéfalo: tálamo 156

Capítulo 10. Tallo cerebral 167

Capítulo 11. Sistema límbico: lóbulo temporal 176

Capítulo 12. Sistema límbico: corteza del cíngulo 197

Capítulo 13. Sistema límbico: revisión 215

Capítulo 14. Conexiones interhemisféricas y lateralidad 226

Índice 237

Prefacio a la segunda edición en inglés, primera en español

En los últimos diez años, se ha puesto énfasis en la comprensión de los procesos neuroquímicos y neuropsicológicos, ya que son los fundamentos de la conducta; de igual forma ha crecido nuestra manera de entender la patofisiología de muchos trastornos psiquiátricos. El personal clínico se enfrenta al enorme reto de mantenerse en el nivel básico de conocimiento neurocientífico, que aparecen periódicamente en publicaciones relacionadas con los trastornos clínicos. La distancia que siempre ha existido entre la ciencia básica de la neuroanatomía y la ciencia conductual clínica parece estar creciendo a un ritmo acelerado.

Si bien el nivel de conocimiento de la conducta y de la psicopatología no necesita un entendimiento detallado de toda la neuroanatomía, siempre es necesario tener el nivel básico de conocimiento neuroanatómico. Estar familiarizado con las regiones cerebrales implicadas en la conducta normal y anormal es muy importante para el clínico que busca conocer lo último sobre la ciencia. Si el personal clínico adquiere más consciencia de la estructura y la función de las regiones cerebrales sensibles a la conducta, la idea de que las anormalidades del cerebro pueden producir la sintomatología evidente en la clínica se hace más comprensible.

Los libros contemporáneos de neuroanatomía han sido escritos teniendo al neurólogo en mente, y se ha puesto poco énfasis en la neuroanatomía durante un examen neurológico estándar. Las áreas que tienen gran participación en la conducta, como el núcleo accumbens y el núcleo *locus ceruleus*, se mencionan poco. Este libro fue escrito teniendo en mente al clínico conductual y pretende ser una introducción a la neuroanatomía, no un texto completo de esta ciencia; en esta obra transmitimos la inmensa complejidad del circuito neuronal que interviene en nuestra vida cognitiva y emocional y presentamos al lector un panorama simplificado de esta dificultad. Habremos cumplido nuestra misión si logramos convencer de que el cerebro es un órgano digno de ser la base de la inmensa y compleja función de la conducta.

Al preparar esta obra se utilizaron numerosas fuentes (libros de texto, artículos publicados). Cada capítulo incluye una lista de textos sugeridos, así como referencias seleccionadas para las personas interesadas en el tema. Cabe señalar que encontramos algunas discrepancias, particularmente en la descripción de las regiones anatómicas que intervienen en la conducta, por lo que o decidimos excluir ese detalle en particular o nos inclinamos por la versión más cercana a las obras *Principles of Neural Science,* de Kandel, Schwartz y Jessell, *Neuroanatomy: Text and Atlas,* de John Martin. Uno de los objetivos de nuestra obra es ofrecer un panorama sucinto de cada tema, por lo que se han omitido varios detalles; no obstante, la precisión del texto no se ha visto mermada.

No es nuestro objetivo presentar un cuadro completo de lo que se conoce actualmente sobre las relaciones conductuales/anatómicas, que es dominio de la neuropsiquiatría clínica, además de que existen más libros de texto. Buena parte de la investigación contemporánea está enfocada a la definición de las bases neuroanatómicas de diversos estados psicopatológicos. Un análisis completo de esta investigación está más allá de los alcances de la obra, aunque se incluyen referencias seleccionadas sobre esta fascinante investigación y pueden usarse como punto de partida para los lectores que quieran adquirir un mejor entendimiento de manera específica, por ello la complejidad bibliográfica.

El capítulo 1 incluye definiciones de los términos de neuroanatomía más usados, mientras que el capítulo 2 abarca estructuras cerebrales más especializadas.

Gran parte de las regiones del sistema nervioso central (SNC) que no se consideran fundamentales para la conducta, se mencionan en los dos primeros capítulos. Es necesario señalar que a medida que aumenta el conocimiento sobre el cerebro y la conducta dichas áreas pueden alcanzar posiciones más destacadas. El capítulo sobre histología incluye una introducción a la estructura sináptica y a la neurotransmisión.

El libro aborda áreas cerebrales que participan mucho en la conducta. Cada capítulo comienza con una breve introducción y la mayoría consta de observaciones anatómicas y conductuales. En algunos

capítulos se hacen otras consideraciones antes de introducir las referencias y la bibliografía seleccionadas.

Nos hemos tomado la libertad de especular sobre la posible función de algunas características del SNC con el propósito de estimular el interés del lector. La naturaleza especulativa de nuestras afirmaciones se expresa con toda claridad.

Sugerimos que se lea primero todo el libro, con el propósito de desarrollar una visión general del cerebro. Además, se asegure analizar la orientación y la terminología de la figura 1-1, para volver a los capítulos y desarrollar un mayor entendimiento de una región en particular.

REFERENCIAS

Kandel, E.R. Schwartz, J.H. y Jessell, T.M. (2000). Principles of neural science. New York: Appleton and Lange.

Martin, J. (1996). Neuroanatomy: Text and Atlas. New York: Appleton and Lange.

Prefacio a la tercera edición en inglés, segunda en español

Nuestra intención en esta edición, lo mismo que en las anteriores, ha sido ofrecer a psiquiatras, psicólogos y otros profesionales del campo de la salud mental una introducción simple y fácil de leer a los aspectos de la anatomía cerebral, clínicamente pertinentes desde una óptica funcional. La historia del funcionamiento del cerebro sigue desarrollándose, contándose merced a la publicación continua de una cantidad impresionante de estudios de imagenología funcional. Hemos tratado de publicar los resultados en un lenguaje sencillo, reduciendo al mismo tiempo la distorsión que conlleva un método así. Los dibujos lineales también reflejan esta perspectiva. El objetivo es ayudar al lector a recordar los fundamentos. Se han incluido más referencias de las citas que se hacen en esta edición para que los lectores puedan acceder a los estudios originales y así buscar publicaciones.

Los resultados de los estudios publicados han impuesto una revisión exhaustiva de los capítulos del libro relacionados con la corteza cerebral. En algunos capítulos se incluyen actualizaciones. Nuestros conocimientos sobre la anatomía del lóbulo parietal han progresado gracias a estudios que revelan el funcionamiento de su aspecto medial y del surco intraparietal. Estas dos regiones no se habían explorado con frecuencia hasta ahora y, aún así, reciben poca atención en los textos de neuroanatomía básicos. La evaluación de los lóbulos prefrontales es ahora más completa debido a que existe una mejor comprensión del funcionamiento del aspecto medial de esa parte de la corteza cerebral.

Se han introducido varias redes en los capítulos 4, 5 y 6; una puede abarcar varios lóbulos y comprender estructuras subcorticales con materia blanca de interconexión. En su operación, las redes sustentan varias funciones, entre las que se halla la atención, la orientación espacial, el reconocimiento de amenazas y la teoría de la mente, lo mismo que las divagaciones mentales. Varias de las redes se relacionan con trastornos clínicos como la esquizofrenia y la depresión.

CAPÍTULO 1

Introducción

El comportamiento humano es reflejo directo de la anatomía y la fisiología del sistema nervioso central, por lo que la meta del neurocientífico es descubrir los sustratos neuroanatómicos de la conducta. Los procesos mentales complejos están representados en el cerebro por sus componentes elementales, en tanto que las funciones mentales elaboradas están constituidas por subfunciones e interconexiones en serie y en paralelo de varias regiones cerebrales. Una presentación del sistema nervioso cubre la terminología general y el sistema ventricular.

Subdivisiones principales

El sistema nervioso se divide anatómicamente en sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP).

- El SNC está compuesto por el encéfalo y la médula espinal.
- El SNP consta de los nervios craneales, los nervios espinales y ganglios nerviosos.

Fisiológicamente, el sistema nervioso puede subdividirse en somático y autónomo (visceral).

- El sistema nervioso somático se ocupa de la contracción del músculo estriado, las sensaciones de la piel (dolor, tacto, temperatura), la inervación de los músculos y de las cápsulas de las articulaciones (propiocepción), y de la recepción de las sensaciones lejanas al cuerpo por medio de sentidos especiales. Percibe y controla la interacción de nuestro cuerpo con el ambiente externo.
- El sistema nervioso autónomo gobierna el tono de los músculos lisos y la secreción de las glándulas. Percibe y domina la condición del ambiente interno.

Términos comunes

El neuroeje es el eje largo del cerebro y la médula espinal (figura 1-1). En el humano éste es como una lí-

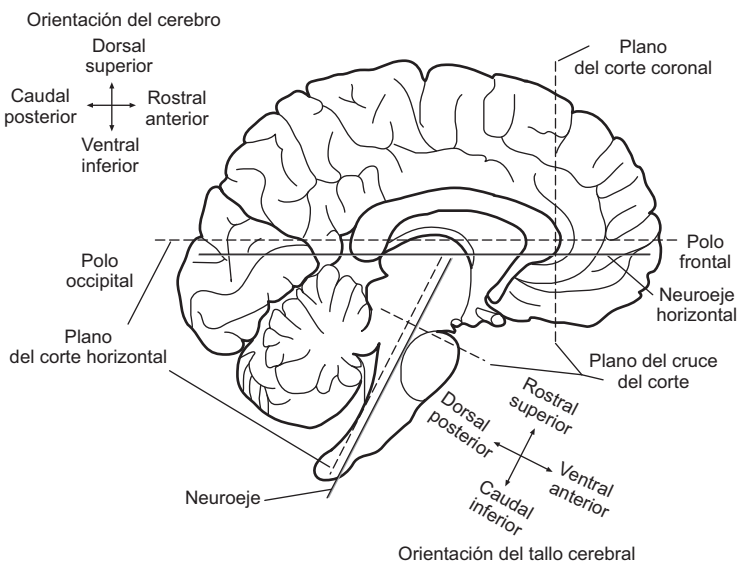


Figura 1-1. El neuroeje es el eje largo de la médula espinal y el cerebro; en el hombre cambia en la unión del cerebro medio y el diencéfalo. Caudal a esta unión, la orientación es como se muestra abajo a la derecha (orientación del tallo cerebral). Frente a esta unión, la orientación es como se muestra arriba a la izquierda (orientación del cerebro).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nea recta imaginaria que pasa a través del centro de la médula espinal y del tallo cerebral. A nivel de la unión del cerebro medio y el diencéfalo, el neuroeje cambia de orientación y se extiende desde el polo occipital al polo frontal. Un corte transversal es una incisión en el ángulo recto del neuroeje que se localiza por encima del cerebro medio, a veces llamado *neuroeje horizontal*; un corte perpendicular a éste se denomina *corte coronal* (*frontal*).

Con respecto al neuroeje de la médula espinal y el tallo cerebral:

- *Dorsal* (posterior) significa 'hacia atrás' (hacia la espalda).
- *Ventral* (anterior) significa 'hacia el abdomen'.
- *Rostral* significa 'hacia la nariz'.
- *Caudal* significa 'hacia la cola'.
- *Plano sagital* (*sagital medio*) es la línea vertical que recorre el neuroeje.
- *Plano parasagital* es el paralelo al plano sagital, pero a un lado u otro de la línea media.
- *Corte horizontal* es una incisión de tejido tomado paralelamente al neuroeje (figura 9-1).
- *Corte transversal* (*transverso*) es el tomado perpendicularmente al neuroeje (figuras 10-1 a 10-4).

Con respecto al neuroeje del cerebro (neuroeje horizontal):

- *Dorsal (superior)* significa 'hacia arriba (coro-nilla) del cráneo'.
- *Ventral (inferior)* significa 'hacia la base del cráneo'.
- *Rostral (anterior)* significa 'hacia la nariz'.
- *Caudal (posterior)* significa 'hacia el hueso occipital del cráneo'.
- *Plano sagital (sagital medio)* es la superficie vertical que pasa a través del neuroeje.
- El *plano parasagital* es paralelo al plano sagital pero a un lado u otro de la línea media.
- Un *corte horizontal* es una incisión de tejido tomado paralelo al horizonte.
- Un *corte coronal (transversal)* es tomado perpendicular al neuroeje.

Otros términos vinculados con el SNC son:

- *Aferente*, que significa 'a/o hacia'; a veces se usa para referir lo sensorial.
- *Eferente*, que significa 'lejos de', y a veces se toma como motriz.
- *Ipsilateral*, que se refiere al mismo lado.
- *Contralateral*, que se refiere al lado opuesto.

El SNC se diferencia embriológicamente por una serie de subdivisiones llamadas vesículas encefálicas, cada una puede identificarse en el cerebro adulto, en cuyas regiones la terminología embriológica es compartida:

- El prosencéfalo es la más rostral de las subdivisiones embrionarias y consiste en telencéfalo y diencéfalo. El cerebro del adulto corresponde a esta subdivisión.
  - El telencéfalo está conformado por dos hemisferios cerebrales, éstos son la materia gris superficial de la corteza cerebral (la materia blanca debajo de ésta) y el cuerpo estriado de los ganglios basales.
  - El diencéfalo está compuesto del tálamo, el hipotálamo debajo de éste, y el epitálamo localizado sobre él (pineal y habénula, figura 13-5).
- El tallo cerebral se halla caudal al prosencéfalo. Consta de lo siguiente:
  - El mesencéfalo (cerebro medio).
  - El rombencéfalo, que contiene:
    - El metencéfalo, integrado por el puente y el cerebelo.
    - El mielencéfalo (médula oblonga).

Sistema ventricular

El canal central del embrión se diferencia del sistema ventricular del cerebro adulto. Las cavidades ventriculares se llenan de líquido cefalorraquídeo (LCR), que es producido por penachos vasculares llamados *plexos coroideos*. La cavidad ventricular del telencéfalo está representada por los ventrículos laterales (figura 1-2) primero y segundo, que se conectan con el tercer ventrículo del diencéfalo por el foramen ventricular (de Monro); en continuación caudal el acueducto del cerebro medio se abre al cuarto ventrículo, el cual ocupa el espacio dorsal al puente, la médula y ventral al cerebelo. El líquido cefalorraquídeo fluye desde el cuarto ventrículo al espacio subaracnoideo a través de la apertura media (de Magendie) y las aperturas laterales (de Luschka). La mayor parte del LCR es producida por el plexo coroideo de los ventrículos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

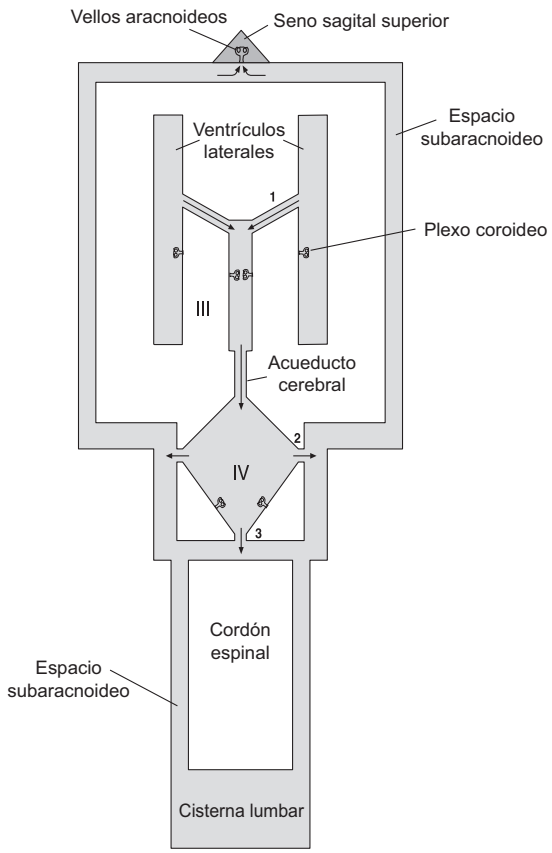


Figura 1-2. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido por penachos o copetes del plexo coroideo hallados en los cuatro ventrículos. El LCR sale de los ventrículos laterales a través de los forámenes interventriculares (de Monro) (1), y del sistema ventricular por las aberturas laterales (de Luschka) (2) y el medio (de Magendie) (3). El LCR es reabsorbido hacia la sangre a través de los vellos aracnoideos que se proyectan hacia el seno sagital superior.

Viñeta clínica

Un varón de 61 años (su esposa tenía historial de depresión) reportó que su desempeño laboral estaba decreciendo: olvidaba nombres y fechas más de lo normal. A causa de pérdidas recientes en su familia supuso que estaba deprimido. Vio a un psiquiatra, quien le recetó un antidepresivo. Poco después tuvo un episodio de incontinencia urinaria. Se realizó una consulta neurológica que reveló problemas en el andar. Una tomografía computarizada dejó ver ventrículos de mayor tamaño sin surcos agrandados (lo que habría indicado atrofia cerebral generalizada). Se hizo el diagnóstico de hidrocéfalo a presión normal. Se vio mejoría progresiva de la condición clínica del paciente tras de la instalación de una desviación ventricular.

laterales, aunque se encuentran penachos del plexo coroideo también en los ventrículos tercero y cuarto. El líquido circula a través del espacio subaracnoideo y es reabsorbido al sistema venoso por los vellos aracnoideos (granulaciones), que se proyectan al seno sagital superior.

Se ha notado que los ventrículos laterales y los terceros se hallan agrandados en una serie de trastornos psiquiátricos, en especial la esquizofrenia (Daniel *et al.*, 1991; Elkis *et al.*, 1995). Esto usualmente refleja atrofia del tejido cerebral circundante. El término hidrocefalia es usado para describir el agrandamiento anormal de los ventrículos. En la hidrocefalia de presión normal los ventrículos se agrandan en ausencia de atrofia del cerebro o de obstrucción evidente del flujo del LCR. El hidrocéfalo de presión normal se caracteriza por la triada clínica de demencia progresiva, ataxia e incontinencia (Friedland, 1989). La demencia acompañada de ataxia del andar sugiere hidrocéfalo de presión normal (Meier *et al.*, 2004); sin embargo, los síntomas pueden variar de la apatía y la anhedonia al comportamiento agresivo u obsesivo compulsivo, o ambos (Abbruzzese *et al.*, 1994).

REFERENCIAS

Abbruzzese M, Scarone S. y Colombo C. (1994). Obsessive-compulsive symptomatology in normal pressure hydrocephalus: A case report. *J. Psychiatr. Neurosci. 19*:378-380.

Daniel, D.G., Goldberg, T.E., Gibbons, R.D. y Weinberger, D.R. (1991). Lack of a bimodal distribution of ventricular size in schizophenia: a Gaussian mixture analysis of 1056 cases and controls. *Biol. Psychiatry. 30*:886-903.

Elkis, H., Friedman, L., Wise, A. y Meltzer, H.Y. (1995). Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:735-746.

Friedland, R.P. (1989). Normal-pressure hydrocephalus and the saga of the treatable dementias. *J. Am. Med. Assoc. 262*:2577-2593.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 2

Generalidades anatómicas del encéfalo

Introducción

El encéfalo es aquella porción del sistema nervioso central que se encuentra dentro del cráneo. Se reconocen tres subdivisiones principales: el tallo cerebral, el cerebelo y el *cerebrum*, el cual incluye tanto los hemisferios cerebrales como el diencéfalo.

Tallo cerebral

Es la continuación rostral de la médula espinal. El foramen magno, orificio que se encuentra en la base del cráneo, señala la unión de la médula espinal y el tallo cerebral, que consiste de tres subdivisiones: la médula, el puente y el cerebro medio (figura 2-1).

Médula

El límite superior de la médula se encuentra en el foramen magno. El canal central de la médula espinal se expande en la región de ésta para formar el cuarto ventrículo (figura 1-2). Los nervios craneales asociados con la médula son el hipogloso, el accesorio espinal, el vago y el glosofaríngeo.

Puente

El puente se encuentra arriba (rostral a) de la médula (figura 2-1), la mayor parte de la cual es continua con el segmento pontino; éste consiste en núcleos y tractos que se hallan entre el puente basilar y el piso del cuarto ventrículo (figuras 1-2 y 10-2), que se estrecha al extremo rostral del puente para conectar con el acueducto cerebral en el cerebro medio (figuras 1-2, 10-2 a 10-4). Los nervios craneales asociados con el puente son el vestibulococlear (estatoacústico), el facial, el motor ocular y el trigémino.

Cerebro medio

La superficie dorsal del cerebro medio está marcada por cuatro protuberancias: los cuerpos cuadrigéminos (*tectum*); el par caudal, que forma los colículos inferiores (figura 10-3; sistema auditivo); el par craneal, conformando los colículos superiores (figura10-4; sistema visual), y la cavidad ventricular, que es el acueducto cerebral. La mayoría de núcleos y tractos del cerebro medio se encuentran ventrales al acueducto cerebral y juntos componen su tegmento(figura 2-1). El cerebro medio basilar contiene el *crus cerebri* (ruta motriz en las figuras 10-3 y 10-4) y la sustancia negra, uno de los ganglios basales.

Los nervios craneales asociados con el cerebro medio son el troclear y el oculomotor.

La isquemia (en especial la isquemia transitoria) del *tectum* del cerebro medio puede resultar en alucinaciones visuales (alucinosis peduncular). También se han reportado alucinaciones auditivas con lesiones al tegmento del puente y al cerebro medio inferior (Cascino y Adams, 1986): los sonidos tienen el carácter de ruido: zumbidos y chirridos; en algunos pacientes, éstos se reportaron como campanas repicantes.

Cerebelo

Se origina embriológicamente del puente dorsal. En el cerebro maduro está tendido sobre el puente y la médula (figura 2-2) y se conecta a ellos por los tres pedúnculos cerebelares apareados (figuras 10-1 y 10-2).

El cerebelo está separado del puente por la cavidad del cuarto ventrículo y, como el cerebro, muestra una superficie altamente compleja. La corteza del cerebelo es gris y hay una capa de materia blanca al interior de él. Aunque representa sólo el 10% del total del cerebro, contiene más de cuatro veces el número de neuronas de la corteza cerebral (Andersen *et al.*, 1992).

Tradicionalmente se cree que el cerebelo está involucrado en el control e integración de las funciones motoras subordinadas a la coordinación, el equilibrio y el andar.

Suele dividirse en tres componentes funcionales y estructurales: el lóbulo floculonodular (archicerebelo), que guarda una conexión estrecha con el sistema vestibular y participa en los movimientos oculares; el

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

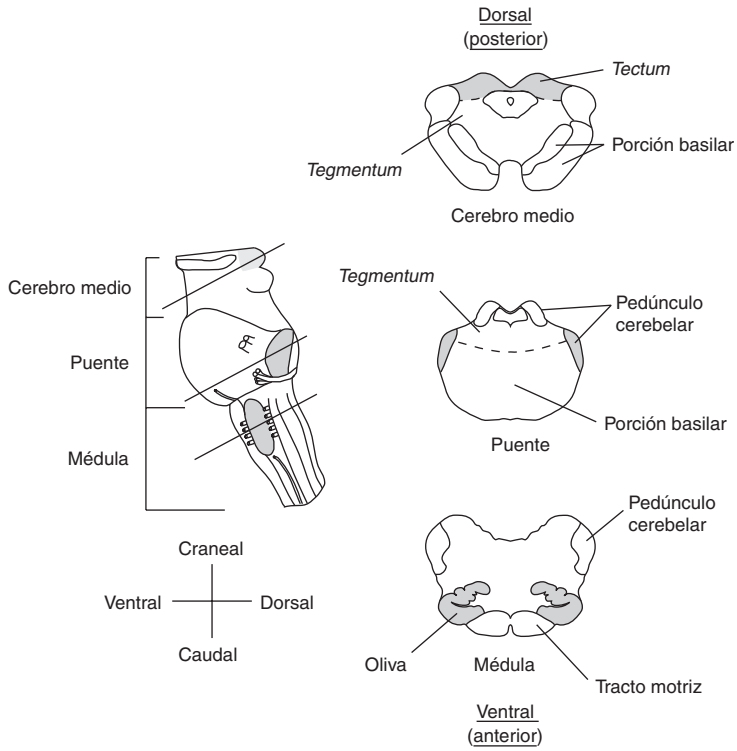


Figura 2-1. El tallo cerebral consiste en la médula, el puente y el cerebro medio. Se marca una vista lateral del tallo cerebral **(izquierda)** para indicar el nivel al que se toma cada uno de los cortes transversales **(derecha)**. Ver capítulo 10 para las estructuras significativas halladas en cada corte transversal. **Craneal** se refiere a la cima de la cabeza, y **caudal**, al cordón espinal.

Viñeta clínica

Un hombre jubilado de 71 años no tenía historial anterior por problemas psiquiátricos ni neurológicos. Mientras estaba en casa con sus dos hijos, hija y esposa, súbitamente experimentó debilidad en las cuatro extremidades y comenzó a ver que entraban policías por la puerta delantera de su casa. Se volvió irritable y temeroso de que la policía se lo llevara. Posteriormente fue llevado a la sala de urgencias (SU). Una revisión neurológica resultó normal. Las alucinaciones cesaron. El paciente fue dado de alta con seguimiento en la clínica psiquiátrica. Tres días más tarde fue llevado a la SU completamente comatoso debido a un infarto cerebral. En retrospectiva, se encontró que el ataque del paciente era un ataque isquémico transitorio del tallo cerebral (AIT), el cual le hizo experimentar alucinosis peduncular.

vermis y la paravermalarea (espinocerebelo), relacionados con la musculatura axial y paraxial que interviene en la marcha; y los hemisferios cerebelares (neocerebelo), que se vinculan con la neocorteza y funcionan en la coordinación de los movimientos de manos, brazos y habla. El vermis se divide además en los lóbulos clásicos, que se numeran del I al X, siendo I el más anterior y superior. Los límites técnicos de las imágenes han producido una clasificación modificada. A menudo se informa que el vermis se subdivide en las regiones vermales V1-V4 (V1, lóbulos I-V; V2, lóbulos VI y VII; V3, lóbulo VIII; V4, lóbulos IX y X) (Sullivan *et al.*, 2000).

Al cerebelo se le atribuye generalmente la detección y corrección de errores en la actividad muscular continua (la coordinación motora). Las evidencias se acumulan sugiriendo que también juega un papel en las funciones afectivas y cognitivas superiores; por ejemplo, se ha demostrado que la estimulación del núcleo fastigial, el cual transmite señales del lóbulo floculonodular, genera cambios en la presión sanguínea y en el núcleo acúmbeo y el hipocampo del sistema límbico (Heath *et al.*, 1978; Andrezik *et al.*, 1984). El vermis tiene conexiones con estructuras límbicas (amígdala e hipocampo), lo mismo que con el núcleo rojo (núcleo motor). Se especula que el vermis puede influir en el comportamiento emocional merced a las conexiones que tiene con el área tegmental ventral (Nestler y Carlezon, 2006). Los lóbulos cerebelares laterales (incluidos los núcleos dentado y emboliforme) posiblemente participen

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

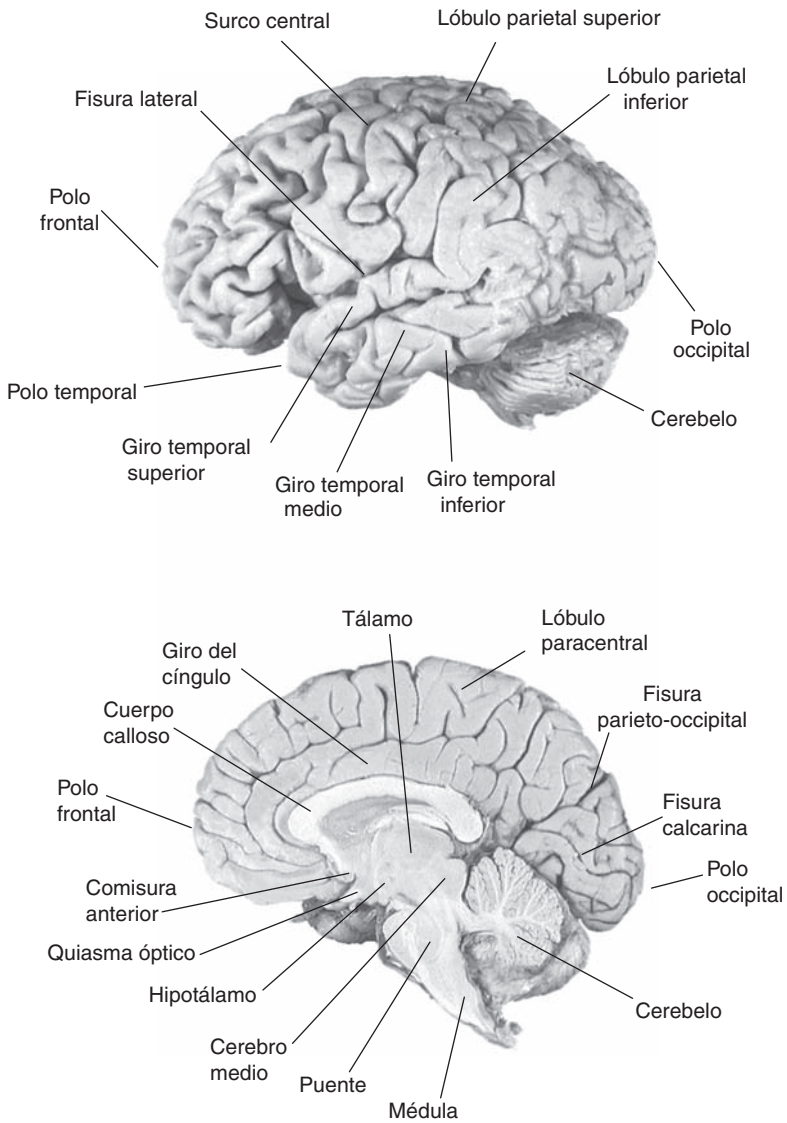


Figura 2-2. Vistas lateral (arriba) y medial (abajo) del cerebro. Compárese con las áreas de Brodmann (figura 2-3).

más en las funciones cognitivas como la planeación estratégica, la memoria y el lenguaje (Schmahmann, 1991; Roskies *et al.*, 2001), pues se ha demostrado la activación de estructuras nucleares cerebelares durante el procesamiento cognitivo (Kim *et al.*, 1994). Las anormalidades en la actividad y el tamaño del cerebelo no siguen un patrón particular, pero Hoppenbruowers *et al.* (2008), así como Andreasen y Pierson (2008).

El síndrome cognitivo afectivo cerebeloso (SCAC) se describió con base en pacientes que habían sufrido lesiones cerebelares. Los síntomas pueden ser motores y no motores; entre estos últimos se hallan la ansiedad, la perseverancia, la anhedonia y la agresividad. Además, se ha informado disfunción visoespacial y lingüística, al igual que deterioros en la memoria de trabajo y la planeación (Schmanhmann y Sherman,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

1998). Otros síntomas informados incluyen letargo, depresión y falta de empatía (Schmahmann *et al.*, 2007).

Las anormalidades del vermis se reportan con más frecuencia en los trastornos conductuales que en los relacionados con otras partes del cerebelo. Aunque varían las observaciones en diferentes estudios, el vermis es generalmente más pequeño en los trastornos del espectro autista (área vernal V2) (Courchesne *et al.*, 1988, 1994a, 2001; Murakami *et al.*, 1989; Hashimoto *et al.*, 1995). De hecho, V2 se ha relacionado específicamente con el comportamiento estereotipado y la exploración reducida (Pierce y Courchesne, 2001). En varios estudios se ha descubierto que algunos pacientes con esquizofrenia tienen un vermis más pequeño (Sandyk *et al.*, 1991; Nopoulos *et al.*, 1999; Ichimiya *et al.*, 2001; Varnas *et al.*, 2007). Una disminución en el volumen del vermis se ha informado en pacientes con trastorno bipolar (V2 y V3), depresión (Shah *et al.*, 1992; DelBello *et al.*, 1999; Mills *et al.*, 2005) y esquizofrenia (Sandyk *et al.*, 1991; Nopoulos *et al.*, 1999; Ichimiya *et al.*, 2001; Varnas *et al.*, 2007). En la depresión se ha observado un aumento en el flujo sanguíneo en el vermis (Dolan *et al.*, 1992).

Courchesne *et al.* (2001), basándose en la circunferencia de la cabeza, descubrieron que el tamaño total del cerebro en los niños con autismo era normal al nacer; sin embargo, 90% de los niños autistas de 2 a 4 años tenían cerebros significativamente más grandes (18%) en comparación con los sujetos de control. La comparación de ambos grupos de entre 5 y 15 años no mostró diferencias. Los autores especularon que el crecimiento excesivo se limita a la niñez y es seguido por un periodo de crecimiento lento (Courchesne *et al.*, 2001; Sparks *et al.*, 2002).

En el autismo y la esquizofrenia se ha reportado una disminución en el tamaño de los hemisferios cerebelares (Murakami *et al.*, 1989) (Bottmer *et al.*, 2005). En el autismo, una pérdida de células granulares de la corteza cerebelar y los mismos estudios demostraron una pérdida de células de Purkinje tanto en el vermis como en los hemisferios cerebelares (Ritvo *et al.*, 1986; Kemper y Bauman, 1998). Se argumentó que estas pérdidas ocurrían antes de las 30 semanas de gestación (Bauman y Kemper, 1985). Un análisis de imágenes por resonancia magnética (IRM) de 50 sujetos demostró disminución en el tamaño del vermis en 86%, pero aumento en 12% (Courchesne *et al.*, 1994b). Se especula que las anormalidades cerebelares en el autismo pueden ser responsables de deficiencias en el cambio de la atención (Akshoomoff y Courchesne, 1992).

En pacientes con el trastorno por estrés postraumático, se ha informado un flujo sanguíneo elevado al cerebelo (Bonne *et al.*, 2003), y se describió una reducción en el tamaño del cerebelo en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Castellanos *et al.*, 2002; Valera *et al.*, 2007). Se ha propuesto un modelo según el cual las anormalidades en la conectividad dentro del cerebelo o entre el cerebelo y otras estructuras cerebrales, pueden ser responsables de la "dismetría cognitiva", que se aprecia en la esquizofrenia (Andreasen *et al.*, 1998).

Cerebro *(cerebrum)*

La porción diencefálica del cerebro la conforma el tálamo (capítulo 9), el hipotálamo y el epitálamo (capítulo 8). El tálamo es un centro integrador a través del cual debe pasar la mayor parte de información sensorial a fin de llegar a la corteza cerebral (al nivel de la consciencia). El hipotálamo sirve como centro integrador para el control del ambiente interno del cuerpo por medio del sistema nervioso autónomo (figura 8-1). La glándula pituitaria (hipófisis) se extiende ventralmente desde la base del hipotálamo. Por su parte, el epitálamo está constituido por la habénula y la glándula pineal. La cavidad ventricular del diencéfalo es el tercer ventrículo (figura 1-2); en tanto que el nervio óptico está asociado con el diencéfalo (figura 8-3).

Los hemisferios cerebrales incluyen la corteza cerebral y la materia blanca subyacente, al igual que una serie de núcleos que se encuentran dentro de esta última. Por lo regular éstos se conocen como **ganglios basales** (capítulo 7). Uno de estos núcleos del cerebro anterior, la amígdala (figura 11-1) está incluida como parte del sistema límbico (capítulos 11 a 13). La superficie de la corteza está marcada por pliegues (giros) y ranuras (surcos), aunque varios de los surcos son bastante profundos, llegando a ser fisuras, la más prominente es la cerebral longitudinal (fisura sagital o interhemisférica), que está localizada en la línea media y separa a los dos hemisferios, cada uno de los cuales se divide en cuatro lóbulos separados: frontal, parietal, occipital y temporal.

El lóbulo frontal se halla rostral al surco central y dorsal a la fisura lateral (figuras 2-2 y 2-3). Una línea imaginaria dibujada del surco parietooccipital a la ranura preoccipital separa el lóbulo occipital del resto del cerebro (figura 5-1). Una segunda línea imaginaria, perpendicular a la primera y siguiendo rostralmente con la fisura lateral, divide el lóbulo parietal (arriba) del lóbulo temporal (abajo). Separar los labios de la fisura lateral revela la región insular más pequeña dentro de la superficie de la corteza.

El sistema límbico (lóbulo límbico) está compuesto de contribuciones de varias áreas. El giro

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

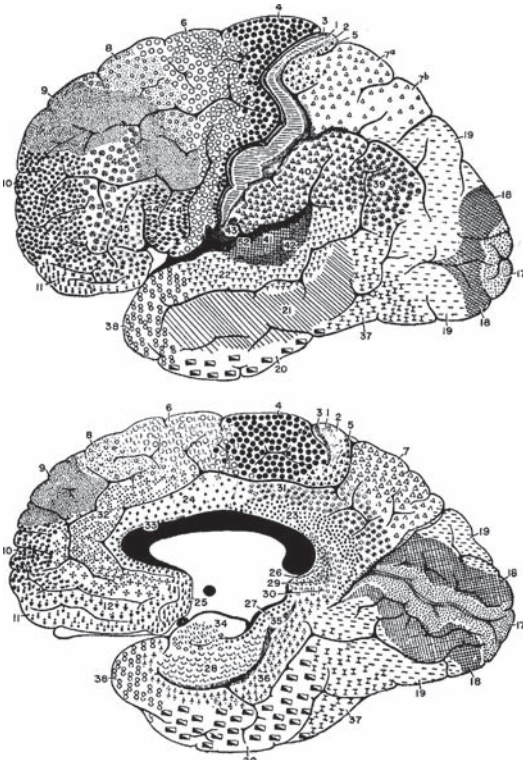


Figura 2-3. Las regiones citoarquitectónicas de la corteza descritas por Brodmann (figura 2-2).

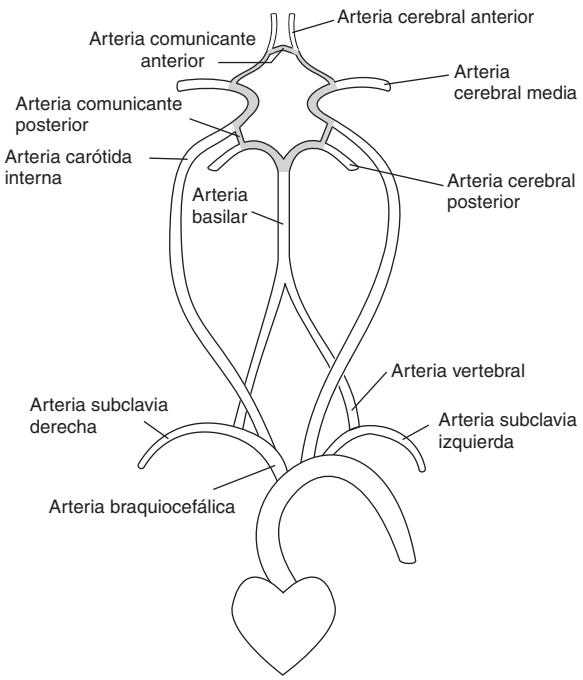


Figura 2-4. Arterias principales que sirven al cerebro. Los vasos sombreados componen el círculo arterial cerebral (de Willis).

parahipocampal y el *uncus* pueden verse en el aspecto ventromedial del lóbulo temporal (figura 5-4). El hipocampo y el núcleo amigdaloide se hallan dentro de la superficie ventral del lóbulo temporal (figura 11-1); el giro del cíngulo, a lo largo del aspecto medial profundo de la corteza (figura 12-1). Estas estructuras están unidas por haces de fibras y forman un semicírculo o limbo (figura 13-1).

Los ganglios basales representan un centro motor importante:

- El neostriado está compuesto del núcleo caudado y el putamen (figura 7-1).
- El paleostriado también es conocido como globo pálido.
- Dos núcleos adicionales que se incluyen como ganglios basales son el núcleo subtalámico y (subtálamo) la sustancia negra.

La cápsula interna está compuesta de fibras que interconectan la corteza cerebral con otras subdivisiones del cerebro y de la médula espinal. Las comisuras anterior y posterior, al igual que el cuerpo calloso masivo, interconectan el lado izquierdo con el derecho del cerebro.

Vasculatura

Dos sistemas principales suministran sangre al cerebro (figura 2-4). Las arterias vertebrales representan el abastecimiento posterior y discurren a lo largo de la superficie ventral de la médula espinal, pasan a través del foramen magno y luego se fusionan para formar la arteria basilar en la parte ventral de la médula. La arteria basilar se divide en su extremo rostral para generar las arterias cerebrales posteriores apareadas.

El sistema de la carótida interna representa el suministro anterior y se origina en la bifurcación. Las ramas principales de la carótida interna incluyen las arterias cerebral anterior y la cerebral media. Los sistemas vertebral-basilar y carotídeo interno se unen en la base del cerebro para formar el círculo arterial cerebral (de Willis).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

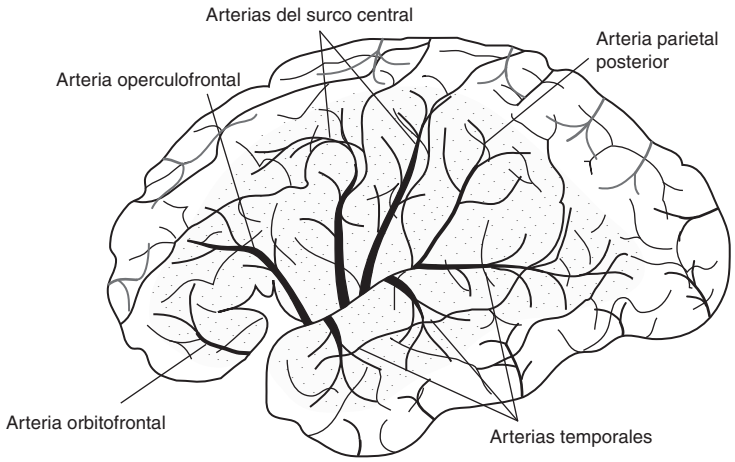


Figura 2-5. El área punteada representa la corteza surtida por la arteria cerebral media. Los vasos que emergen de la fisura cerebral longitudinal representan el área suministrada por la arteria cerebral anterior (según Waddington, 1974; figura 2-6).

La corteza cerebral es surtida por las tres principales arterias cerebrales (figuras 2-5 y 2-6):

- La arteria cerebral anterior suministra al aspecto medial de las cortezas frontal y parietal, con ramas terminales que se extienden a una corta distancia desde la fisura sagital hacia la superficie lateral del cerebro.
- La arteria cerebral posterior surte a la parte medial y la mayor parte lateral del lóbulo occipital, al igual que a porciones de la ventral del lóbulo temporal.
- La gran arteria cerebral media suministra al resto de la corteza, incluyendo la mayoría del aspecto lateral de las cortezas frontal, parietal y temporal.

La barrera hematoencefálica es un concepto fisiológico basado en la observación de muchas sustancias (incluyendo medicamentos), que pueden tener altas concentraciones en la sangre y no se encuentran simultáneamente en el tejido cerebral. La localización de la barrera coincide con las células endoteliales de los capilares hallados en el cerebro. Estas células, a diferencia de las halladas en los capilares del resto del cuerpo, están unidas muy estrechamente, uniones que se reconocen como la base anatómica de la barrera hematoencefálica.

Sackeim *et al.* (1990) reportaron que el flujo sanguíneo al cerebro estaba reducido en pacientes ancianos con diagnóstico de trastorno depresivo mayor, en comparación con sujetos de control de iguales edades. El flujo sanguíneo general se redujo en 12%. La distribución del efecto fue desigual y hubo regiones del cerebro en las cuales la reducción fue incluso mayor.

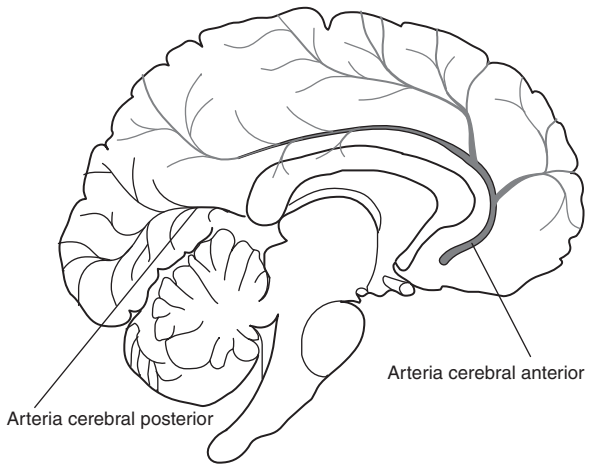


Figura 2-6. Distribución de la arteria cerebral anterior (derecha) y la arteria cerebral posterior (izquierda) en la parte medial del cerebro.

Electroencefalograma

La electroencefalografía utiliza grandes electrodos registradores colocados en la piel cabelluda (figura 2-7). La actividad vista en el electroencefalograma (EEG) representa toda la actividad reunida de grandes conjuntos de neuronas; más específicamente, es el reflejo del flujo de corriente extracelular asociado con la actividad conglomerada de muchas neuronas individuales. La mayor actividad en el EEG expresa la función de la corteza, pero una parte de ella (p. ej., los picos en el sueño) denota actividad en varias estructuras subcorticales. El registro generado refleja

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

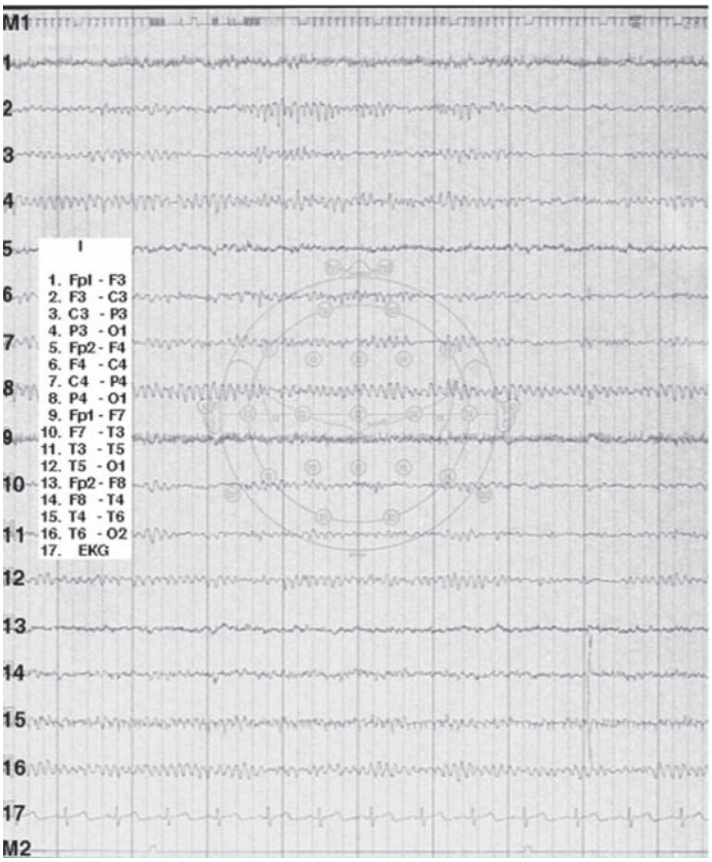


Figura 2-7. Ejemplo de electroencefalograma normal (EEG). Se utilizan varios sensores de metal (electrodos) colocados en diferentes lugares del cráneo para registrar la actividad eléctrica del cerebro. La señal real es amplificada 10 000 veces antes de que pueda ser registrada para inspección visual. Los electrodos están conectados electrónicamente para formar montajes. El montaje particular usado en el ejemplo se lista a la izquierda de la figura. La actividad rítmica sinusoidal alfa está más desarrollada en las regiones occipitales (electrodos 4, 8, 12 y 16).

fluctuaciones espontáneas de voltaje. Las anormalidades en el cerebro pueden producir una sincronización patológica de elementos neuronales que puede verse como descargas en pico representando actividad de ataques. La detección de la actividad en los ataques es uno de los beneficios más valiosos del EEG.

Meninges

El cerebro y la médula espinal están rodeados de tres meninges: la duramadre, la aracnoides y la piamadre. Vasos sanguíneos y nervios craneales y espinales perforan las meninges. La piamadre está en contacto íntimo con la superficie del cerebro y la médula espinal y envuelve los vasos sanguíneos que recorren su superficie. La duramadre está hecha de dos capas, y éstas se separan en varios lugares para formar senos venosos como el seno sagital superior (figura 1-2). El espacio epidural y el espacio subdural son sólo potenciales. La aracnoide se encuentra entre la piamadre y la duramadre y forma una capa muy delgada a lo largo de la superficie interior de la duramadre. El espacio subaracnoideo está lleno de líquido cefalorraquídeo.

Dimorfismo sexual y envejecimiento

Se ha descubierto que los varones tienen volúmenes significativamente más grandes de materia gris y blanca que las mujeres (7 a 10%) cuando se controla el peso (Allen *et al.*, 2003). Esta diferencia también está presente en los neonatos (Gilmore *et al.*, 2007). En otro estudio, las mujeres mostraron una proporción más alta de materia gris que los varones (0.46 *versus* 0.45, respectivamente) y una razón menor de materia blanca (0.29 *versus* 0.30, respectivamente), pero las diferencias no eran significativas (Chen *et al.*, 2007). Se ha informado que los varones tienen un mayor volumen de materia gris en el lóbulo parietal izquierdo y en los lóbulos frontal y temporal (Carne *et al.*, 2006). Por otro lado, se ha demostrado que las mujeres poseen volúmenes de materia gris más grandes en el giro cingulado, en el lóbulo parietal inferior y en la corteza temporal dorsolateral derecha (Van Laere y Dierckx,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

2001). Las mujeres también tienen una mayor girificación y fisuración en la superficie cerebral que los varones (Luders *et al.*, 2004, 2006).

El volumen de materia gris empieza a disminuir al final de la primera década, en tanto que el volumen de materia blanca lo hace al final de la cuarta década (Courchesne *et al.*, 2000). Durante cuatro años, se estudió a un grupo de 662 individuos controlados en términos de edad (63 a 75 años). Se observó que la pérdida de tejido cerebral era de 3.9 cm^3 por año. Las tasas más elevadas de atrofia se vieron en los córtices primarios auditivo, somatosensorial, visual y motor. La corteza prefrontal orbital y el hipocampo también mostraron una reducción en el volumen, relacionada con la edad (Salat *et al.*, 2004). La pérdida del hipocampo al parecer se acelera en la sexta década (Raz *et al.*, 2004), mientras que la de materia blanca fue menor que la de materia gris y se vio principalmente en el cuerpo calloso. El patrón de pérdida de materia gris relacionado con la edad no fue significativamente diferente entre varones y mujeres, no obstante, en las mujeres se vio una pequeña tasa de pérdida, consistente y cada vez mayor (Lamaître *et al.*, 2005). Otros señalan que la pérdida es más grande en los varones (Coffey *et al.*, 1998). La pérdida de materia blanca relacionada con la edad ocurre en la cápsula interna anterior y posterior y en el cuerpo calloso anterior (Hsu *et al.*, 2008).

REFERENCIAS

Akshoomoff, N.A., y Courchesne, E. (1992). A new role for the cerebellum in cognitive operations. *Behav. Neurosci. 106*:731-738.

Allen, J.S., Damasio, H., Grabowski, T.J., Bruss, J., y Zhange, W. (2003). Sexual dimorphism and asymmetries in the gray-white composition of the human cerebrum. *Neuroimage, 18*:880-894.

Andersen, B.B., Korbo, L., y Pakkenberg, B. (1992). A quantitative study of the human cerebellum with unbiased stereological techniques. *J. Comp. Neurol. 326*:549-560.

Andreasen, N.C., y Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol. Psychiatry. 64*:81-88.

Andreasen, N.C., Paradiso, S., y O´ Leary, D.S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: A dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophr. Bull. 24*:203-218.

Andrezik, J.A., Dormer, K.J., Forman, R.D., y Person, R.J. (1984). Fastigial nucleus projections to the brain stem in beagles: Pathways for autonomic regulation. *Neuroscience, 11*:497-507.

Bauman, M., y Kemper, T.L. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurol. 35*:866-874.

Bonne, O., Gilboa, A., Louzoun, Y., Brandes, D., Yona, I., Lester, H., Barkai, G., *et al.* (2003). Resting regional cerebral perfusion in recent posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry, 54*:1077-1086.

Bottmer, C., Bachmann, S., Pantel, J., Essig, M., Amann, M., Schad, L.R, Magnotta, V., *et al.* (2005). Reduced cerebellar volume and neurological soft signs in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res. 140*:239-250.

Carne, R.P., Vogrin, S., Litewka, L., y Cook., M.J. (2006). Cerebral cortex: an MRI-based study of volume and variance with age and sex. *J. Clin. Neurosci. 13*:60-72.

Cascino, G.D., y Adams, R.D. (1986). Brainstem auditory hallucinosis. *Neurology, 36*:1042-1047.

Castellanos, F.X., Lee, P.P., Sharp, W., Jeffries, N.O., Greenstein, D.K., Clasen, L.S., Blumenthal, J.D., *et al.* (2002). Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J.A.M.A. 288*: 1740-1748.

Chen, X., Sachdev, P.S., Wen, W., y Anstey, K.J. (2007). Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage, 36*:691-699.

Coffey, C.E., Lucke, J.F., Saxon, J.A., Ratcliff, G., Unitas, L.J., Billig, B., y Bryan, R.N. (1998). Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. *Arch. Neurol. 55*:169-179.

Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Press, G.A., Hesselink, J.R., y Jernigan, T.L. (1988). Hypoplasia of the cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. of Med. 318*:1349-1354.

Courchesne, E., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Press, G.A., Lincoln, A.J., Haas, R.H., y Schreibman, L. (1994a). Abnormality of cerebellar vermian lobules VI and VII in patients with infantile autism: Identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging. *AJRAm. J. Roentgenol. 162*:123-130.

Courchesne, E., Townsend, J., y Saitoh, O. (1994b). The brain in infantile autism: Posterior fossa structures are abnormal. *Neurology, 44*:214-223.

Courchesne, E., Chisum, H.J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egass, B., Harwood, M., *et al.* (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology, 216*:672-682.

Courchesne, E., Karns, C.M., Davis, H.R., Ziccardi, R., Carper, R.A., Tigue, Z.D., Chisum, H.J., *et al.* (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology, 57*:245-254.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

DelBello, M.P., Strakowski, S.M., Zimmerman, M.E., Hawkins, J.M., y Sax, K.W. (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: A pilot study. *Neuropsychopharmacology, 21*:63-68.

Dolan, R.J., Bench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Friston, K.J., y Frackowiak, R.S.J. (1992). Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 55*:768-773.

Gilmore, J.H., Lin, W., Prastawa, M.W., Looney, C.B., Vetsa, Y.S.K., Knickmeyer, R.C., Evans, D.D., *et al.* (2007). Regional gray matter growth, sexual dimorphism, and cerebral asymmetry in the neonatal brain. *J. Neurosci. 27*:1255-1260.

Hashimoto, T., Tayama, M., Murakawa, K., Yoshimoto, T., Miyazaki, M., Harada, M., y Kuroda, Y. (1995). Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J. Autism. Dev. Disord. 25*:1-18.

Heath, R.G., Dempsey, C.W., Fontana, C.J. y Myers, W.A. (1978). Cerebellar stimulation: Effects on septal región, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry, 13*:501-529.

Hoppenbrouwers, S.S., Schutter, D.J.L.G., Fitzgerald, P.B., Chen, R., y Daskalakis, Z. J. (2008). The role of the cerebellum in pathophysiology and treatment of neuropsychiatric disorders: A review. *Brain Res. Rev. 59*:185-200.

Hsu, J-L., Leemans, A., Bai, C-H., Lee, C-H., Tsai, Y-F., Chiu, H-C., y Chen, W-H. (2008). Gender differences and age-related white matter changes of the human brain: A diffusion tensor imaging study. *Neuroimage, 39*:566-577.

Ichimiya, T., Okubo, Y., Suhara, T., y Sudo, Y. (2001). Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naïve schizophrenia. *Biol. Psychiatry, 49*:20-27.

Kemper, T.L., y Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *J. Neuropathol. Exp. Neurol, 57*:645-652.

Kim, S.G., Ugurbil, K., y Strick, P.L. (1994). Activation of cerebellar output nucleus during cognitive processing. *Science, 265*:949.

Lemaitre, H., Crivello, F., Grassiot, B., Alpérovitch, A., Tzourio, C., y Mazoyer, B. (2005). Age- and sex- related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage, 269*:900-911.

Luders, E., Narr, K.L., Thompson, P.M., Rex, D.E., Jancke, L., Steinmetz, H., y Toga, A.W. (2004). Gender differences in cortical complexity. *Nat. Neurosci. 7*:799-800.

Luders, E., Narr, K.L., Thompson, P.M., Rex, D.E., Woods, R.P., Deluca, H., Jancke, L., y Toga, A.W. (2006). Gender effects on cortical thickness and the influences of scaling. *Hum. Brain Mapp. 27*:314-324.

Mills, N.P., Delbello, M.P., Adler, C.M., y Strakowski, S.M. (2005). MRI analysis of cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Res. Kev. 31*:1530-1532.

Murakami, J.W., Courchesne, E., Press, G.A., Yeung-Courchesne, R., y Hesselink, J.R. (1989). Reduced cerebellar hemisphere size and its relationship to vermal hypoplasia in autism. *Arch. Neurol. 46*:689-694.

Nestler, E.J., y Carlezon Jr., W.A. (2006). The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol. Psychiatry, 59*:1151-1159.

Nopoulos, P.C., Ceilley, J.W., Gailis, E.A., y Andreasen, N.C. (1999). An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: Evidence in support of the cognitive dysmetria concept. *Biol. Psychiatry, 26*:703-711.

Pierce, K., y Courchesne, E. (2001). Evidence for a cerebellar role in reduced exploration and stereotyped behavior in autism. *Biol. Psychiatry, 49*:655-664.

Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K.M., Williamson, A., y Acker, J.D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobio. Aging, 25*:377-396.

Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Scheibel, A.B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D., y Ritvo, A. (1986). Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: Initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am. J. Psychiatry, 143*:862-866.

Roskies, A.I., Fiez, J.A., Balota, D.A., Raichle, M.E., y Petersen, S.E. (2001). Task-dependent modulation of regions in the left inferior frontal cortex during semantic processing. *J. Cogn. Neurosci. 13*:829-843.

Sackeim, H.A., Prohovnik, I., Moeller, J.R., Brown, R.P., Apter, S., Prudic, J., Devanand, D.P., *et al.* (1990). Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch. Gen. Psychiatry, 47*:60-70.

Salat, D.H., Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Grevel, D.N., Desikan, R.S.R., Busa, E., Morris, J.C., *et al.* (2004). Thinning of the cerebral cortex in ageing. *Cereb. Cortex, 14*:721-730.

Sandyk, R., Kay, S.R., y Merriam, A.E. (1991). Atrophy of the cerebellar vermis: relevance to the symptoms of schizophrenia. *Int. J. Neurosci. 57*:205-211.

Schmahmann, J.D. (1991). An emerging concept. The cerebellar contribution to higher function. *Arch. Neurol. 48*:1178-1187.

Schmahmann, J.D., y Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain, 121*:561-579.

Schmahmann, J.D., Weilburg, J.B., y Sherman, J.C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum -insights from the clinic. *Cerebellum, 6*:254-267.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Shah, S.A., Doraiswamy, P.M., Husain, M.M., Escalona, P.R., Na, C., Figiel, G.S., Patterson, L.J., *et al.* (1992). Posterior fossa abnormalities in major depression: A controlled magnetic resonance imaging study. *Acta Psychiatr. Scand. 85*:474-479.

Sullivan, E.V., Deshmukh, A., Desmond, J.E., Mathalon, D.H., Rosenbloom, M.J., Lim, K.O., y Adolf Pfefferbaum, A. (2000). Contribution of alcohol abuse to cerebellar volume deficits in men with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry, 57*:894-902.

Valera, E.M., Faraone, S.V., Murray, K.E., y Seidman, L. (2007). Meta-analysis of structural imaging findings in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry, 61*:1361-1369.

Van Laere, K.J., y Dierckx, R.A. (2001). Brain perfusion SPECT: age- and sex-related effects correlated with voxel-based morphometric findings in healthy adults. *Radiology, 221*:810-817.

Varnas, K., Okugawa, G., Hammarberg, A., Nesvag, R., Rimol, L.M., Franck, J., y Agartz, I. (2007). Cerebellar volumes in men with schizophrenia and alcohol dependence. *Psychiatry Clin. Neurosci, 61*:326-329.

Waddington, M.M. (1974). *Atlas of Cerebral Angiography with Anatomic Correction.* Boston: Little, Brown.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

3 Histología

Introducción

El cerebro adulto pesa entre 1 100 y 2 000 g. Contiene aproximadamente 100 000 millones de neuronas, que en promedio tienen hasta 10 000 sinapsis. Al menos una tercera parte de este sistema se dedica al funcionamiento del comportamiento.

Dos tipos de células conforman el sistema nervioso: las neuronas y las células neurogliales. Las neuronas se especializan en transmitir mensajes bioeléctricos, en tanto que las células gliales desempeñan una función interactiva y de apoyo. Ambas participan en la producción y mantenimiento de los neurotransmisores.

Neurona

La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso. Está formada por cuatro regiones características: el soma (cuerpo celular nervioso), las dendritas, el axón y la sinapsis (figuras 3-1 y 3-4). El soma es el centro metabólico de la célula y contiene el núcleo celular. El núcleo se localiza en el centro del soma, y el citoplasma que rodea inmediatamente al núcleo se denomina pericarión.

La mayor parte de las neuronas tienen varias dendritas, pero cada neurona tiene un solo axón (figura 3-2), el citoplasma de éste es conocido como axoplasma. El axón surge de una región especializada del cuerpo celular denominada cono axónico (figura 3-1), que se especializa en facilitar la propagación del potencial de acción de todo o nada.

La sustancia de Nissl (retículo endoplásmatico rugoso) y el aparato de Golgi se limitan al pericarión y a la base de las dendritas; y sintetizan proteínas para su uso en toda la neurona. Se producen tres clases de proteínas. Una de ellas, producida en el pericarión, incluye a los neurotransmisores. Las sustancias que se utilizan en el axón para el crecimiento, para la reparación de la membrana y para los neurotransmisores deben estar contenidas en las vesículas y transportarse por el axón a la terminal del axón presináptica. Por tanto, el axón y su terminal sináptica dependen del cuerpo celular para su funcionamiento y supervivencia normales.

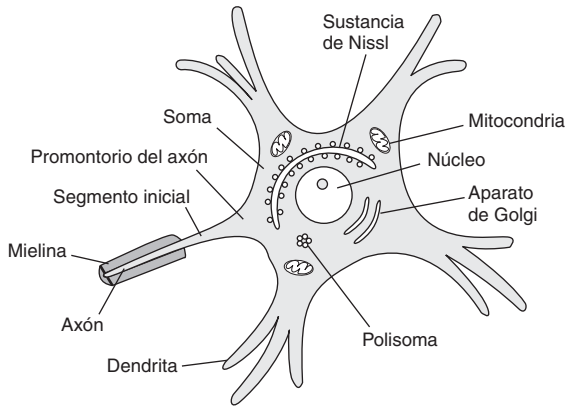


Figura 3-1. Principales componentes del cuerpo celular común de una neurona. Se han omitido el citoesqueleto y los lisosomas.

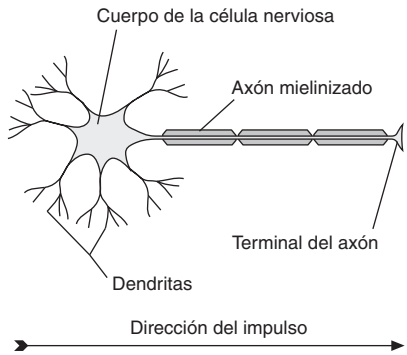


Figura 3-2. Las señales van desde la dendrita, pasando por el cuerpo celular, hasta el axón de la neurona.

Membrana celular de la neurona

Hay una diferencia en el potencial eléctrico, de aproximadamente 70 mV, entre la membrana celular de la neurona en reposo. Esto se debe a un exceso de aniones en el interior de la membrana, en relación

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

con el exterior. Tres procesos son responsables de esta diferencia: una bomba iónica, la difusión simple y la carga electrostática. Las bombas iónicas desplazan determinados iones de un lado a otro de la membrana celular. La bomba de sodio/potasio desplaza los iones de sodio al exterior y los iones de potasio al interior. Es responsable en buena medida del potencial de la membrana, que no es completamente permeable a los iones pues éstos sólo pueden atravesarla por medio de los canales, los cuales están controlados por proteínas transmembranales y se especializan en dejar pasar sólo iones específicos. Hay canales iónicos para potasio (K^+), sodio (Na^+) y cloruro (Cl^-). Los canales no regulados siempre están abiertos, en tanto que los regulados sólo se abren o cierran en respuesta a estímulos específicos. Los primeros restringen la tasa de transferencia de iones y, normalmente, la bomba puede mantener el potencial de reposo en contra de la corriente de iones entrantes por medio de estos canales. Los otros pueden estar regulados por voltaje o por ligandos; los regulados por voltaje se abren en respuesta a un cambio en el potencial eléctrico de la membrana; los regulados por ligandos lo hacen en respuesta al enlace de una molécula señal (ligando), como un neurotransmisor.

Hay cuatro regiones especializadas en la membrana celular de la neurona:

- La región receptiva, representada por las dendritas y, en menor grado, el cuerpo celular de la neurona. Cuando la membrana de la dendrita está despolarizada una onda eléctrica se transmite de la dendrita hacia la membrana del cuerpo celular y el cono axónico a medida que la onda se extiende por la membrana de la dendrita y el cuerpo celular, la amplitud del voltaje disminuye debido a la resistencia inherente en la membrana.
- La región que dispara la generación del potencial de acción de todo o nada está representada por el cono axónico. Si la onda depolarizante de la dendrita es de magnitud suficiente al llegar a éste, se produce el potencial de acción de todo o nada en el segmento inicial del axón.
- La región de conductancia de la membrana celular de la neurona está representada por el axón. Cuando el axón está mielinizado, no hay canales iónicos de sodio y la señal eléctrica debe pasar por el citoplasma al siguiente nodo de Ranvier. La membrana celular de la neurona en el nodo contiene muchos canales iónicos donde se renueva el potencial de acción.
- La región de salida de la neurona está representada por la terminal del axón.

Dendritas

Las dendritas son extensiones del cuerpo celular y expanden la superficie receptiva de la célula. Se ramifican repetidamente y, comenzando a corta distancia del cuerpo celular, están cubiertas de extensiones citoplasmáticas llamadas gémulas o espinas dendríticas. Estas espinas aumentan en forma adicional el área de la superficie receptiva de las dendritas.

Axón

El axón puede ser corto, pero suele representarse como si fuera más grande que las dendritas y, de hecho, puede extenderse hasta un metro a partir del cuerpo celular. En todo el citoplasma de las neuronas y sobre todo en el axón, se hallan microtúbulos y neurofilamentos (microfilamentos). Los microtúbulos miden aproximadamente entre 20 y 25 nm de diámetro (un nanómetro es una millonésima de milímetro), son cilindros huecos y están formados por la proteína tubulina. Son las carreteras del axón, es decir, participan en el transporte ascendente y descendente de macromoléculas. Los neurofilamentos tienen cerca de 10 nm de diámetro y ofrecen soporte esquelético a la neurona.

Las sustancias producidas en el soma deben transportarse por el axón hasta la membrana celular de éste, lo mismo que a la terminal del axón (figura 3-3). Por lo regular se considera que estas sustancias se transportan del soma a la terminal del axón; sin embargo, también se da un transporte de la terminal del axón de vuelta al soma:

- El transporte anterógrado (ortógrado) del axón lleva sustancias del soma a la terminal del axón; puede ser rápido (3 a 4 cm por día) o lento (1 a 4 mm por día). El rápido mueve las vesículas sinápticas o sus precursores por medio de las moléculas motoras a lo largo de la superficie externa de los microtúbulos. Los organelos, las vesículas y las glicoproteínas membránicas se desplazan por medio del transporte rápido del axón. El transporte lento refleja el movimiento de todo el exoplasma del axón. Los neurofilamentos y los componentes de los microtúbulos son dos elementos que se desplazan por medio de este último.
- El transporte retrógrado de axón lleva sustancias de vuelta desde la terminal del axón al cuerpo celular de la neurona. Los microtúbulos participan en este transporte. Su velocidad equivale a la mitad de la del transporte anterógrado. Los subproductos metabólicos y la información sobre la condición de la terminal del axón se envían de vuelta al cuerpo celular por medio del transporte retrógrado. Los

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

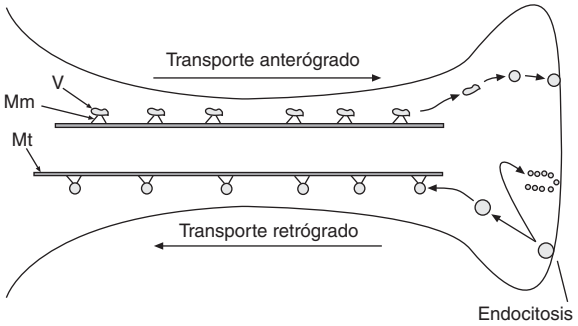


Figura 3-3. Los microtúbulos son importantes en el transporte rápido del axón. Las moléculas motoras (Mm) unen las vesículas (V) a los microtúbulos (Mt). Las vesículas y la mitocondria se desplazan a tasas de hasta 4 cm por día. Los microtúbulos no se extienden a todo lo largo del axón y las vesículas pueden transferirse entre los microtúbulos superpuestos. Los transportes anterógrado y retrógrado pueden darse al mismo tiempo sobre un solo microtúbulo.

virus (p. ej., herpes, rabia, polio) lo mismo que sustancias tóxicas (p. ej., toxina del tétanos, toxina del cólera) absorbidas por la terminal nerviosa pueden transportarse de vuelta al cuerpo celular a este mismo mecanismo.

Todas las terminales del axón de la misma neurona contienen los mismos neurotransmisores. Sin embargo, puede haber más de uno en una sola neurona, cuando dos o más neurotransmisores coexisten dentro de una neurona, uno suele ser transmisor de una molécula pequeña, en tanto que el segundo (o los demás) suele(n) ser péptido(s).

Sinapsis

La sinapsis es el complejo de unión entre la terminal del axón presináptica y el tejido postsináptico (figura 3-4). Hay dos tipos de sinapsis: la sinapsis eléctrica y la sinapsis química. Las sinapsis eléctricas ofrecen una unión electrotónica entre las neuronas y se hallan en las uniones de las hendiduras entre las neuronas. Permiten el paso bidireccional de iones directamente de una célula a otra. Las sinapsis eléctricas se hallan en situaciones en las que se necesita un comportamiento estereotipado rápido y son poco comunes en el sistema nervioso humano.

Un ejemplo de unión electrotónica se halla entre los axones de las neuronas del núcleo cerúleo (capítulo 10). Se cree que estas uniones ayudan a sincronizar la descarga de un pequeño grupo de neuronas del núcleo cerúleo estrechamente relacionadas para optimizar la regulación de la actividad tónica y fásica del núcleo cerúleo y la liberación de noradrenalina (Aston-Jones y Cohen, 2005).

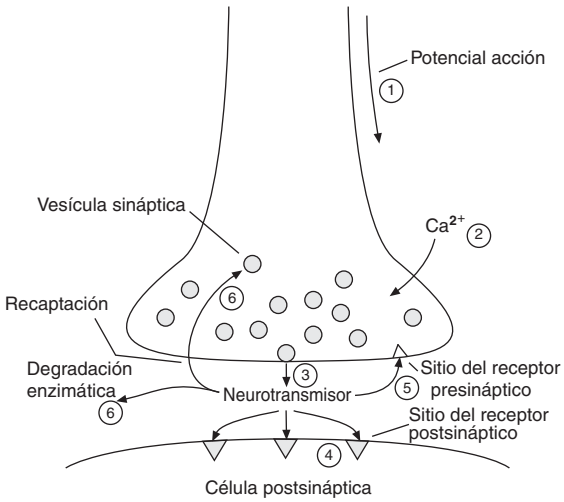


Figura 3-4. La apertura de un canal iónico indirecto es un proceso que consta de varios pasos. El receptor, el efector primario y el canal iónico se extienden por la membrana celular. El mensajero primario es el neurotransmisor. El receptor activa una proteína transductora que excita a las enzimas del efector primario y produce un mensajero secundario. Los mensajeros secundarios pueden actuar directamente en el canal iónico o en varios pasos.

Una sinapsis química básica consiste en un elemento presináptico y un elemento postsináptico separados por una hendidura sináptica de entre 10 y 20 nm. Dentro del sistema nervioso central, el tejido postsináptico suele ser otra neurona. El elemento presináptico es normalmente la terminal del axón, aunque las dendritas e incluso los cuerpos celulares pueden ser un elemento presináptico. El elemento postsináptico suele ser un receptor localizado en una dendrita o espina dendrítica, pero también puede ser un receptor que se halla en el cuerpo celular o en el segmento inicial o la terminal de un axón.

La sinapsis química puede identificarse en una micrografía de electrones por la gran cantidad de vesículas agrupadas en la terminal del axón, en el lado presináptico de la hendidura (figura 3-4). Cada vesícula sináptica está llena de varios miles de moléculas de un neurotransmisor químico. La llegada del potencial de acción a la terminal del axón dispara una afluencia de iones de calcio por toda la membrana del axón hasta la terminal del axón (2) en la figura 3-4. La afluencia de iones de calcio hace que las vesículas sinápticas, localizadas junto a la membrana presináptica, se fundan con ésta y liberen al neurotransmisor por la hendidura sináptica –proceso llamado exocitosis (3) (figura 3-4).

Las terminales del axón pueden acabar en una dendrita (sinapsis axodendrítica), en la espina de una dendrita (sinapsis axoespinosa), en el cuerpo celular de la neurona (sinapsis axosomática) o en la ter-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

minal de otro axón, produciendo con ello una sinapsis axoaxónica. Las disposiciones axoaxónicas permiten la regulación de determinadas terminales de una neurona y no de toda la neurona, como sería, por ejemplo, en el caso de las acciones de una sinapsis exodendrítica. Las terminales de muchos axones tienen dentro de su membrana sitios receptores sensibles al neurotransmisor que liberan. Se conocen como autorreceptores. La activación de un autorreceptor funciona como parte de un circuito de retroalimentación negativo que inhibe la liberación continua del neurotransmisor. Los autorreceptores también pueden localizarse en el axón o en el cuerpo celular proximales. La mayor parte de estas neuronas tienen colaterales de retroalimentación del axón o axones muy cortos.

Las sinapsis se asocian con muchas proteínas especializadas que están distribuidas en forma asimétrica. Por ejemplo, el sitio presináptico contiene especializaciones para la liberación de transmisores y el sitio postsináptico contiene receptores y canales iónicos para la despolarización. Las moléculas de adhesión se sujetan a las membranas a ambos lados de la hendidura y su función consiste en mantener una distancia apropiada entre las membranas presináptica y postsináptica. Son importantes en el reconocimiento de objetivos cuando se forman nuevas sinapsis. Una vez que se forma, las moléculas de adhesión promueven la seguridad mecánica y ayudan a regular el funcionamiento apropiado de la misma (Yamagata *et al.*, 2003). Las neurexinas y las neuroliginas son proteínas que representan una clase de moléculas de adhesión, y como otras moléculas de este tipo son importantes en la formación y el mantenimiento de la sinapsis. Las alteraciones genéticas que afectan a las neurexinas y las neuroliginas pueden desempeñar una función importante en el autismo (Sebat *et al.*, 2007).

Las vesículas pequeñas (40 nm) se hallan en todas las terminales presinápticas. Las vesículas grandes (100 nm) se encuentran junto con las primeras en algunas terminales. Algunas de las vesículas pequeñas vistas bajo el microscopio de electrones aparecen planas y otras oscuras. Las vesículas grandes tienen un núcleo denso. Estas diferencias reflejan los distintos neurotransmisores que se hallan en cada una. Por ejemplo, las vesículas claras y planas se encuentran en las terminales de inhibición del axón. Los transmisores de moléculas pequeñas están en las vesículas pequeñas, mientras que los neuropéptidos, en las grandes, algunas de las cuales contienen tanto un neuropéptido como un transmisor de moléculas pequeñas.

La transmisión química consta de dos pasos: el primero es el paso de transmisión en el cual el neurotransmisor se libera en la hendidura sináptica por medio de la célula presináptica; el segundo es el paso receptivo en el cual el neurotransmisor se une al sitio receptor en la célula postsináptica, que es sensible y responde a aquél. La acción de una terminal presináptica excitatoria consiste en facilitar la entrada de Ca^{2+}, lo que dispara la despolarización de la membrana postsináptica. Las terminales axónicas localizadas en la terminal del otro axón suelen ser inhibitorias e impiden la entrada de Ca^{2+} en la terminal presináptica. Los neurotransmisores son potentes y por lo común sólo se necesitan dos de sus moléculas para abrir un canal iónico postsináptico. La respuesta que se ve en la célula postsináptica depende de las propiedades del receptor más que del neurotransmisor, es decir, el mismo neurotransmisor puede excitar a una neurona e inhibir a otra.

Las sinapsis localizadas en las dendritas y las espinas dendríticas distales suelen ser excitatorias. Por ejemplo, las sinapsis de las neuronas corticales localizadas en las dendritas y las espinas dendríticas distales son sensibles al glutamato. Los receptores de glutamato son excitatorios y la presencia constante de éste suele dar un cauce continuo a las neuronas. Las sinapsis localizadas en forma más próxima a las dendritas son sensibles al ácido γ-aminobutírico (GABA) y son inhibitorias. Los receptores GABA funcionan como "guardias GABA" que impiden la estimulación excesiva de la neurona, bloqueando las descargas que entran a la dendrita. En el cuerpo celular nervioso hay sinapsis excitatorias e inhibitorias. Las sinapsis que se encuentran en las terminales del axón suelen tener una función inhibitoria.

Aademás cambian en respuesta a los estímulos. Se considera que algunos de estos cambios reflejan un fundamento estructural del aprendizaje. Dentro de la corteza, en una determinada región, la cantidad de sinapsis parece estable; no obstante, hay elementos de ciertas sinapsis que están sujetos al cambio. La cantidad de vesículas físicamente acopladas a la membrana presináptica (el fondo de reserva, que se libera fácilmente) puede cambiar lo mismo que la cantidad de vesículas mantenidas en reserva a cierta distancia de la membrana. La membrana presináptica puede cambiar de tamaño y como resultado ser capaz de liberar más neurotransmisores (Zucker, 1999). El elemento presináptico también puede modificar su forma, lo cual comprende el tamaño del cuello de la espina sináptica (Marrone *et al.*, 2005), la curvatura de la hendidura y las perforaciones en la membrana presináptica (Marrone, 2007).

Receptores y mecanismos receptores

Los receptores representan regiones especializadas de la membrana celular de la neurona. Los canales que atraviesan la membrana en estas regiones pueden activarse para abrirse (o cerrarse) y modificar el potencial eléctrico transmembranal.

El receptor ionotrópico de acción rápida consiste en un canal iónico que se extiende por la membra-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

na celular de la neurona. El sitio de unión del neurotransmisor se ubica en la superficie extracelular de la pared del mismo canal iónico. Algunos canales iónicos tienen un sitio de enlace adicional para una molécula reguladora. Se considera que la anestesia, el alcohol y otras sustancias semejantes surten efecto en los receptores ionotrópicos.

El receptor metabotrópico de acción lenta posee una configuración distinta, se extiende por la membrana celular de la neurona como en el caso del canal iónico del receptor ionotrópico, pero no se abre para permitir el paso de iones (figura 3-5). El receptor lento se enlaza por medio de una proteína intracelular al canal iónico que controla al receptor en forma indirecta. La proteína de enlace se denomina proteína G (proteína de enlace del nucleótido de guanina), y los receptores se denominan receptores enlazados a la proteína G. Los receptores de proteína G comprenden receptores de acetilcolina (ACh) α y β adrenérgicos, serotoninérgicos, dopaminérgicos y muscarínicos, lo mismo que receptores para los neuropéptidos. La proteína G tiene cierta asociación con la capa interna de la membrana celular de la neurona y consiste en tres subunidades, éstas varían dependiendo del receptor con el que se afilian, la enzima efectora con la que se comunican y también en cuanto a si excitan o inhiben a la enzima efectora.

Cuando la subunidad de la proteína G se activa por un receptor, se une con un mensajero secundario. Se reconocen cuatro principales mensajeros secundarios: calcio, nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP), trifosfato de inositol y diacilglicerol. La molécula del mensajero secundario puede abrir (o cerrar) directamente un canal iónico, pero es más frecuente que inicie una cascada de actividad enzimática dentro del citoplasma de la neurona. Puede existir más de un sistema de mensajeros secundarios dentro de una neurona, y puede darse una interferencia durante la operación de dos o más sistemas de mensajeros secundarios, con los que puede darse una amplificación de señal. Es posible que un solo receptor active más de una proteína G, y los mensajeros secundarios pueden difundirse y afectar una parte distante de la neurona. Los sistemas de mensajeros secundarios también pueden inducir una síntesis de nuevas proteínas al alterar la expresión de un gen, modificando así el funcionamiento en el largo plazo de la neurona, incluido el crecimiento celular. Los sistemas de mensajeros secundarios metabotrópicos operan en forma relativamente lenta, pueden interactuar con otros sistemas de transmisores dentro de la neurona y operar a cierta distancia del sitio receptor. La acción resultante, que es relativamente lenta, suele describirse como una acción que modula la actividad de la neurona. Al neurotransmisor que activa un receptor de este tipo se le denomina a veces neuromodulador.

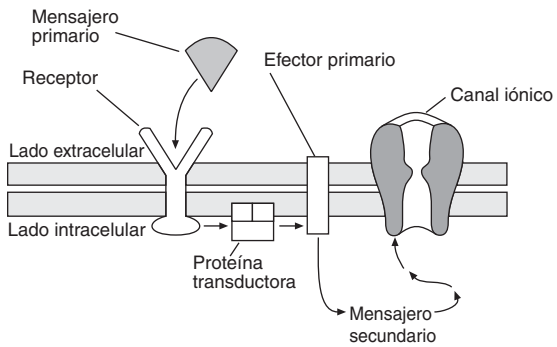


Figura 3-5. La apertura de un canal iónico indirecto es un proceso que consta de varios pasos. El receptor, el efector primario y el canal iónico se extienden por la membrana celular. El mensajero primario es el neurotransmisor. El receptor activa una proteína transductora que excita a las enzimas del efector primario y produce un mensajero secundario. Los mensajeros secundarios pueden actuar directamente en el canal iónico o en varios pasos.

Eliminación del neurotransmisor

La eliminación oportuna de los neurotransmisores de la hendidura sináptica prepara la sinapsis para su uso continuo. Cuatro mecanismos participan en la eliminación del transmisor:

- La recaptura activa regresa la sustancia del neurotransmisor a la terminal nerviosa presináptica. Éste es el mecanismo de desactivación más común. Se han descrito mecanismos de recaptura en el caso de la noradrenalina, la dopamina, la serotonina, el glutamato, el GABA y la glicina.
- Todos los neurotransmisores se eliminan en forma pasiva en cierto grado por difusión en el espacio extracelular adyacente.
- Los sistemas enzimáticos descomponen los neurotransmisores. Por ejemplo, la ACh se elimina por acción de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).
- Las células gliales y los astrocitos en particular desempeñan una función importante en la eliminación de transmisores.

Muchos fármacos se valen de los mecanismos de eliminación de los neurotransmisores: los inhibidores de monoaminooxidasa bloquean la degradación de aminotransmisores; la cocaína bloquea la recaptura de monoaminos (noradrenalina, dopamina y serotonina); los antidepresivos tricíclicos bloquean la recaptura de adrenalina y serotonina y los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) bloquean selectivamente la recaptura de serotonina.

Neurotransmisores

Para considerar una sustancia como neurotransmisor, debe reconocerse que la sustancia química se sintetiza

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la neurona, está presente en la terminal presináptica, cambia la polaridad de la membrana postsináptica y, por último, se elimina de la hendidura sináptica en forma oportuna. Se han reconocido más de 100 sustancias como neurotransmisores.

Hay dos clases de neurotransmisores generales con respecto al tamaño: los neurotransmisores de moléculas pequeñas y los neurotransmisores neuropéptidos. Los precursores de los neurotransmisores de moléculas pequeñas se sintetizan en el soma. Los precursores se transportan a la terminal del axón por medio del transporte anterógrado rápido del axón, en donde se ensamblan como neurotransmisores y son almacenados en las vesículas sinápticas. Los neurotransmisores degradados (usados) de moléculas pequeñas pueden reelaborarse dentro de la terminal del axón. Los neurotransmisores neuropéptidos se conocen menos, son aminoácidos de cadena corta que constan de entre 3 y 36 aminoácidos. Se suministran a la terminal del axón en forma final y se almacenan en las vesículas de ésta. Después de la exocitosis, sin embargo, los neurotransmisores neuropéptidos deben regresar al cuerpo celular de la neurona para su reelaboración.

Cuatro neurotransmisores de moléculas pequeñas comunes son los de los aminoácidos glutamato (glu), aspartato (asp), GABA y glicina (gli). Otro grupo de neurotransmisores de moléculas pequeñas consta de aminas biogénicas como la serotonina (5-HT), histamina y las catecolaminas dopamina (DA), adrenalina (EPI) y noradrenalina (NH_2).

Acetilcolina

Aunque la ACh se conoce mejor como neurotransmisor de las neuronas motoras de la médula espinal, también es un neurotransmisor dentro del SNC. En el cuerpo estriado se hallan interneuronas colinérgicas de axón largo. Las neuronas de proyección colinérgicas de axón largo están principalmente en el núcleo basal (de Meynert), que se localiza en la sustancia innominada del prosencéfalo basal. Las fibras del núcleo basal se proyectan preferentemente a los lóbulos frontal y parietal. Una cantidad pequeña de neuronas con proyecciones colinérgicas se ubica en la banda diagonal cercana (de Broca) y en el núcleo preóptico magnocelular del hipotálamo. Los núcleos colinérgicos del tallo cerebral comprenden el núcleo tegmental pontino paramediano y los núcleos tegmentales laterodorsales (lateral y dorsal).

Hay dos principales clases de receptores ACh: nicotínicos y muscarínicos. Los primeros son receptores ionotrópicos de acción rápida, en tanto que los segundos son receptores metabotrópicos de acción lenta. Entre los subtipos de los receptores nicotínicos se hallan α y β. Los principales subtipos muscarínicos son 5: M_1, M_2, M_3, M_4 y M_5. Los M_1 son más comunes en la corteza y el cuerpo estriado, en tanto que los M_2 son más comunes en las regiones subcorticales. Aunque ACh no tiene una función excitatoria primaria, aumenta la excitabilidad por medio de la activación de los receptores muscarínicos.

La ACh se asocia con el control del flujo sanguíneo cerebral (Sato *et al.*, 2004), la actividad cortical (Lucas-Meunier *et al.*, 2003), el ciclo de sueño y vigilia (Lee *et al.*, 2005) y el funcionamiento cognitivo y la plasticidad cortical (McKinney, 2005). La ACh es importante en los procesos cognitivos, y un daño en el sistema colinérgico del prosencéfalo basal produce deficiencias cognitivas (McKinney, 2005). Desempeña una función importante en la formación de nuevos contactos sinápticos en el prosencéfalo relacionados con la cognición (Berger-Sweeney, 2003).

Las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal sufren cambios degenerativos moderados durante el envejecimiento normal y se relacionan con la disminución progresiva en la memoria, característica del envejecimiento. Se da una mayor pérdida celular en trastornos como la enfermedad de Parkinson, el síndrome de Down, el síndrome de Korsakoff y la enfermedad de Alzheimer, lo mismo que después de un consumo crónico excesivo de alcohol y de un traumatismo cerebral (Bartus *et al.*, 1982; Bohnen *et al.*, 2003; Terry y Buccafusco, 2003; Toledano y Álvarez, 2004; García-Alloza *et al.*, 2005; Salmond *et al.*, 2005; Schliebs y Arendt, 2006).

En los estudios *post mortem* de pacientes con esquizofrenia se ha informado una disminución de la densidad de receptores muscarínicos. Los resultados son específicos de ciertas regiones e incluyen regiones que se sabe que se ven afectadas en la esquizofrenia (p. ej., la corteza frontal, los ganglios basales y el hipocampo). Se desconoce si los efectos son primarios o secundarios (Tandon, 1999; Raedler *et al.*, 2007).

Glutamato

De los neurotransmisores excitatorios, el glutamato es el caballo de batalla del SNC. Casi todas las neuronas del SNC son glutamatérgicas. El glu se regula dentro de la hendidura sináptica por la tasa de liberación y reabsorción. Las células gliales recapturan la mayor parte del glu, aunque algunas neuronas son responsables de cierta recapturan (Shigeri *et al.*, 2004), que es particularmente importante en la prevención de la excitotoxicidad derivada de niveles elevados de glu en la hendidura sináptica. Los niveles reducidos de células gliales en las regiones del cerebro identificadas como anormales en los pacientes con trastornos anímicos plantean la interrogante de cuál es la capacidad de las células gliales en estas áreas para mantener los niveles de glu normales (Ullian *et al.*, 2001). Evidencias indirectas relacionan el glu con los trastornos de ansiedad y el trastorno por estrés postraumático (TEP) (Cortee

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y Phan, 2005). El exceso de actividad en el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), que genera muerte neuronal, se relaciona con la demencia que se aprecia en trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (Lancelot y Beal, 1998; Kaul *et al.*, 2001).

El glutamato se sintetiza en los astrocitos y se convierte en glutamina que puede transferirse a las neuronas, en donde puede convertirse en glutamato. Esto forma el "ciclo de glutamato-glutamina". La alteración de este ciclo posiblemente desempeñe una función importante en la esquizofrenia. Se ha demostrado que los astrocitos en cerebros esquizofrénicos son más vulnerables a los daños mecánicos que en los cerebros sanos (Niizato *et al.*, 2001). Las evidencias señalan que en la esquizofrenia el glu se transfiere normalmente de las neuronas a los astrocitos, pero se acumula en cantidades anormales en los astrocitos, lo que supone una perturbación del ciclo de glutamato-glutamina. Una disminución en la sintetasa de glu descubierta en cerebros de pacientes con esquizofrenia da crédito adicional a esta hipótesis (Burbaeva *et al.*, 2003).

Hay muchos sitios receptores de glu, y muchos de los cuales trabajan en conjunción con otras sustancias. El receptor más conocido es el receptor ionotrópico NMDA; éste es crucial para mantener respuestas excitatorias prolongadas como las que se aprecian en conclusión de las señales de dolor en la sustancia gelatinosa de la médula espinal, la potenciación a largo plazo en el hipocampo y la actividad epileptiforme. Hay por lo menos cinco subtipos de NMDA. La mayor parte de las sinapsis glutamatérgicas contienen tanto NMDA como receptores de ácido α-amino-5-hidroxi-3-metilo-4-isoxazole (AMPA) propiónico.

Los receptores de glu no NMDA comprenden a los receptores AMPA, los de kainato y los metabotrópicos. Hay muchos subtipos de cada uno. Las corrientes sinápticas producidas por los receptores AMPA son de acción más rápida y corta que las producidas por los receptores NMDA. Lo receptores metabotrópicos se conocen menos y varios actúan en forma inhibitoria.

El aspartato activa débilmente los receptores NMDA. La glicina y la D-serina actúan en muchos receptores NMDA como co-agonistas. Se informa que el zinc (Zn^{2+}) se localiza en forma conjunta con el glu en muchas neuronas corticales, y la acumulación de este elemento puede desempeñar una función importante en la excitotoxicidad (Jeng y Sensi, 2005; Sekier *et al.*, 2007). El óxido nítrico es un gas neurotransmisor que se activa por la afluencia de calcio inducida por la activación de los receptores glu; participa en la excitotoxicidad, la plasticidad sináptica y la potenciación en el largo plazo. Algunos anestésicos y fármacos alucinógenos recreativos son antagonistas de los receptores NMDA.

El receptor NMDA es importante en la memoria y la neuroprotección (Quiroz *et al.*, 2004). Se ha informado una reducción en la densidad que refleja el sitio de la glicina de los receptores NMDA en pacientes con trastorno bipolar y depresión (Nudmamud-Thanoi y Reynolds, 2004). Karolewicz *et al.* (2004) informaron que el óxido nítrico sintetasa, que se activa por la estimulación NMDA, se redujo en pacientes con depresión. Se ha demostrado que los pacientes con depresión mayor unipolar tienen mayores niveles de glutamato y al mismo tiempo niveles reducidos de GABA, lo que sugiere una perturbación en la proporción normal de glutamato y GABA (Sanacora *et al.*, 2008). Se especula que esta perturbación se debe a una disfunción de las células gliales (Kugaya y Sanacora, 2005). Se ha informado que las personas saludables que manifiestan ansiedad lo mismo que los individuos a quienes se ha diagnosticado trastornos de ansiedad muestran niveles mayores de glu en la corteza frontal y en la corteza cingulada anterior (Grachev y Apkarian, 2000; Phan *et al.*, 2005). También se ha descubierto que los niveles de glu son anormales en la corteza cingulada anterior en los pacientes adultos que sufren el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Perlov *et al.*, 2007).

Se sabe que muchos genes asociados con la esquizofrenia desempeñan una función importante en la sinaptogénesis (Stephan *et al.*, 2006; Straub y Weinberger, 2006). Varios de éstos tienen por objetivo los receptores NMDA y controlan a las proteínas cuya acción es fortalecer la sinapsis. La disfunción de las proteínas de control NMDA puede generar una hipofunción de la sinapsis NMDA: la hipótesis sobre la esquizofrenia por hipofunción del receptor NMDA (Stahl, 2007a). Las sinapsis débiles con los receptores NMDA pueden podarse, pero este proceso lleva tiempo; además, la poda sináptica es muy activa durante la adolescencia. Esto tal vez explique por qué la aparición de la esquizofrenia se asocia con el periodo de la adolescencia en la vida (Stahl, 2007b).

Las evidencias indican una menor producción o liberación (o ambas) de glu en los cerebros de pacientes con esquizofrenia, sobre todo en la corteza prefrontal dorsolateral del hipocampo. A una reducción en el glu la acompaña un incremento en los receptores glu y en la sensibilidad de los receptores (Tsai *et al.*, 1995). Éstos, junto con los informes sobre las alteraciones en la dopamina en la esquizofrenia han generado la "hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia", la cual describe un equilibrio entre la dopamina, y el glu en la corteza, neurotransmisores que normalmente producen una señal equilibrada en los ganglios basales (cuerpo estriado) generadora de una retroalimentación óptima de los ganglios basales y el tálamo a la corteza. Un aumento en la dopamina o

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

una disminución en glu alterarían este equilibrio y podría dar por resultado una psicosis (Tamminga, 1998; Carlsson *et al.*, 1999).

El glutamato posiblemente participe tanto en el establecimiento como en el mantenimiento del comportamiento adictivo. Cuando se presenta adicción a la cocaína, se establece mayor cantidad de receptores glu en regiones sensibles. Se ha propuesto que el aumento en los niveles de glu en la amígdala media en la experiencia de ansiedad de los adictos a la cocaína (Kalivas *et al.*, 1998).

Es posible que los receptores AMPA participen en la depresión. Se ha demostrado que la activación AMPA aumenta los niveles del factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) (Zafra *et al.*, 1990). El BDNF promueve la proliferación y supervivencia de las neuronas dentro del SNC lo mismo que la formación de sinapsis. Se ha demostrado que los niveles de BDNF aumentan en respuesta a los medicamentos antidepresivos (Duman, 2004). El tiempo necesario para que se incrementen los niveles BDNF posiblemente sea responsable de la demora en la respuesta a los antidepresivos (O´Neil y Witkin, 2007). Además, se han descubierto evidencias de reducción en las rutas de los receptores BDNF en los pacientes deprimidos suicidas (Dwivedi *et al.*, 2001).

Se ha demostrado que la sinapsis de glutamato NMDA en el hipocampo de ratas expuestas a estímulos sensoriales (estimulando sólo un bigote) genera un cambio en la fuerza sináptica (plasticidad sináptica). La misma estimulación continua en el tiempo generó un fortalecimiento sináptico adicional acompañado por una inserción de nuevos receptores glu AMPA en la membrana sináptica (Clem *et al.*, 2008). Las diferentes etapas de fortalecimiento sináptico pueden corresponder a etapas de la formación de recuerdos.

Ácido γ-aminobutírico

El ácido γ-aminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, y su acción consiste en hiperpolarizar la membrana postsináptica. El GABA puede activar los receptores del lado presináptico o postsináptico de la hendidura sináptica. Se halla principalmente en interneuronas de circuitos pequeños y locales, y se elimina de la hendidura por medio de los astrocitos y por recaptura en la neurona presináptica GABAérgica. Hay tres clases de receptores GABA: $GABA_A$, $GABA_B$ y $GABA_C$. Los $GABA_A$ son los más comunes; se enlazan directamente con un canal iónico y operan rápidamente (son ionotrópicos); se reconocen tres principales tipos de receptores $GABA_A$ (α, β y γ-A). Los receptores $GABA_B$ son metabotrópicos; se valen de un mensajero secundario y operan en forma más lenta. Los $GABA_C$ son ionotrópicos y se han descrito casi exclusivamente como receptores en las células horizontales de la retina. Estudios más recientes indican que también se encuentran en muchas áreas del cerebro, pero su función se desconoce (Schmidt, 2008). Aunque el GABA es un neurotransmisor inhibitorio, las neuronas GABAérgicas pueden hacer sinapsis en otras neuronas del mismo tipo y, por tanto, producir excitación durante el proceso de la desinhibición.

Las redes neurales que hay en la corteza constan de dos tipos generales de neuronas: las de proyección excitatorias, que son glutamatérgicas, y el resto, que consiste en interneuronas de circuito local, las cuales constituyen entre 20 y 30% de todas las neuronas corticales, muchas de las cuales son GABAérgicas (Di Cristo, 2007). Las neuronas GABAérgicas de la amígdala, y posiblemente de otras partes, tienen terminaciones kainato-glutamatérgicas localizadas en sus regiones somatodendríticas lo mismo que terminales de axón en donde regulan la liberación de GABA. Las terminaciones noradrenérgicas en las neuronas GABAérgicas en la amígdala también regulan la producción de GABA (Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2007).

El receptor $GABA_A$ es el objetivo de las benzodiazepinas, los anestésicos, los barbiturados y el alcohol. Estas sustancias operan en diferentes sitios, pero la función de todas es aumentar la apertura del canal e incrementar la inhibición postsináptica. El receptor $GABA_A$ participa en las acciones alcohólicas agudas lo mismo que en la tolerancia y dependencia al alcohol (Hanson y Czajkowski, 2008). Las variaciones en los genes del receptor $GABA_A$ pueden contribuir a la vulnerabilidad al alcoholismo (Krystal *et al.*, 2006).

Con la ansiedad se ha asociado una baja actividad GABA o niveles bajos de GABA (Nutt, 2006). Las terapias efectivas para aumentar la relajación también generan niveles mayores GABA (Streeter *et al.*, 2007). Los estudios señalan que los niveles GABA disminuyen en individuos con depresión (Krystal *et al.*, 2002; Brambilla *et al.*, 2003). El GABA en situaciones fisiológicas regula los circuitos corticales y la plasticidad de esos circuitos (Hensch y Stryker, 2004). Se ha informado una regulación GABAérgica baja en la corteza prefrontal en la psicosis y se considera que esto se da por una acción reguladora de las neuronas glutamatérgicas (Guidotti *et al.*, 2005).

El GABA en el cerebro en desarrollo desempeña una función excitatoria. Esta acción al parecer juega un papel decisivo en señalar y controlar la proliferación, migración y maduración de neuronas. Una vez que la maduración neuronal está completa, la actividad GABA se vuelve inhibitoria (Ben-Ari, 2002). Esto tiene repercusiones por los efectos de la exposición en el útero a fármacos como el diazepam (Valium). Se señala que las alteraciones en el funcionamiento del GABA durante el periodo prenatal tienen una función importante en la formación de circuitos corticales anormales (Di Cristo, 2007).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Glicina

La glicina es un neurotransmisor inhibitorio. La serina hidroximetil transferasa (SHMT) está presente en la mitocondria de neuronas y células gliales, y convierte L-serina en glicina. El sistema de división gli (SDG), el cual se creía que se localizaba en los astrocitos, es un complejo de cuatro enzimas que descompone al gli. La serina resultante del SDG se transporta a las neuronas vecinas, en donde sirve como el ligando endógeno del sitio de enlace de glicina o se convierte en gli (Yang *et al.*, 2003). La conversión de L-serina en gli puede operar en buena medida como el ciclo de glutamina a glutamato.

La glicina se halla como neurotransmisor principalmente en la médula espinal ventral, en donde su acción es inhibitoria. En el cerebro, la gli actúa como co-agonista en los receptores NMDA de tipo glutamatérgicos y en esta situación potencia el efecto del glu, es decir, facilita la excitación en lugar de actuar como inhibidor. Se informa que los bajos niveles de gli que se agrega a los fármacos antipsicóticos mejoran los síntomas tanto negativos como positivos en pacientes con esquizofrenia (Heresco-Levy y Javitt, 2004; Shim *et al.*, 2008). Se han encontrado niveles reducidos de glu y gli en pacientes con trastornos unipolar y bipolar refractivos, la mayor parte de los cuales estaban deprimidos en el momento del estudio (Frye *et al.*, 2007). En otros estudios, se descubrieron niveles mayores de gli en el plasma de pacientes con trastorno bipolar que estaban en la fase maniaca. Los autores señalaron que los cambios en los niveles de gli son más críticos que los cambios en los niveles de glu (Hoekstra *et al.*, 2006).

La enfermedad del sobresalto (hiperexplesia) se debe a una mutación en el cromosoma 5 que genera un defecto en el receptor gli (Garg *et al.*, 2008). Esto ocasiona un reflejo de sobresalto exagerado debido a la pérdida de la inhibición normal.

Noradrenalina

La noradrenalina la producen principalmente las neuronas que forman el núcleo cerúleo, y también se forma en algunos núcleos pequeños cercanos. La NE participa en el estado de alerta y su función es ayudar a concentrar la atención en los estímulos sobresalientes. Se libera en respuesta al estrés y tiene una función importante en el restablecimiento inducido por el estrés del consumo de fármacos lo mismo que en la depresión (Leri *et al.*, 2002; Dunn *et al.*, 2004). Los receptores de NA forman dos grupos, α-adrenérgicos y β-adrenérgicos, los cuales son metabotrópicos y contienen, cada uno, tres subgrupos. Las fibras del núcleo cerúleo descienden a la médula espinal. Hay dos rutas ascendentes específicas. El sistema noradrenérgico dorsal surge del núcleo cerúleo y se proyecta hacia el hipocampo, el cerebelo y el prosencéfalo. El sistema noradrenérgico vendal surge de varios núcleos en la médula lateral y el puente troncoencefálico y se proyecta al hipotálamo, el mesencéfalo y se extiende a la amígdala (Moore y Bloom, 1979).

La NA que se libera en la corteza inhibe la actividad de reposo espontánea de las neuronas corticales. Al mismo tiempo, estas neuronas se vuelven más sensibles a entradas sensoriales específicas, lo que indica que las funciones de la NA son aumentar la razón de señales a ruidos en el caso de las señales sensoriales (Segal y Bloom, 1976). La NA se asocia con la excitación, la vigilancia y la dependencia a las recompensas (Cloninger, 1987; Menza *et al.*, 1993). La hiperactividad de la NA puede generar insomnio, pérdida de peso, irritabilidad, agitación y una reducción en el umbral del dolor. La hiperactividad periférica de la NA genera síntomas de ansiedad (es decir, taquicardia, calambres musculares y mayor presión sanguínea). Una disminución en la actividad NA se asocia con ciertas formas de depresión, y un aumento de NA se vincula con la manía (Schildkraut, 1965). La regulación anormal de los niveles de NA en el SNC se relaciona con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Liszka, 2005).

Dopamina

La mayor parte de las neuronas dopaminérgicas del cerebro se hallan en la sustancia negra *pars compacta* (el núcleo A9). Una concentración pequeña de neuronas DA se encuentra en el área tegmental ventral cercana (A10) y en el área retrorrubral (A8). Hay cuatro principales sistemas DA en el cerebro:

- Uno se extiende desde la sustancia negra y el área retrorrubral al cuerpo estriado (sistema nigroestriado) y se asocia con la actividad motora de los ganglios basales (capítulo 7).
- Dos surgen de las células localizadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo (figura 10-3). Uno forma el sistema mesolímbico y se extiende al núcleo acúmbeo, que participa en la recompensa y el reforzamiento. El otro es el sistema mesocortical y se proyecta a la corteza prefrontal, en donde actúa en apoyo de la actividad cognitiva.
- Otro más se extiende del núcleo arcuato del hipotálamo a la eminencia media (ruta tuberoinfundibular), en donde la DA inhibe la liberación de prolactina de la glándula pituitaria (capítulo 8).

Hay cinco receptores DA, que forman dos familias: tipo D_1 y tipo D_2. La familia tipo D_1 consta de los receptores D_1 y D_5, que son excitatorios. Los receptores

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

D_2, D_3 y D_4 forman la familia tipo D_2 y son inhibitorios. Los receptores D_1 se concentran en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Los D_2 también se hallan en el cuerpo estriado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio, lo mismo que en los cuerpos celulares DA, en donde actúan como autorreceptores. Los D_3 son menos numerosos y la mayor parte se halla en el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio. Los D_4 están esparcidos y se localizan en la corteza frontal, el mesencéfalo y la amígdala. Hay hasta 18 variantes del receptor tipo D_4. La variante $D_{4.7}$ se ha asociado con el TDAH (Bobb *et al.*, 2005). El gen receptor $D_{4.7}$ posiblemente se asocie con una forma más leve del TDAH (Gornick *et al.*, 2007). Los receptores D_5 al parecer también son menos numerosos y se localizan en el hipocampo y el hipotálamo.

Los receptores D_1, D_2 y D_3 se relacionan con la motivación y la recompensa, en tanto que los D_4 y D_5 participan más en la inhibición conductual. La activación de los receptores D_1 se correlaciona con la recompensa del estímulo (p. ej., alimento, alcohol, cocaína), el aprendizaje relacionado con premios y la remodelación de las dendritas neuronales en el núcleo accumbens en respuesta a la cocaína (Wolf *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2006). La mayor sensibilidad de los receptores D_1 puede contribuir a la adicción (Goodman, 2008).

Se informa que la dopamina en la corteza actúa como amplificador, es decir, su presencia extiende los periodos de quiescencia en las neuronas glutamatérgicas inactivas, pero aumenta y extiende los periodos de disparo activo de las neuronas glutamatérgicas (Kondziella *et al.*, 2007). En contraste, la actividad de las neuronas DA que se proyectan a la corteza desde el tallo cerebral es regulada por neuronas glutamatérgicas corticales ya sea en forma directa o por medio de interneuronas GABAérgicas, que actúan como acelerador y freno, respectivamente (Carlsson *et al.*, 2001). Se especula que los estímulos novedosos aumentan el nivel de producción de DA en el mesencéfalo, lo que a su vez incrementa el grado de plasticidad sináptica en el cuerpo estriado (Redgrave y Gurney, 2006).

La dopamina tiene una función importante en los mecanismos de recompensa. Las anfetaminas aumentan la concentración de DA en la hendidura sináptica pues aceleran su liberación desde las vesículas sinápticas. La cocaína aumenta los niveles de DA en la hendidura sináptica en razón de que bloquea los transportadores de reabsorción. El consumo prolongado de cocaína puede desregular los sistemas dopaminérgicos del cerebro y generar una hipodopaminergia persistente. La baja regulación de las rutas dopaminérgicas debida al abuso de la cocaína en el largo plazo puede subyacer a la anhedonia y la recaída que sufren los adictos a la cocaína (Majewska, 1996). En los conejos expuestos prenatalmente a la cocaína se perciben cambios permanentes en las dendritas de las células piramidales de la corteza cingulada anterior (Levitt *et al.*, 1997).

La teoría de la esquizofrenia relacionada con la DA propone un exceso de estimulación dopaminérgica y se basa en dos observaciones (Snyder *et al.*, 1974; Stone *et al.*, 2007). En primer lugar, hay una correlación elevada entre la dosis efectiva de neurolépticos tradicionales y el grado en que éstos bloquean los receptores de dopamina D_2. En segundo lugar, la psicosis paranoide que suele verse en los adictos a las anfetaminas y la cocaína puede ser clínicamente indistinguible de la esquizofrenia paranoide y deberse al parecer a una activación de la DA (Manschreck *et al.*, 1988). La hipótesis DA sostiene que las deficiencias negativas y cognitivas de la esquizofrenia son primarias y surgen de una insuficiencia de DA en el lóbulo frontal (Andreasen *et al.*, 1999). Los síntomas positivos surgen de la hiperfunción secundaria de la DA en el cuerpo estriado (Abi-Dargham y Moore, 2003). Se ha propuesto también una teoría de la esquizofrenia relacionada con la dopamina y el glutamato (Carlsson y Carlsson, 1990; Carlsson *et al.*, 1999). Se considera ahora que la DA posiblemente no se relacione en forma directa con la esquizofrenia, sino que actúa en conexión con el glutamato. La modulación anormal por efecto de la DA posiblemente afecte la razón de señal a ruido en la corteza prefrontal (Rolls *et al.*, 2008).

En la esquizofrenia y en la enfermedad de Parkinson, se ha informado que se genera una reducción en el funcionamiento cortical de la DA (Brozoski *et al.*, 1979). Elevar los niveles de DA en estos grupos mejora el desempeño en pruebas en las que se examina la memoria de trabajo (Daniel *et al.*, 1991; Lange *et al.*, 1992). Los niveles bajos de DA pueden asociarse con patrones alimentarios disfuncionales (Ericsson *et al.*, 1997).

Las evidencias señalan que el receptor D_1, localizado en la corteza prefrontal dorsolateral, puede ser particularmente importante en la memoria de trabajo y que un nivel óptimo de DA es crucial para facilitar ésta. La conducta de búsqueda de novedades en los humanos y la actividad exploratoria en los animales son análogas (Cloninger, 1987) y posiblemente se relacionen con el nivel de DA. Los pacientes con la enfermedad de Parkinson tienen niveles menores de DA y manifiestan características de personalidad congruentes con una menor búsqueda de novedades, que puede describirse como compulsiva, industriosa, rígidamente moral, estoica, seria y silenciosa (Menza *et al.*, 1993).

Estos receptores D_1 se encuentran en forma predominante en las espinas dendríticas de las neuronas

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

piramidales, lo que los ubica en una posición que afecta directamente a las proyecciones corticotalámicas, corticoestriadas y corticocorticales. Los receptores D_5 también se asocian con las neuronas piramidales, pero se localizan en los huecos de las dendritas. No sorprende descubrir que un sistema DA hiperactivo genere una mayor actividad motora, en tanto que un sistema DA hipoactivo produzca una menor actividad motora (hipocinesia o acinesia) y una tendencia al cansancio físico. Los receptores D_2 al parecer están en las interneuronas que contienen GABA y en algunas neuronas piramidales (Goldman-Rakic y Selemon, 1997).

Los fármacos antipsicóticos clínicamente efectivos son antagonistas de los receptores D_2. Por esta razón, se pensaba que en la esquizofrenia subyacían niveles elevados de receptores D_2 o un nivel excesivo de neurotransmisión mediado por DA (Nestler, 1997). Una comparación de pacientes con esquizofrenia libres de medicamentos con un grupo control no mostró diferencia en la densidad de receptores D_2 en el cuerpo estriado: no se apreció una reducción significativa en la densidad de receptores D_1 en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia (Zakzanis y Hansen, 1998).

En otro estudio, pacientes con esquizofrenia mostraron una mayor liberación de DA inducida por anfetaminas en el cuerpo estriado, acompañada por un aumento de síntomas positivos, pero no negativos (Abi-Dargham *et al.*, 1998). La misma liberación mayor de DA se ha visto en individuos que padecen el trastorno de personalidad esquizotípico, pero no el trastorno de depresión mayor o el trastorno afectivo bipolar (Anand *et al.*, 2000; Parsey *et al.*, 2001; Abi-Dargham *et al.*, 2004). Se especula que los síntomas negativos están en función de niveles bajos de DA en la corteza prefrontal. Hay ciertas evidencias que sustentan esta hipótesis (Abi-Dargham y Moore, 2003).

La dopamina se halla en concentraciones elevadas en la retina, en donde funciona como neurotransmisor y neuromodulador junto con la visión cromática. En un estudio, pacientes que se habían abstenido recientemente de la cocaína mostraron anormalidades en el electrorretinograma acompañadas por una pérdida significativa de visión de los colores azul y amarillo (Desai *et al.*, 1997). Se ha señalado que pacientes con el trastorno afectivo estacional manifiestan anormalidades en la transmisión dopaminérgica retiniana (Partonen, 1996) y que la exposición a la luz a manera de tratamiento puede operar mediante el sistema dopaminérgico retiniano (Gagné *et al.*, 2007).

Se informa que hay una menor densidad de receptores D_2 en el cuerpo estriado ventral de los alcohólicos (Guardia *et al.*, 2000) y los individuos obesos (Volkow y Wise, 2005). Esto indica que los niveles reducidos de receptores D_2 pueden predisponer a los individuos a la adicción. Individuos con niveles más elevados de receptores D_2 manifestaron una sensación mayor de intoxicación a partir de una dosis baja de alcohol (Yoder *et al.*, 2005). Se ha estudiado menos los receptores D_3, que se localizan principalmente en las regiones límbicas, pero hay datos, según los cuales, posiblemente también participen en la recompensa. La hiposensibilidad D_3 quizás también se asocie con la adicción (Goodman, 2008).

Serotonina (5-hidroxitriptamina)

La serotonina (5-HT) se produce en los cuerpos celulares de las neuronas que forman los núcleos de rafé. Los axones de estas neuronas se proyectan en forma caudal en la médula espinal y en forma rostral a todas las regiones del cerebro. Se reconocen por lo menos 14 subtipos de receptores. La clase 5-HT_1 es inhibitoria, en tanto que la 5-HT_2, excitatoria. Muchos de los efectos de la serotonina se dan por su modulación de neuronas DA y GABA (Yan *et al.*, 2004).

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS) reducen el ritmo de recaptura de la serotonina, haciendo que disponga más de ella la célula postsináptica y prolongando su efecto en la hendidura. Los niveles bajos de 5-HT pueden desencadenar un consumo alto de carbohidratos y se asocian con la bulimia y la preferencia por los carbohidratos en las mujeres obesas (Bjorntorp, 1995; Brewerton, 1995; Steiger *et al.*, 2001). En contraste, los niveles elevados de 5-HT o recambio de 5-HT se asocian con la elusión del daño y el comportamiento compulsivo (Weyers *et al.*, 1999). Los niveles elevados de serotonina en las plaquetas es un descubrimiento temprano y consistente en el autismo (Cook a Leventhal, 1996).

Niveles bajos de recambio de 5-HT se asocian con el alcoholismo, el aislamiento social y el deterioro del funcionamiento social y con conductas similares en los primates (Heinz *et al.*, 1998). Aunque puede elevarse en el trastorno de pánico (Maron y Shlik, 2006), en la esquizofrenia (Gurevich y Joyce, 1997), en el comportamiento agresivo (Unis *et al.*, 1997) y en el trastorno de personalidad limítrofe (New y Siever, 2003). Se ha especulado que el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) puede abarcar regiones cerebrales moduladas por neuronas que tienen un funcionamiento normal. Los fármacos que afectan la producción de 5-HT mejoran los síntomas del TOC merced a las acciones que ejercen en las regiones cerebrales asociadas (El Mansari y Blier, 2006). Se ha informado que con la edad se da una disminución significativa en la cantidad de receptores 5-HT en algunas partes del cerebro; esto posiblemente predisponga a los individuos ancianos a una depresión más aguda (Meltzer *et al.*, 1998).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Histamina

Las neuronas productoras de histamina se concentran en el núcleo mamilar del hipotálamo. Sus axones se proyectan a casi todas las regiones del cerebro y la médula espinal. Hay tres receptores de histamina, H_1, H_2 y H_3, los cuales se acoplan a la proteína G. Las neuronas que producen histamina se relacionan con el ciclo de sueño y vigilia, el control del apetito, el aprendizaje y la memoria (Yanai y Tashiro, 2007). La histamina también desempeña una función importante en la transmisión de señales vestibulares que llegan a provocar náuseas y vómito. Las antihistaminas que atraviesan la barrera hematoencefálica interfieren en el funcionamiento de la histamina en la excitación.

Adenosina

Se conoce el trifosfato de adenosina (adenosín trifosfato; ATP) por la función que desempeña al proporcionar energía a las células. Se encuentra en todas las vesículas sinápticas y su coliberación se da de manera conjunta con el neurotransmisor residente. La adenosina es un producto de la descomposición del ATP, y ambos funcionan en los sitios de los receptores presinápticos localizados en diferentes regiones del SNC. Se reconoce que la adenosina es un importante neuromodulador de la actividad sináptica.

Se reconocen tres clases de receptores de adenosina. Uno es el receptor ionotrópico activado por ligando. Los otros dos son los receptores metabotrópicos acoplados a la proteína G. Hay cuatro subtipos de receptores de adenosina: A1, A2A, A2B y A3.

Los receptores de adesonina A1 están en todo el cuerpo. En el cerebro, se concentran en el prosencéfalo basal. El A1 tiene una función inhibitoria, se considera que contribuye de manera importante al efecto de la estimulación cerebral profunda y se bloquea por efecto de la cafeína. Se piensa que éste es el mecanismo por el cual dicha sustancia ejerce su efecto de combatir la somnolencia y exacerbar los espasmos que se aprecian en el temblor esencial. Se ha descubierto una reducción significativa en el enlace del receptor A1 en ratones ancianos (26 meses) en comparación con ratones jóvenes (3 meses). La reducción se limitó a unos cuantos sitios: el hipocampo, la corteza, los ganglios basales y, en especial, el tálamo (Ekonomou *et al.*, 2000).

La adenosina actúa como agente antiinflamatorio en el receptor A2A. Después de una actividad traumática, isquémica o apopléjica, los niveles de adenosina aumentan y la activación de A2A provoca respuestas antiinflamatorias. Los receptores A2A que se hallan en la periferia y en el cerebro se concentran en los ganglios basales (Jacobson y Gao, 2006; Gao y Jacobson, 2007).

Neurotransmisores péptidos neuroactivos

Se ha señalado que más de 50 péptidos cortos son neuroactivos. Algunos de éstos son particularmente importantes pues tienen efectos de larga duración relativa. En razón de que estos efectos los hacen diferentes de los neurotransmisores, que por definición son de acción corta, esta clase de péptidos de larga duración se conoce como neuromoduladores. Hay cinco familias de péptidos neuroactivos: de los opioides, los péptidos neurohipofisarios y las taquicininas son las más conocidas. Los opioides constan de las opiocortinas, las encefalinas, la dinorfina y el FMRFamida. Los péptidos neurohipofisarios comprenden la vasopresina, la oxitocina y las neurofisinas. La sustancia P es una taquicinina.

Entre los neuropéptidos, se han relacionado la sustancia P y las encefalinas con el control del dolor. El neuropéptido Y es un estimulante potente del consumo de alimentos en las ratas (Sarika Arora, 2006). La hormona estimulante del melanocito γ, la adrenocorticotropina y la endorfina β regulan las respuestas al estrés. Un neuropéptido puede coexistir con un transmisor de molécula pequeña dentro de la misma neurona.

Exitotoxicidad

La exitotoxicidad es el proceso patológico por el cual el exceso de actividad de una célula nerviosa produce daño y, en última instancia, la muerte de la neurona. Esto puede darse cuando los receptores del neurotransmisor excitatorio glu en la sinapsis permiten que entren niveles elevados de iones de calcio en la célula acompañados de agua. De esto se derivan varios sucesos, entre los que se hallan la activación de las enzimas que generan una destrucción permanente de la neurona.

La exitotoxicidad es un mecanismo importante de pérdida neuronal después de una hipoxia o una isquemia. Se considera que la isquemia, por ejemplo, impide la recaptura de glu dejando niveles patológicos del neurotransmisor en la hendidura sináptica. Se ha informado exitotoxicidad en el caso de apoplejía, lesión cerebral traumática y enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Huntington (Bedlack *et al.*, 2007; Carbonell y Rama, 2007; Olanow, 2007; Gonsette, 2008).

Se ha relacionado la exitotoxicidad con la esquizofrenia. Coyle y Puttfarcken (1993) señalaron que la oxidación intracelular estimulada por glu en las neuronas del SNC produce gradualmente un daño neuro-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tóxico y finalmente la muerte celular. Olney y Farber (1995) propusieron que la activación excesiva de la acetilcolina secundaria a una transmisión glutamatérgica reducida puede generar daño celular o muerte. El glu posiblemente participe tanto en el establecimiento como en el mantenimiento del comportamiento adictivo. Una mayor cantidad de receptores glu se establece en regiones sensibles, del mismo modo en que se establece la adicción a la cocaína. Los niveles cada vez mayores de glu en la amígdala posiblemente medien en las ansias que experimentan los adictos a la cocaína (Salivas *et al.*, 1998).

Neuroglias

Hay cuatro células neurogliales, dos de éstas producen mielina y constan de múltiples envolturas de la membrana de la célula productora de mielina en torno a segmentos de axones. La mielina aísla al axón del ambiente extracelular. A medida que la célula productora de mielina envuelve un segmento de axón, el citoplasma es expulsado por entre las capas de la membrana celular de la célula productora de mielina. La membrana celular es una vaina de lipoproteína y contiene grandes cantidades de lípidos. Las múltiples envolturas producen una apariencia blancuzca y brillante en su estado fresco, lo que explica el color de la materia blanca del cerebro y de la médula espinal. La mielina de una célula productora de mielina se extiende hasta aproximadamente 1 cm a lo largo del axón. El segmento de mielina no se traslapa en forma significativa con el siguiente segmento de mielina. La discontinuidad entre las vainas de mielina se llama nodo (de Ranvier). La extensión cubierta por la mielina se denomina internodo y aísla al axón del ambiente extracelular. El efecto de aislamiento de la mielina es mínimo en el nodo, en donde se da la despolarización de la membrana del axón. Debido a que la distancia internodal está aislada, el potencial de acción se alza (salta) por el axón de un nodo al siguiente.

Célula oligodendroglial

La célula oligodendroglial produce mielina en el SNC mientras que la célula neurilemal (de Schwann) la produce en el SNP. Después de una lesión, las células neurilemales sustentan la regeneración de los axones del SNP. Sin embargo, dentro del SNC, el nuevo crecimiento axónico es insignificante después de una lesión. El oligodendrocito al parecer no proporciona el mismo apoyo para regenerar a los axones del SNC como la célula neurilemal en el caso de los axones del SNP. Otros factores también participan en la imposibilidad de que se regenere un axón roto del SNC.

Astrocito

Los astrocitos se encuentran sólo dentro del SNC y son de varios tipos. En general ofrecen un apoyo estructural y fisiológico a las neuronas. Muchos de éstos se extienden entre los cuerpos celulares, nervios individuales y los capilares. Tienen un pie terminal perivascular característico que se encuentra en aposición al capilar. El cuerpo del mismo astrocito abarca el cuerpo de la neurona, produciendo un puente entre el capilar y la neurona.

Los astrocitos responden a la actividad de la célula nerviosa, eliminan el exceso de neurotransmisores de la hendidura sináptica, el cual, una vez dentro del astrocito, se degenera en su precursor y luego se pone a disposición de la terminal del axón para su reciclamiento. El astrocito llega a desempeñar una función importante pues dirige las terminales del axón en crecimiento durante el desarrollo. Los astrocitos proporcionan un sustrato permisivo para los axones en desarrollo y ayudan a dirigir el crecimiento de la neurita (Deumens *et al.*, 2004). También contribuyen a mantener un ambiente iónico extracelular equilibrado para las neuronas.

La hipótesis amiloidea sobre la enfermedad de Alzheimer sostiene que los péptidos β amiloideos formados por las neuronas son el principal activador de la patogénesis. Las anormalidades en el procesamiento de amiloides β que generan una sobreproducción de amiloide β posiblemente sean responsables de la enfermedad de Alzheimer (Hardy y Selkoe, 2002). Se especula que este exceso afecta la estructura sináptica, perturba el funcionamiento neuronal y conduce a un deterioro cognitivo (Selkoe, 2002; Schliebs y Arendt, 2006; Haas y Selkoe, 2007). El amiloide β puede funcionar como un péptido biológicamente activo en los receptores de acetilcolina nicotínicos (Gramkrelidze *et al.*, 2005). Se ha señalado que en condiciones normales el amiloide β regula la plasticidad y la transmisión sinápticas, la excitabilidad neuronal y la viabilidad neuronal (Kamenetz *et al.*, 2003; Plant *et al.*, 2003). Los astrocitos actúan aclarando y degradando el amiloide β y forman una barrera protectora entre los depósitos de éste y las neuronas (Rossner *et al.*, 2005).

Microglias

Las células microgliales son las células inmunes del SNC y normalmente se hallan en estado de reposo en los capilares, condición que se mantiene en parte por la acción supresora de las neuronas. Una glicoproteína, CD200, expresada en la superficie de las neuronas reacciona con un sitio receptor en la microglia para mantener su quiescencia (Hoek *et al.*, 2000). Los astrocitos tal vez también ayuden a suprimir la activa-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ción microglial. Las microglias se activan por la pérdida de inhibición, activación directa o ambas generada por las neuronas. Si el tejido del SNC se daña, las células microgliales se agrandan, migran a la región del daño y se vuelven fagocitos. Son sensibles y responden incluso a pequeños cambios en la homeostasis iónica que precede a los cambios patológicos (Gehrmann *et al.*, 1993). La respuesta inflamatoria con la activación y la activación de la citocina puede ser neuroprotectora en las primeras etapas, pero llega a resultar perjudicial con el tiempo (Nagatsu y Sawada, 2005). Las microglias pueden agravar la inflamación al liberar citocinas inflamatorias, lo mismo que las neurotoxinas que reclutan a otras células y amplifican la respuesta inflamatoria (Kim y Joh, 2006). Cuando actúan como fagocitos, las células microgliales se denominan células brillantes.

En la entrada del VIH al SNC median los linfocitos y los monocitos que transfieren el virus a macrófagos perivasculares y luego a las microglias (Lane *et al.*, 1996). Las microglias también se activan en la esclerosis múltiple (Raine, 1994) y en la enfermedad de Alzheimer (Kim y Joh, 2006); secretan toxinas que pueden generar la muerte neuronal (Liu *et al.*, 2002), y cabe resaltar que la sustancia negra tiene entre cuatro y cinco veces más microglias que otras regiones del cerebro (Kim *et al.*, 2002). Después de una axotomía experimental en el haz del mesencéfalo medial y antes de la pérdida de neuronas de dopamina, se percibe una activación y un aumento en las microglias en la sustancia negra (Kim *et al.*, 2005). Se especula que la inflamación que se da con la activación excesiva de las microglias desempeña una función importante en la etiología de la enfermedad de Parkinson (Whitton, 2007).

Otras proteínas

Cadherinas

Las cadherinas (moléculas de adhesión dependientes del calcio) forman un grupo de proteínas transmembranales que dependen del calcio para funcionar apropiadamente. Desempeñan una función importante pues mantienen unidos los enlaces de las células adyacentes y establecen y mantienen las sinapsis. Se ha especulado que las mutaciones que afectan el funcionamiento de la cadherina subyacen a algunos trastornos del desarrollo como el autismo.

Citocinas

Las citocinas son moléculas señalizadoras importantes en la comunicación entre las células. Actúan como hormonas entre las células y son producidas por muchas células, entre ellas las microglias. Las citocinas son importantes en el desarrollo. Su producción puede aumentar mucho después de un traumatismo o una infección, y una infección fuera del cerebro puede afectar el desarrollo de éste. Una variación genética puede influir en la susceptibilidad a un daño cerebral relacionado con la citocina, fenómeno que repercute en varios trastornos psiquiátricos (Kronfol y Remick, 2000; Dammann y O´Shea, 2008).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Bohlen, O., y Halbach, R.D. (2002). *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effects.* New York: John Wiley & Sons, Ltd.

Cowan, M.W., Südhof, T.C., y Stevens, C.F. (Eds.). (2001). *Synapses.* Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Morgan, J.R., y Bloom, O. (2005). *Cells of the Nervous System*. Philadelphia: Chelsea House Publishers.

Schatzberg, A.F., y Nemeroff, C.B. (1995). *Textbook of Psychopharmacology.* Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

Stanton, P.K., Bramhan, C., y Scharfman, H.E. (Eds.). (2005). *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling.* New York: Springer.

Webster, R.A. (Ed.). (2001). *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*. New York, John Wiley & Sons, Ltd.

REFERENCIAS

Abi-Dargham, A., y Moore, H. (2003). Prefrontal DA transmission at D1 receptors and the pathology of schizophrenia. *Neuroscientist*, *9*:404-416.

Abi-Dargham, A., Gil, R., Krystal, J., Baldwin, R.M., Seibyl, J.P., Bowers, M., van Dyck, C.H., Charney, D.S., *et al.* (1998). Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am. J. Psychiatry, 155*:761-767.

Abi-Dargham, A., Kegeles, L.S., Zea-Ponce, Y., Mawlawi, O., Martinez, D., Mitropoulou, V., O' Flynn, K., *et al.* (2004). Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [123I]iodobenzamind. *Biol. Psychiatry, 55*:1001-1006.

Anand, A., Verhoeff, P., Seneca, N., Zoghbi, S.S., Seibyl, J.P., Charney, D.S., y Innis, R.B. (2000). Brain SPECT imaging of amphetamine-induced dopamine release in euthymic bipolar disorder patients. *Am. J. Psychiatry, 157*:1108-1114.

Andreasen, N.C., Nopoulos, P., O' Leary, D.S., Miller, D.D., Wassink, T., y Flaum, M. (1999). Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms. *Biol. Psychiatry, 46*:908-920.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aroniadou-Anderjaska, V., Qashu, F., y Braga, M.F.M. (2007). Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino Acids, 32*:305-315.

Aston-Jones, G., y Cohen, J.D. (2005). An integrative theory of coeruleu-norepinephrine function: adaptive gain and optimal performance. *Annu. Rev. Neurosci. 28*:403-450.

Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., y Lippa, A.S. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science, 21*:408-417.

Bedlack, R.S., Traynor, B.J., y Cudkowicz, M.E. (2007). Emerging disease-modifying therapies for the treatment of motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opin. Emerg. Drugs, 12*:229-252.

Ben-Ari, Y. (2002). Excitatory actions of GABA during development: The nature of the nurture. *Nat. Rev. Neurosci. 3*:728-739.

Berger-Sweeney, J. (2003). The cholinergic basal forebrain system during development and its influence on cognitive processes: important questions and potential answers. *Neurosci. Behav. Rev. 27*:401-411.

Bjorntorp, P. (1995). Neuroendocrine abnormalities in human obesity. *Metabolism, 44* (Suppl. 2):38-41.

Bobb, A.J., Castellanos, F.X., Addington, A.M., y Rapoport, J.L. (2005). Molecular genetic studies of ADHD: 1991 to 2004. *Am. J. Med. B Neuropsychiatr. Genet. 132B*:109-125.

Bohnen, N.I., Kaufer, K.I, Ivanco, L.S., Lopresti, B., Koeppe, R.A., Davis, J.G., Mathis, C.A., *et al.* (2003). Cortical cholinergic function is more severely affected in Parkinsonian dementia than in Alzheimer's disease: an in vivo positron tomography study. *Arch. Neurol. 60*:1745-1748.

Brambilla, P., Perez, J., Barale, F., Schettini, G., y Soares J.C. (2003). GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol. Psychiatry, 8*:721-737.

Brewerton, T. D. (1995). Toward a unified theory of serotonin disturbances in eating and related disorders. *Psychoneuroimmunology, 20*:561-590.

Brozoski, T.J., Brown, R.M., Rosvold, H.E., y Goldman, P.S. (1979). Cognitive defect caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science, 205*:929-932.

Burbaeva, G.S., Boksha, I.S., Turisheneva, M.S., Vorobyevaj E.A., Savushkina, O.K., y Tereshkina, E.B. (2003). Glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychophartnacol. Biol. Psychiatry, 27*:675-680.

Carbonell, T., y Rama, R. (2007). Iron, oxidative stress and early neurological deterioration in ischemic stroke. *Curr. Med. Chem. 14*:857-874.

Carlsson, A., Hansson, L.O., Waters, N., y Carlsson, M.L. (1999). A glutamatergic deficiency model of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry, 174*(Suppl. 37):2-6.

Carlsson, A., Waters, N., Holm-Waters, S., Tedroff, J., Nilsson, M., y Carlsson, M.L. (2001). Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol, 41*:237-260.

Carlsson, M., y Carlsson, A. (1990). Interactions between glutaminergic and monoaminergic systems within the basal ganglia - implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *Trends Neurosci. 13*:272-276.

Clem, R.L., Cilikel, T., y Barth, A.L. (2008). Ongoing in vivo experience triggers synaptic metaplasticity in the neocortex. *Science, 319*:101-104.

Cloninger, R.C. (1987). A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch. Gen. Psychiatry, 44*:573-588.

Cook, E.H.J., y Leventhal, B. (1996). The serotonin system in autism. *Curr. Opin. Pediatr. 8*:348-354.

Cortese, B.M., y Phan, K.L. (2005). The role of glutamate in anxiety and related disorders. *CNS Spectrums, 10*:820- 830.

Coyle, J.T., y Puttfarcken, P. (1993). Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. *Science, 262*:689-695.

Dammann, O., y O' Shea, T.M. (2008). Cytokines and perinatal brain damage. *Clin. Perinatol. 35*:643-663.

Daniel, D.G., Weinberger, D.R., Jones, D.W., Zigun, J.R., Coppola, R., Handle, S., Bigelow, L.R., *et al.* (1991). The effect of amphetamine on regional blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J. Neurosci. 11*:1907-1919.

Desai, P., Roy, M., Roy, A., Brown, S., y Smelson, D. (1997). Impaired color vision in cocaine-withdrawn patients. *Arch. Gen. Psychiatry, 54*:696-699.

Deumens, R., Koopmans, G.C., Den Bakker, C.G.J., Maquet, V., Blacher, S., Honig, W.M.M., Jerome, R., *et al.* (2004). Alignment of glial cells stimulates directional neurite growth of CNS neurons *in vitro. Neuroscience, 125*:591-604.

Di Cristo, G. (2007). Development of cortical GABAergic circuits and its implications for neurodevelopmental disorders. *Clin. Genet. 72*:l-8.

Duman, R.S. (2004). Depression: A case of neuronal life and , death? *Biol. Psychiatry. 56*:140-145.

Dunn, A.J., Swiergiel, A.H., y Palamarchouk, V. (2004). Brain circuits involved in corticotrophin-releasing factor - norepinephrine interactions during stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1018*:25-34.

Dwivedi, Y., Rizavi, H.S., Roberts, R.C., Conley, R.C., Taminga, C.A., y Pandey, F.N. (2001). Reduced activation and expression of ERK1/2 MAP kinase in the post-mortem brain of depressed suicide subjects. *J. Neurochem. 77*:916-928.

Ekonomou, A., Pagonopoulou, O., y Angleatau, F. (2000). Age-dependent changes in adenosine A 1 receptor and uptake site binding in the mouse brain: An autoradiographic study. *J. Neurosci. Res. 60*:257-265.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El Mansari, M., y Blier, P. (2006). Mechanisms of action of current and potential pharmacotherapies of obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry, 30*:362-373.

Ericsson, M,, Poston, W.S.C. II, y Foreyt, J.P. (1997). Common biological pathways in eating disorders and obesity. *Addict. Behav, 21*:733-743.

Frye, M.A., Tsai, G.E., Gouchuan, E.T., Huggins, T., Coyle, J.T., y Post, R.M. (2007). Low cerebrospinal fluid glutamate and glycine in refractory affective disorder. *Biol. Psychiatry, 61*:162-166.

Gagné, A-M., Gagne, P., y Hébert, M. (2007). Impact of light therapy on rod and cone functions in healthy subjects. *Psychiatry Res. 151*:259-263.

Gamkrelidze, G., Yun, S.H., y Trommer, B.L. (2005). Amyloid-b as a biologically active peptide in CNS. In: P.K.Stanton, C.Bramham, and H.E.Scharfman (eds.) *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling.* New York: Springer, pp. 529-538.

Gao, Z.G., y Jacobson, K.A. (2007). Emerging adenosine receptor agonists. *Expert Opin. Emerg. Drugs. 12*:479-492.

Garcia-Alloza, M., Gil-Bea, F.J., Diez-Ariza, M., Chen, C.P.L.-H., Francis, P.T., Lasheras, B., y Ramirez, M.J. (2005). Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 43*:442-449.

Garg, R., Ramachandran, R., y Sharma, P. (2008). Anaesthetic implications of hyperekplexia - "startle disease." *Anaesth. Intensive Care, 36*:254-256.

Gehrmann, J., Banati, R.B., y Kreutzberg, G.W. (1993). Microglia in the immune surveillance of the brain: human microglia constitutively express HLA-DR molecules. *J. Neuroimmunol, 48*:89-198.

Goldman-Rakic, P.S., y Selemon, L.D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull, 23*:437-458.

Gonsette, R.E. (2008). Oxidative stress and excitotoxicity: a therapeutic issue in multiple sclerosis? *Mult. Scler. 14*:22-34.

Goodman, A. (2008). Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol, 75*:266-322.

Gornick, M.C., Addington, A., Shaw, P., Bobb, A.J., Sharp, W., Greenstein, D., Arepalli, S., *et al.* (2007). Association of the dopamine receptor D4 (DRD4) gene 7-repeat allele with children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): An update. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet, 144B*:379-382.

Grachev, I.D., y Apkarian, A.V. (2000). Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy human: an in-vivo 1H-MRS study on the effects of sex, age, and brain region. *Hum. Brain Mapp. 11*:261-272.

Guardia, J., Catagau, A.M., Batile, F., Martin, J.C., Segura, L., Gonzalvo, B., Prat, G., *et al.* (2000). Striatal dopaminergic D(2) receptor density measured by [(123)I]iodobenzamide SPECT in the prediction of treatment outcome of alcohol-dependent patients. *Am. J. Psychiatry, 157*:127-129.

Guidotti, A., Auta, J., Davis, J.M., Dong, E., Grayson, D.R., Veldic, M., Zhang, X., *et al* (2005). GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Pysychopharmacology, 180*:191-205.

Gurevich, E.V., y Joyce, J.N. (1997). Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: A postmortem study. *Biol. Psychiatry, 42*:529-545.

Haass, C., y Selkoe, D.J. (2007). Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid b-peptide. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol, 8*:101-312.

Hanson, S.M., y Czajkowski, C. (2008). Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABAA receptor. *J. Neurosci. 28*:3490-3499.

Hardy, J., y Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science, 297*:353-356.

Heinz, A., Higley, J.D., Gorey, J.G., Saunders, R.C., Jones, D.W., Hommer, D., Zajicek, K., Suomi, S.J., *et al.* (1998). In vivo association between alcohol intoxication, aggression, and serotonin transporter availability in nonhuman primates. *Am. J. Psychiatry, 155*:1023-1028.

Hensch,TK, y Stryker, M.P. (2004). Columnar architecture sculpted by GABA circuits in developing cat visual cortex. *Science, 303*:1678-1681.

Heresco-Levy, U., y Javitt, D.C. (2004). Comparative effects of glycine and D-cycloserine on persistent negative symptoms in schizophrenia: a retrospective analysis. *Schizophr. Res. 66*:89-96.

Hoek, R.M., Ruuls, S.R., Murphy, C.A., Wright, G.J., Goddard, R., Zurawski, S.M., Blom, B., *et al.* (2000). Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science. 290*:1768-1771.

Hoekstra, R., Fekkes, D., Loonen, A.J.M., Pepplinkhuizen, L., Tuineier, S., y Verhoeven, W.M.A. (2006). Bipolar mania and plasma amino acids: increased levels of glycine. *Eur. Neuropsychopharmacol, 16*:71-77.

Jacobson, K.A., y Gao, Z.G. (2006). Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 5:247-264.

Jeng, J-M., y Sensi, S.L. (2005). In: P.K.Stanton, Bramham, and H.E.Scharfman (eds.), *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling.* New York, Springer, pp.,139-157.

Kalivas, P.W., Pierce, R.C., Cornish, J., y Sorg, B.A. (1998). A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *J. Psychopharmaco, 12*:49-53.

Kamenetz, R., Tomita, T., Hsieh, H., Seabrook, G., Borchelt, D., Iwatsubo, T., Sisodia, S., *et al.* (2003). APP processing and synaptic function. *Neuron, 37*:925-937.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Karolewicz, B., Szebeni, K., Stockmeier, C.A., Konick, L., Overholser, J.C., Jurjus, G., Roth, B.L., *et al.* (2004). Low nNOS protein in the locus ceruleus in major depression. *J. Neurochem*, *91*:1057-1066.

Kaul, M., Garden, G.A., y Lipton, S.A. (2001). Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature, 410*:988-994.

Kim, W.G., Mohney, R.P., Wilson, B., Jeohn, G.H., Liu, B., y Hong, J.S. (2000). Regional difference in susceptibility to lipopolysacchride-induced neurotoxicity in the rat brain: role of microglia. *J. Neurosci. 20*:6309-6316.

Kim, Y.S., y Joh, T.H. (2006). Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Exp. Mol. Med. 38*:333-347.

Kim, Y.S., Kim, S.S., Cho, J.J., Choi, D.H., Hwang, O., Shin, H., Chun, H.S., *et al.* (2005). Matrix metalloproteinase-3: a novel signaling proteinase from apoptotic neuronal cells that activates microglia. *J. Neurosci. 25*:3701-3711.

Kondziella, D., Brenner, E., Eyjolfsson, E.M., y Sonnewald, U. (2007). How do glial-neuronal interactions fit into current neurotransmitter hypotheses of schizophrenia? *Neurochem. Int. 50*:291-301.

Kronfol, Z., y Remick, D.G. (2000). Cytokines and the brain: Implications for clinical psychiatry. *Am. J. Psychiatry, 157*:683-694.

Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., *et al.* (2002). Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood stabilizing treatments. *Mol. Psychiatry, 7*:S71-S80.

Krystal, J.H., Staley, J., Mason, G., Petrakis, I.L., Kaufman, J., Harris, R.A., Gelernter, J., *et al.* (2006). g-Aminobutyric acid type A receptors and alcoholism. *Arch. Gen. Psychiatry, 63*:957-968.

Kugaya, A., y Sanacora, G. (2005). Beyond monoamines: glutamatergic function in mood disorders. *CNS Spectrums, 10*:808-819.

Lancelot, E., y Beal, M.F. (1998). Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog. Brain Res. 116*:331-347.

Lane, J.H., Sasseville, V.G., Smith, M.O., Vogel, P., Pauley, D.R., Heyes, M.P., y Lackner, A.A. (1996). Neuroinvasion by simian immuno deficiency virus coincides with increased numbers of perivascular macrophages/microglia and intrathecal immune activation. *J. Neurovirol. 2*:423-432.

Lange, K.W., Robbins, T.W., Marsden, C.D., James, M., Owen, A.M., y Paul, G.M. (1992). L-dopa withdrawal in Parkinson's disease selectively impairs cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction. *Psychopharmacology, 107*:395-404.

Lee, K-W., Kim, Y., Kim, A.M., Helinin, K., Nairn, A.C., y Greengard, P. (2006). Cocaine-induced dendritic spine formation in D1 and D2 dopamine receptor-containing; medium spiny neurons in nucleus accumbens. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 103*:3399-3404.

Lee, M.G., Hassani, O.K., Alonso, A., y Jones, B.E. (2005). Cholinergic basal forebrain neuron burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J. Neurosci. 25*:4365-4369.

Leri, F., Flores, J., Rodaros, D., y Stewart, J. (2002). Blockade of stress-induced but not cocaine-induced reinstatement by infusion of noradrenergic antagonists into the bed nucleus of the stria terminalis or the central, nucleus of the amygdala. *J. Neurosci. 22*:5713-5718.

Levitt, P., Harvey, J.A., Friedman, E., Simansky, K., y Murphy, E.H. (1997). New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci, 20*:269-274.

Liu, B., Gao, H.M., Wang, J.Y., Jeohn, G.H., Cooper, C.L., y Hong, J.S. (2002). Role of nitric oxide in inflammation-mediated neurodegeneration. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 962*:318-331.

Lucas-Meunier, E., Fossier, P., Baux, G., y Amar, M. (2003). Cholinergic modulation of the cortical neuronal network. *PlugersArch. 446*:17-29.

Majewska, M.D. (1996). Cocaine addiction as a neurological disorder: Implications for treatment. In: M.D.Majewska (ed.) *Neurotoxicity and Neuropathology Associated with Cocaine Abuse; NIDA Research Monograph 163*. Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.

Manschreck, T.C., Laughery, J.A., Weisstein, C.C., Allen, D., Humblestone, B., Neville, M,, Podlewski, H., *et al.* (1988). Characteristics of freebase cocaine psychosis. *Yale J. Biol. Med. 61*:115-122.

Maron, E., y Shirt, J. (2006). Serotonin function in panic disorder: important, but why? *Neuropsychopharmacology, 31*:1-11.

Marrone, D.F. (2007). Ultrastructural plasticity associated with hippocampal-dependent learning: a meta-analysis. *Neurobiol. Learn. Mem. 87*:361-371.

Marrone, D.F., LeBoutillier, J.C., y Petit, T.L. (2005). In: P.K.Stanton, C.Bramham, and H.E.Scharfman (eds.). *Synaptic Plasticity and Transsynaptic Signaling.* New York: Springer, pp. 495-517.

McKinney, M. (2005). Brain cholinergic vulnerability: relevance to behavior and disease. *Biochem. Pharmacol, 70*:1115- 1124.

Meltzer, C.C., Smith, G., DeKosky, S.T., Pollock, B.G., Mathis, C.A., Moore, R.Y., Kupfer, D.J., *et al.* (1998). Serotonin in aging, late-life depression, and Alzheimer's disease: The emerging role of functional imaging. *Neuropsychopharmacology, 18*:407-430.

Menza, M.A., Golve, L.I., Cody, R.A., y Forman, N.E. (1993). Dopamine-related personality traits in Parkinson's disease. *Neurology, 43*:505-508.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Moore, R.Y., y Bloom, F.E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Ann. Rev. J. Neurosci*, *2*:113-168.

Nagatsu, T., y Sawada, M. (2005). Inflammatory process in Parkinson's disease: role for cytokines. *Curr. Pharm. Des. 11*:999-1016.

Nestler, E.J. (1997). An emerging pathophysiology. *Nature, 385*:578-589.

New, A.S., y Siever, L.J. (2003). Biochemical endophenotypes in personality disorders. *Methods Mol. Med. 77*:199-213.

Niizato, K., Iritani, S., Ikeda, K., y Arai, H. (2001). Astroglial function of schizophrenic brain: a study using lobotomized brain. *Clin. Neurosci. Neuropathol. 12*:1457-1460.

Nudmamud-Thanoi, S., y Reynolds, G.P. (2004). The NR1 subunit of the glutamate/NMDA receptor in the superior temporal cortex in schizophrenia and affective disorders. *Neurosci. Lett. 372*:173-177.

Nutt, D. (2006). GABAAreceptors: subtypes, regional distribution, and function. *J. Clin. Sleep Med. 2*:S7-S11.

O' Neill, M.J., y Witkin, J.M. (2007). AMPA receptor potentiators: application for depression and Parkinson's disease. *Curr. Drug Targets, 8*:603-620.

Olanow, C.W. (2007). The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease - 2007. *Mov. Disord. 22*(Suppl. 17):S335-342.

Olney, J.W., y Farber, N.B. (1995). Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry 52*:998-1007.

Parsey, R.V., Oquendo, M.A., Zea-Ponce, Y., Rodenhiser, J., Kegeles, L.S., Pratap, M., Cooper, T.B., *et al.* (2001). Dopamine D(2) receptor availability and amphetamine-induced dopamine release in unipolar depression. *Biol. Psychiatry, 50*:313-322.

Partonen, T. (1996). Dopamine and circadian rhythms in seasonal affective disorder. *Med. Hypotheses, 47*:191-192.

Perlov, E., Philipsen, A., Hesslinger, B., Buechert, M., Ahrendts, J., Feige, B., Bubl, E., *et al.* (2007). Reduced cingulate glutamate/glutamine-to-creatine ratios in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder - a magnet resonance spectroscopy study. *J. Psychiatr. Res. 41*:934-941.

Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Corteses, B.M., Seraji- Bozorgzad, N., Tancer, M.E., y Moore, G.J. (2005). Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport, 16*:183-186.

Plant, L.D., Boyle, J.P., Smith, I.F., Peers, C., y Pearson, H.A. (2003). The production of amyloid beta peptide is a critical requirement for the viability of central neurons. *J. Neurosci, 23*:5531-5535.

Pliszka, S.R. (2005). The neuropsychopharmacology of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry, 57*:1385-1390.

Quiroz, J.A., Singh, J., Gould, T.D., Denicoff, K.D., Zarate, C.1A., y Manji, H.K., (2004). Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: clues from the molecular pathophysiology. *Mol. Psychiatry, 9*:756-776.

Raedler, T.J., Bymaster, F.P., Tandon, R., Copolov, D., y Dean, B. (2007). Towards a muscarinic hypothesis of schizophrenia. *Mol. Psychiatry, 12*:232-246.

Raine, C.S. (1994). Multiple sclerosis: immune system molecule expression in the central nervous system. *J. Neuropathol. Exp. Neurol. 53*:328-337.

Redgrave, P., y Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat. Rev. Neurosci. 7*:967-975.

Rolls, E.T., Loh, M., Deco, G., y Winterer, G. (2008). Computational models of schizophrenia and dopamine modulation in the prefrontal cortex. *Nat. Rev. Neurosci. 9*:696-709.

Rossner, S., Schultz, I., Zeitschel, U., Schliebs, R., Bigl, V., and Denmuth, H.V. (2005). Brain propyl endopeptidase expression in aging, APP transgenic mice and Alzheimer's disease. *Neurochem. Res. 30*:695-702.

Salmond, C.H., Chatfield, D.A., Menon, D.K., Pickard, J.D., y Sahakian, B.J. (2005). Cognitive sequelae of head injury: involvement of basal forebrain and associated structures. *Brain, 128*:189-200.

Sanacora, G., Zarate, C.A., Krystal, J.H., y Manji, H.K. (2008). Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders. *Nat. Rev. Drug Discov.7*:426-437.

Sarika Arora, A. (2006). Role of neuropeptides in appetite regulation and obesity - A review. *Neuropeptides, 40*:375-401.

Sato, A., Sato, Y., y Uchida, S. (2004). Activation of the intracerebral cholinergic nerve fibers originating in the basal forebrain increases regional cerebral blood flow in the rat's cortex and hippocampus. *Neurosci, 361*:90-93.

Schildkraut, J.J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. Am. *J. Psychiatry, 122*:509-522.

Schliebs, R., y Arendt, T. (2006). The significance of the cholinergic system in the brain during aging and in Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. 113*:1625-1644.

Schmidt, M. (2008). GABA(C) receptors in retina and brain. *Results Probl. Cell Differ. 44*:49-67.

Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., *et al.* (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science, 316*:445-449.

Segal, M., y Bloom, EE. (1976). The action of norepinephrine in the rat hippocampus. IV. The effects of locus coeruleus stimulation on evoked hippocampal unit activity. *Brain Res. 107*:513-525.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sekier, I., Sensi, S.L., Hershfinkel, M., y Silverman, W.F. (2007). Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol. Med. 13*:337-343.

Selkoe, D.J. (2002). Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science, 298*:789-791.

Shigeri, Y., Seal, R.P., y Shimamoto, K. (2004). Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Res. Rev. 45*:250-265.

Shim, S.S., Hammonds, M.D., y Kee, B.S., (2008). Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focused on the glycine site. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci, 258*:16-27.

Snyder, S.H., Bannerjee, S., Yamamura, H., y Greenberg, D. (1974). Drugs, neurotransmitters and schizophrenia: Phenothiazines, amphetamine and enzymes synthesizing psychotomimetic drugs and schizophrenia research. *Science, 243*:398-400.

Stahl, S.M. (2007a). Beyond the dopamine hypothesis to the NMDA glutamate hypofunction hypothesis of schizophrenia. *CNS Spectrums, 12*:265-268.

Stahl, S.M. (2007b). The genetics of schizophrenia converge upon the NMDA glutamate receptor. *CNS Spectrums, 12*:583-588.

Steiger, H., Koerner, N., Engelberg, M.J., Israel, M., Ng Ying Kin, N.M., y Young, S.N. (2001). Self-destructiveness and serotonin function in bulimia nervosa. *Psychiatry Res. 103*:15-26.

Stephan, K.E., Baldeweg, T., y Friston, K.J. (2006). Synaptic plasticity and disconnection in schizophrenia. *Biol. Psychiatry, 59*:929-939.

Stone, J.M., Morrison, P.D., y Pilowsky, L.S. (2007). Glutamate and dopamine dysregylation in schizophrenia - a synthesis and selective review. *J. Psychopharmacol, 21*:440-452.

Straub, R.E., y Weinberger, D.R. (2006). Schizophrenia genes: famine to feast. *Biol. Psychiatry, 60*:81-83.

Streeter, C.E., Jensen, J.E., Perlmutter, R.M., Cabral, H.J., Tian, H., Terhune, D.B., Ciraulo, D.A., *et al.* (2007). Yoga asana sessions increase brain GABA levels: a pilot study. *J. Altern. Complement. Med. 13*:419-426.

Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol. 12*:21-36.

Tandon, R. (1999). Cholinergic aspects of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry, 174*(Suppl. 37):7-11.

Terry, R.D., y Buccafusco, J.J. (2003). The cholinergic hypothesis of age and Alzheimer's disease-related cognitive deficits: recent challenges and their implications for novel drug development. *J. Pharmacol. Exp. Ther. 306*:821-827.

Toledano, A., y Alvarez, M.I. (2004). Lesions and dysfunctions of the nucleus basalis as Alzheimer's disease models: general and critical overview and analysis of the long-term changes in several excitotoxic models. *Curr. Alzheimer Res. 1*:189-214.

Tsai, G., Passani, L.A., Slusher, B.S., Carter, R., Baer, L., Kleinman, J.E., y Coyle, J.T. (1995). Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch. Gen. Psychiatry, 52*:829-836.

Ullian, E.M., Sapperstein, S.K., Christopherson, K.S., y Barres, B.A. (2001). Control of synapse number by glia. *Science, 291*:657-661.

Unis, A.S., Cook, E.H., Vincent, J.G., Gjerde, D.K., Perry, B.D., Mason, C., y Mitchell, J. (1997). Platelet serotonin measures in adolescents with conduct disorder. *Biol. Psychiatry, 42*:553-559.

Volkow, N.D., y Wise, R.A. (2005). How can drug addiction help us understand obesity? *Nat. Neurosci, 8*:555-560.

Weyers, P., Krebs, H., y Janke, W. (1999). Harm avoidance and serotonin. *Biol. Psychol. 51*:77-81.

Whitton, P.S. (2007). Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br. J. Pharmacol. 150*:963-976.

Wolf, M.E., Sun, X., Mangiavacchi, S., y Chao, S.Z. (2004). Psychomotor stimulants and neuronal plasticity. *Neuropharmacology, 47*:61-79.

Yamagata, M., Sanes, J.R., y Weiner, J.A. (2003). Synaptic adhesion molecules. *Curr. Opin. Cell Biol. 15*:621-632.

Yan, Q.S., Zheng, S.Z., y Yan, S.E. (2004). Involvement of 5-HT1B receptors within the ventral tegmental area in regulation of mesolimbic dopaminergic neuronal activity via GABA mechanisms: a study with dual-probe microdialysis. *Brain Res. 1021*:82-91.

Yanai, K., y Tashiro, M. (2007). The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol. Ther. 113*:1-15.

Yang, Y., Ge, W., Chen, Y., Zhang, Z., Shen, W., Wu, C., Poo, M., y Duan, S. (2003). Contribution of astrocytes to hippocampal long-term potentiation through release of D-serine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100*:15194-15199.

Yoder, K.K., Kareken, D.A., Seyoum, R.A., O' Connor, S.J., Wang, C., Zheng, Q-H., Mock, B., *et al.* (2005). Dopamine D2 receptor availability is associated with subjective responses to alcohol. *Alcohol Clin. Exp. Res. 29*:965-970.

Zafra, F., Hengerer, B., Leibrock, J., Thoenen, H., y Lindholm, D. (1990). Activity dependent regulation of BDNF and NGF mR NSs in the rat hippocampus is mediated by non-NMDA glutamate receptors. *EMBO J. 9*:3545-3550.

Zakzanis, K.K., y Hansen, K.T. (1998). Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr. Res. 32*:201-206.

Zucker, R.S. (1999). Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol. 9*:305-313.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

4 Lóbulos occipital y parietal

Lóbulo occipital

Anatomía funcional

El lóbulo occipital está demarcado claramente desde el lóbulo parietal en la superficie medial por el surco parietooccipital y la extremidad anterior de la fisura calcárea (figura 4-1). La pequeña sección del surco parietooccipital en la superficie dorsolateral se utiliza como base para una línea imaginaria que se extiende ventralmente hasta la muesca preoccipital (figura 5-1). Esta línea imaginaria es el borde entre los lóbulos occipital y parietal y el lóbulo temporal en la superficie cortical lateral. El borde entre el lóbulo occipital y el lóbulo temporal en la superficie ventral está menos diferenciado (figura 5-4). Algunos autores incluyen todo el giro lingual (occipitotemporal medial) y el giro fusiforme (occipitotemporal lateral) con el lóbulo temporal; otros asignan las partes posteriores de estos giros al lóbulo occipital.

Toda la corteza del lóbulo occipital está dedicada a la visión y consta de las áreas de Brodmann (AB) 17, 18 y 19 (figuras 2-2, 2-3, 4-1 y 4-2). El AB 17 es la corteza visual primaria (corteza estriada) y ocupa una gran parte del aspecto medial del lóbulo occipital. Buena parte de la corteza visual primaria se encuentra dentro de la fisura calcárea, la cual se extiende aproximadamente 2.5 cm dentro del lóbulo occipital. Luego, una parte de AB 17 se curva alrededor de la superficie posterolateral del lóbulo occipital. Las AB 18 y 19 se reconocen como áreas visuales secundaria y terciaria, respectivamente, y presentan el área de asociación visual del lóbulo occipital.

Existen muchas conexiones directas e indirectas entre el lóbulo occipital y otras regiones corticales. El fascículo occipitofrontal superior (subcallosal) enlaza las cortezas occipital, parietal y temporal con las regiones insular y frontal. El fascículo occipitofrontal superior se une por medio del fascículo arqueado en su flujo anterior en la unión de los lóbulos parietal

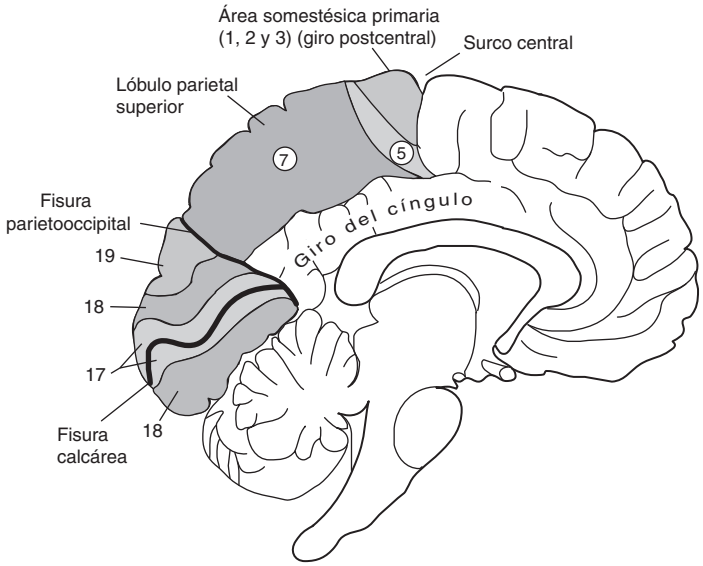


Figura 4-1. La corteza visual primaria (AB 17) se encuentra en buena medida dentro de la fisura calcárea. Una parte mayor del lóbulo parietal superior (AB 5 y 7) se asienta a lo largo de la línea media (comparar con la figura 4-2).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

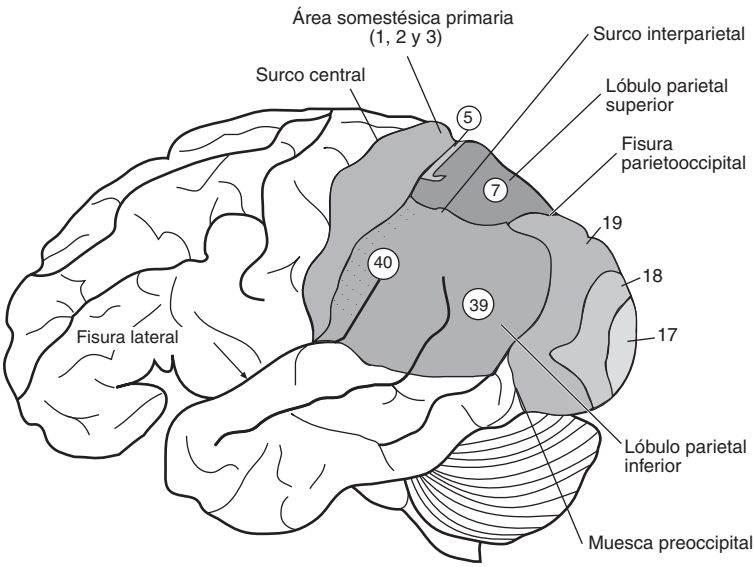


Figura 4-2. La corteza visual secundaria (AB 18) y terciaria (AB 19) se aprecian mejor desde la vista lateral. La corteza somestética primaria coincide con AB 1, 2 y 3. El lóbulo parietal superior coincide con AB 5 y 7 y el lóbulo parietal inferior coincide con AB 39 (giro angular) y 40 (giro supramarginal). Los puntos indican la localización aproximada de las neuronas especulares del lóbulo parietal.

y temporal. El fascículo arqueado es importante en el habla. El fascículo occipitofrontal anterior interconecta la corteza occipital con las partes lateral y ventrolateral de los lóbulos frontales. Se han descrito dos fascículos occipitales transversos; en conjunto, interconectan la corteza visual primaria en el aspecto medial con la corteza occipital lateral y la corteza occipitotemporal inferior.

Corteza visual primaria (AB 17; V1; corteza estriada)

Las fibras que se originan de los cuerpos celulares nerviosos localizados en el cuerpo geniculado lateral (tálamo) se proyectan a V1, en donde terminan en forma ordenada para producir un mapa retiniano. Las áreas maculares de la retina se representan cerca del lóbulo occipital y ocupan un extensión relativamente grande de la corteza visual. La visión periférica se representa en forma más anterior.

Los pequeños puntos de luz son muy efectivos para excitar a las células de la retina y el cuerpo geniculado lateral. En contraste, las células de la corteza visual primaria responden sólo a las imágenes visuales que poseen propiedades lineales (líneas y bordes). Las neuronas de la corteza visual primaria interpretan los contornos y los límites de un objetivo visual en términos de segmentos lineales.

Una lesión en V1 producirá un área de ceguera (escotoma) en el campo visual contralateral. La pérdida de un área tan grande como un cuadrante entero de la visión puede pasar desapercibida para el paciente. Una lesión en toda la corteza visual primaria a ambos lados genera una ceguera cortical.

Viñeta clínica

Una mujer de 84 años de edad fue sometida a una craneotomía a los 77 años, a fin de extirparle un meningioma occipital derecho (Nagaratnam *et al*., 1996). En ese entonces, presentaba antecedentes de tres años de alucinaciones, el sonido de campanas y la repetición monótona del mismo villancico navideño. La frecuencia e intensidad de las alucinaciones habían aumentado en los últimos meses. Informaba que había personas paradas a su izquierda y, para fastidio suyo, algunas de éstas le acariciaban el rostro. Se le había observado apartando objetos imaginarios. La exploración con una tomografía computarizada reveló una masa de 5 cm de diámetro superior al tentorio en la región occipital derecha. Se le trataba con esteroides por una afección cardiaca no relacionada. Las alucinaciones musicales continuaron hasta su muerte, por un fallo ventricular izquierdo.

Corteza visual secundaria y terciaria (AB 18 y AB 19)

A las AB 18 y 19 se les conoce a menudo como corteza visual estriada. Estudios recientes demuestran que las áreas de las cortezas tanto temporal como parietal también participan en el procesamiento visual. AB 18 (V2; corteza preestriada) recibe la entrada de información binocular y permite la apreciación de tres dimensiones (estereopsis). La distancia del objetivo se codifica por medio de algunas neuronas. Neuronas de AB 19 integran las señales visuales con señales auditivas y táctiles.

El área V3 se localiza en forma dorsal y anterior a V2 en las superficies tanto medial como lateral del lóbulo occipital. El área V4 está representada por la

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

corteza de los giros lingual y fusiforme, localizados en la superficie inferior del cerebro, y es importante en la percepción cromática. También responde a los objetivos visuales en movimiento independientemente de la dirección de éste. El área TM del mono es comparable al área V5 del humano y, como V2, es importante en la estereopsis. El área V5/TM del humano se ubica en forma posterior a la unión de la extremidad ascendente del surco temporal inferior con el surco occipital lateral. Se extiende sobre una pequeña parte de AB 37 posterior, lo mismo que sobre una pequeña parte de AB 19 anterior. El área TM contiene neuronas que responden en forma selectiva a la dirección de los objetos visuales en movimiento y determina la velocidad del objetivo en el espacio. Al parecer hay dos regiones de TM: una responde a los objetivos visuales en un marco de referencia retinotópico, y la segunda al parecer se vale de un marco de referencia espaciotópico (D´Avossa *et al.*, 2006). El área V5/TM en el humano (conocida en ocasiones como complejo TM+) puede corresponder a las áreas TM y TSM en el mono (Becker *et al.*, 2009); es importante en la planeación de movimientos oculares de búsqueda suaves (Ono y Mustari, 2006; Nuding *et al.*, 2008).

Viñeta clínica

Una mujer diestra de 47 años de edad (DF) tenía una forma de agnosia grave como resultado de envenenamiento por monóxido de carbono y era incapaz de discernir incluso las formas geométricas más simples. No podía reconocer los objetos, pero se valía de información sobre la localización, el tamaño, la forma y la orientación para alcanzar y agarrarlos. No podía copiar, pero era capaz de dibujar objetos de memoria. Estaba en mejores posibilidades de reconocerlos sobre la base de información superficial, que en un bosquejo. Podía identificar de manera correcta los objetos con superficies coloreadas o en una escala de grises, pero se desempeñaba deficientemente con los dibujos lineales. Su corteza visual primaria al parecer estaba en gran medida intacta. La ruta de la corriente ventral ("qué") lucía defectuosa (figura 4-3). La ruta de la corriente dorsal ("dónde") demostró estar intacta.

Rutas visuales paralelas

Hay dos rutas paralelas que parten de la retina y procesan simultáneamente las imágenes visuales: la ruta magnocelular (magna), que surge de células ganglionares retinianas grandes en forma de parasol, concentradas cerca de la periferia de la retina y que terminan en las células de la capa magnocelular del cuerpo geniculado lateral; esta ruta transmite señales relacionadas con el movimiento y la ubicación del objeto. La otra ruta, la parvocelular surge de pequeñas células ganglionares diminutas que sirven principalmente a los conos asociados con la mácula de la retina y terminan en las células de la capa parvocelular del cuerpo geniculado lateral. Esta ruta transmite señales relacionadas con el color y la forma. Ambas rutas continúan paralelas separadas hasta V1 en la corteza occipital. En el cuerpo geniculado lateral surge una tercera ruta de pequeñas células, que forman la capa koniocelular, ésta recibe la información cromática de la retina lo mismo que la entrada del colículo superior (Hendry y Reid, 2000). En V1 hay una mezcla considerable de las tres rutas.

Las corrientes corticales visuales surgen de V1. Al parecer divergen dentro de V3 con la corriente dorsal representada en V3 dorsal y la corriente ventral en V3 ventral. La corriente ventral visual representa la visión de la fóvea. Abandona V1 y pasa por V2 y V3 ventral hasta V4. A la corriente ventral se le llama en ocasiones la "ruta del qué" y se asocia con el reconocimiento de objetos (Himmelbach y Karnath, 2005; Karnath y Perenin, 2005). Las señales pasan al área del cuerpo extraestriado localizada bilateralmente en la corteza occipitotemporal lateral (Downing *et al.*, 2001). El área del cuerpo extraestriado es sensible a cuerpos humanos y no humanos estáticos y dinámicos, y a partes corporales exclusivas del rostro. La activación del área del cuerpo extraestriado (más del lado derecho) se incrementa con las imágenes de cuerpos o partes corporales presentadas desde una perspectiva externa (alocéntrica) (es decir, otra persona) en contraposición a uno mismo (Saxe *et al.*, 2005). Se considera que el área del cuerpo estriado es importante en el razonamiento sobre las acciones de los demás, ya que la activación es un primer paso para reconocer la presencia del cuerpo o una parte corporal ajena (Saxe, 2006). También se activa durante los movimientos de manos y pies dirigidos a la meta del observador y su función posiblemente sea distinguir entre la consecuencia del comportamiento propio y el del otro (Astafiev *et al.*, 2005; David *et al.*, 2007). Recibe además la entrada del surco temporal superior posterior derecho, en donde los movimientos corporales se evalúan en términos de sus metas (Pelphrey *et al.*, 2004). Una lesión en el área del cuerpo estriado del lóbulo occipital genera una agnosia de formas y acciones corporales (Moro *et al.*, 2008).

Hay una región de la corteza estriada en el giro occipital inferior que es sensible a los rostros (región occipital que responde a los rostros). Al parecer es un área de exploración inicial para el reconocimiento de caras pues sus señales se proyectan al giro fusiforme en la superficie ventral del cerebro –el área fusiforme del rostro. La región occipital de la cara es bilateral y sensible a las diferencias físicas entre caras o rostros y entre éstas y los objetos, pero no extrae la identidad de las mismas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

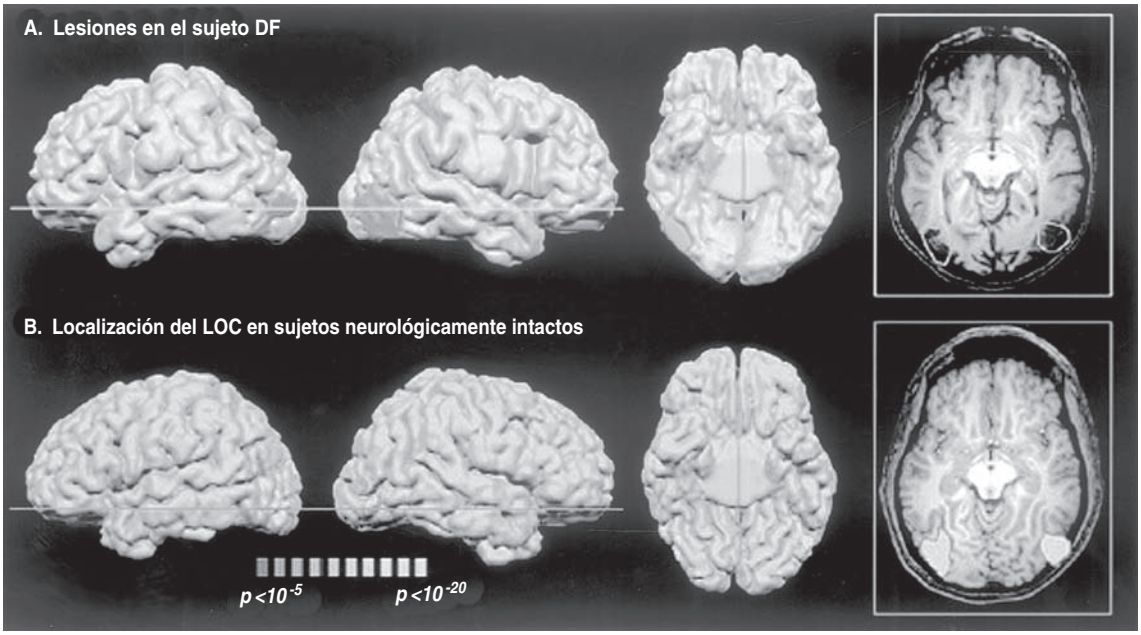


Figura 4-3. Se comparan las lesiones en la corriente visual ventral de una paciente con agnosia visual (sujeto DF) con la región esperada (complejo occipital lateral) para el reconocimiento de objetos. A) Lesiones en el sujeto DF. Sus lesiones se exploraron en cortes que indicaban un daño a los tejidos y aparecieron en azul pálido (ver lámina de color) en la superficie pial. Se muestran las vistas laterales de los hemisferios izquierdo y derecho, lo mismo que una vista ventral de la parte inferior del cerebro. B) La ubicación esperada del complejo occipital lateral sobre la base de una imagen por resonancia magnética funcional pertenece a siete pacientes neurológicamente intactos. La activación del corte se muestra en color anaranjado en el panel A en la lámina de color para fines de comparación con las lesiones en el cerebro de la paciente DF. (Reproducida con autorización de *Oxford University Press,* James *et al.,* 2003.) Ver lámina de color al final del capítulo 12.

La corriente visual dorsal tiene que ver con la localización y el movimiento y representa la visión periférica. Las señales de la corriente dorsal de V1 pasan por V2, V3 dorsal, hasta V5/TM. La corriente dorsal termina en la corteza parietal dorsal. El área V5/TM es retinotópica, y es particularmente sensible a la dirección del movimiento de los objetivos visuales. A la corriente dorsal se le llama en ocasiones la "ruta del dónde" y es responsable del registro de la localización, el movimiento y las relaciones espaciales (figuras 4-5 y 6-10).

En los humanos no está completamente clara el área cortical que representa el área temporal superior medial (TSM) del mono. Se considera que el área TSM en el humano comprende una parte de la corteza occipitotemporal anterior a V5/TM; comprende una parte del lóbulo parietal inferior (LPI), lo mismo que los giros temporal superior posterior y medio. La TSM se divide además en la región dorsal (TSMd) y ventral (TSMv). La primera participa más en el análisis de la dirección y la velocidad del objetivo visual, así como en la generación de movimientos oculares de búsqueda. Las neuronas en el área TSMd se activan en respuesta al movimiento radial, la rotación y la translación relacionadas con el flujo óptico (Orban, 2008), que se define como el movimiento visual per-

Viñeta clínica

Una mujer diestra de 58 años de edad (DF) tenía un historial de entre 3 y 4 años de dificultades progresivas para "ver" los objetos. Su agudeza y campos visuales estaban intactos, pero no podía dibujar figuras geométricas simples como un triángulo y un cuadrado. Lo que resultaba aún más angustiante para ella era la presencia de una agnosia visual o incapacidad para reconocer los objetos por medio de la vista, pese a que su visión básica se hallaba intacta. No podía reconocer objetos comunes como un corcho, un dedal o una pipa, sobre todo si éstos aparecían en vistas, ángulos o iluminación inusuales. Sin embargo, cuando tocaba los objetos, era capaz de identificarlos y nombrarlos de inmediato. Su desempeño en fotografías y dibujos de objetos estaba afectado en forma similar. La paciente tenía una agnosia visual progresiva por una enfermedad que afectaba su corteza occipital ventromedial (figura 4-4). Sus antecedentes de un lento deterioro progresivo y una exploración mediante una tomografía por emisión de positrones correspondían al síndrome de atrofia cortical posterior. En las autopsias, su síndrome había sido una variante de la enfermedad de Alzheimer, con un cambio en la patología característica en las áreas visuales del cerebro.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

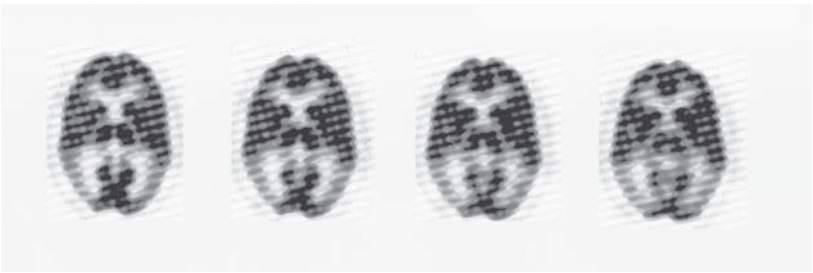


Figura 4-4. La imagen de una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa de una paciente reveló un hipometabolismo bilateral en la cortezas visuales secundaria y terciaria (áreas posterior, lateral), sin tomar en cuenta la corteza visual primaria (área oscura mesial posterior). (Reproducida con autorización de Méndez, 2001.)

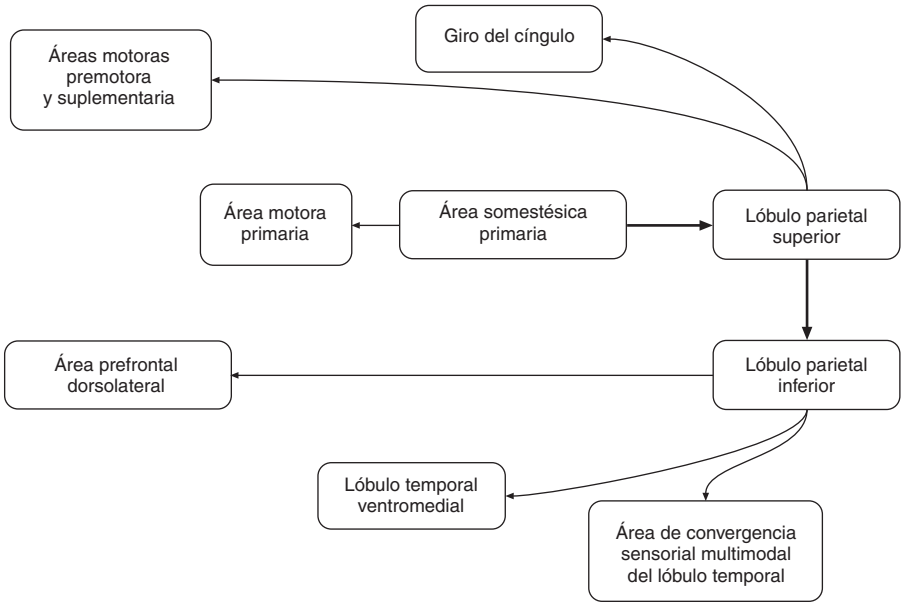


Figura 4-5. Resumen esquemático de las proyecciones del lóbulo parietal. El lóbulo parietal superior se proyecta a las áreas premotora y motora suplementaria del lóbulo frontal. El lóbulo inferior se proyecta a la región multimodal del lóbulo temporal así como al lóbulo temporal ventromedial. Las proyecciones del lóbulo inferior comprenden las del área prefrontal dorsolateral.

cibido de los objetos estacionarios conforme el observador se desplaza en relación con ellos. La entrada al área TSMd incluye a V5/TM lo mismo que señales que reflejan órdenes de búsqueda suaves (Ono y Mustari, 2006). El área TSM funciona junto con el área intraparietal ventral a fin de combinar las señales de la entrada visual, vestibular, auditiva y táctil para determinar y orientar el movimiento por el entorno (Britten, 2008).

Consideraciones conductuales

Esquizofrenia

Se ha descubierto que V1 junto con BA 9 en el lóbulo frontal tienen un menor grosor en los cerebros de pacientes con esquizofrenia. Esta disminución en V1 no era estadísticamente significativa, pero sí consistente y estaba acompañada por un aumento de 10% en la densidad neural. Se especulaba que la disminución de ésta en la corteza visual tenía relación con un deficiente rastreo ocular (Selemon *et al.*, 1995). Un grupo de pacientes con esquizofrenia (al margen de la condición de su medicación) manifestaba defectos visuales cuando se les evaluó en términos de sensibilidad y discriminación al contraste (O´Donnell *et al.*, 2006). Se descubrió que los pacientes con esquizofrenia que mostraban una reducción en la materia gris en el lóbulo occipital tenían un mal resultado en comparación con pacientes con una menor materia gris en regiones más anteriores (Mitelman y Buchsbaum, 2007).

Alucinaciones

Cuatro categorías generales de alucinaciones son: las elementales, las complejas, las ilusiones y las distorsiones. Las alucinaciones elementales comprenden puntos estáticos o en movimiento, segmentos lineales o formas geométricas simples. Las complejas incluyen objetos, rostros y escenas. Las ilusiones y las distorsio-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nes son alteraciones en la percepción del mundo externo comúnmente en la forma, el color, el tamaño o el movimiento. Se ha propuesto que las alucinaciones elementales reflejan una actividad en las áreas visuales primarias o incluso en las estructuras precorticales; las complejas, una actividad en la corriente visual ventral; en tanto, las distorsiones, la corriente visual dorsal (Santhouse *et al.*, 2000).

La estimulación de V1 produce alucinaciones elementales en el campo visual contralateral, éstas refieren chispas y destellos de color o de luz brillante. Se han informado alucinaciones de fragmentos de objetos (p. ej., líneas, esquinas, patrones) después de una apoplejía en la corteza occipital (Anderson y Rizzo, 1994). Parekh *et al.* (1995) dieron cuenta de un aumento en el flujo sanguíneo cerebral a la corteza occipital en pacientes que experimentaron alucinaciones visuales inducidas por procaína. El flujo sanguíneo aumentó en las estructuras límbicas y en el lóbulo frontal lateral.

La estimulación eléctrica de AB 18 y 19 genera alucinaciones visuales complejas: los objetos se vuelven desproporcionadamente grandes (macropsia) o alterados en su forma. Se ha informado imágenes de personas, animales y varias formas geométricas, y muchas alucinaciones complejas le parecen reales al paciente (Hecaen y Albert, 1978), mismas que ocurren con más frecuencia después de lesiones del lado derecho. Una lesión bilateral completa de todas las cortezas visuales, que puede derivarse de una oclusión de las dos arterias cerebrales posteriores, puede producir una negación de la ceguera (síndrome de Antón; Redlich y Dorsey, 1945).

La migraña con aura visual consiste por lo común en componentes positivos, negativos o ambos (escotoma) simples, que pueden darse hasta una hora antes de la aparición del ataque. El componente positivo suele comprender segmentos lineales, patrones o formas geométricas brillantes o de color blanco, plateado o coloreado. El aura por lo general dura sólo unos segundos y es seguida por otras manifestaciones más graves. Las alucinaciones suelen percibirse como puntos o discos que pueden parpadear, pulsar o moverse. También llegan a experimentarse alucinaciones más complejas que incluyen rostros (Panayiotopoulos, 1999). La actividad correspondiente al aura por lo común comienza cerca de la fóvea y luego se extiende por todo el campo visual. La ceguera que suele seguir puede persistir por varios minutos. El aura empieza en un área restringida del lóbulo occipital que representa a la fóvea y luego migra como una forma de depresión extendiéndose por la corteza que representa a la retina periférica (Hadjikhani *et al.*, 2001; Wilkinson, 2004).

El infarto de la arteria cerebral posterior izquierda, que comprende al lóbulo occipital medial (figura 2-6), es suficiente para producir un estado de confusión que incluye desorientación, distracción, irritabilidad y paranoia. La confusión y la agitación pueden alternarse con el mutismo. El estado de confusión agudo que presenta el paciente puede diagnosticarse equivocadamente como una enfermedad psiquiátrica (Devinsky *et al.*, 1988).

Agnosia visual

La agnosia visual ocurre en ocasiones después de sufrir lesiones en el lóbulo occipital ventromedial. Los objetos se ven, pero no pueden denominarse, y el paciente desconoce para qué se utiliza el objeto (Critchley, 1964). La pérdida de la capacidad para reconocer los rostros de personas conocidas (prosopagnosia) puede seguir a lesiones unilaterales o bilaterales del lóbulo occipital ventromedial, que se extienden al lóbulo temporal ventral, e incluir al giro fusiforme. La denominación de los colores también llega a verse afectada, sobre todo con las lesiones del lado derecho (DeRenzi y Spinnler, 1967). Se especula que la agnosia visual se derivaba de la desconexión de la corteza visual del lóbulo temporal más que de la destrucción del tejido del lóbulo occipital (Joseph, 1996). Las lesiones restringidas a AB 19 pueden dar por resultado únicamente la pérdida de la visión cromática (acromatopsia), lo que deja la detección de formas relativamente intactas.

Visión ciega

Se considera que la actividad en V1 es necesaria para la percepción de los estímulos visuales. V1 actúa como el portero de la consciencia visual (Silvanto, 2008); su pérdida vuelve ciego al paciente de acuerdo con pruebas clínicas convencionales (Rees, 2007). Sin embargo, algunos pacientes, al enfrentarse a pruebas de elección forzada, muestran una capacidad residual en el campo visual ciego. Esta capacidad residual se denomina visión ciega (Rees, 2008). El paciente conserva la sensación de la presencia de un objeto cercano. Algunos llegan a adivinar con precisión la ubicación o identidad de los objetos que se presentan en su medio campo ciego (Weiskrantz, 2004). La visión conservada favorece la corriente visual dorsal con la retención de la sensación de movimiento, parpadeo y contraste más a menudo que el reconocimiento del objeto. El probable fundamento neuroanatómico de esto se ha relacionado con el descubrimiento de conexiones ipsilaterales directas del cuerpo geniculado lateral del tálamo con el área temporal media (TM/V5) en el mono (Sincich *et al.*, 2004). Esta ruta se ha confirmado en el humano (Behrens *et al.*, 2003). Se ha demostrado que el sujeto GY, que sufría visión ciega, a quien se ha estudiado ampliamente y que ha estado ciego

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

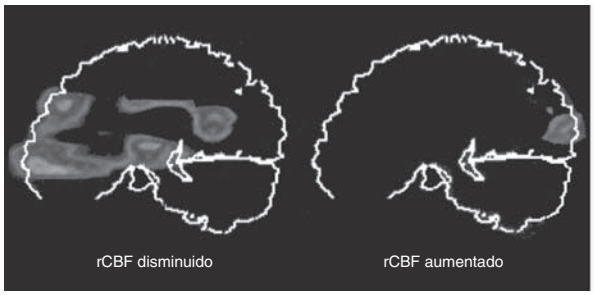


Figura 4-6. Se examinó a sujetos (N = 14) con fobias (a serpientes y arañas) durante una exposición a cintas de vídeo de arañas y durante una exposición a cintas de una escena natural en un parque. Se restaron los datos de la imagen de una tomografía por emisión de positrones. El flujo sanguíneo aumentó en el área de asociación visual (panel derecho) y disminuyó en la corteza prefrontal preorbital (panel izquierdo) durante la exposición a los estímulos visuales que provocaban la fobia. FSCr: flujo sanguíneo cerebral relativo. (Reproducida con autorización de Fredrickson, M., Fisher, H., y Wik, G. 1997. *Cerebral blood flow during anxiety provocation*. *J. Clin. Psychiatry* 58 (Suppl. 16):16-21.

desde un accidente automovilístico ocurrido a los 8 años de edad, tiene respuestas a la entrada visual en el área TM/V5 (Morland *et al.*, 2004). Las evidencias indican la presencia en GY de una ruta geniculada lateral a TM/V5 que va de izquierda a izquierda lo mismo que conexiones trascallosales fortalecidas (Bridge *et al.*, 2008).

La valencia emocional de las imágenes faciales se detecta por medio de una ruta subcortical separada que comprende al colículo, al pulvinar y a la amígdala (Williams *et al.*, 2006). Esta ruta no pasa por el lóbulo occipital y permite el reconocimiento no consciente de expresiones de temor y alegría en individuos videntes. Si se preserva en pacientes ciegos se denomina vista ciega afectiva (Tamietto y De Gelder, 2007).

Trastorno de ansiedad

Se ha informado un aumento del flujo sanguíneo en la región occipital de pacientes que sufren el trastorno de ansiedad generalizada (Buchsbaum *et al.*, 1987) y el trastorno obsesivo compulsivo (Zohar *et al.*, 1989). Wik y colaboradores (1992) descubrieron que el flujo sanguíneo que va a la corteza visual secundaria (AB 18 y AB 19) en los sujetos con fobia a las serpientes aumentó sobre los niveles de control al ver imágenes de serpientes. El incremento relativo del flujo sanguíneo que se aprecia durante la ansiedad visualmente inducida se limita a AB 18 y 19 (Fredrikson *et al.*, 1997); el que se presenta en el área de asociación visual se relaciona con una disminución en el flujo sanguíneo a las áreas prefrontales (figura 4-6). Los autores proponen que el aumento en la actividad muestra una función de vigilancia dirigida hacia el exterior. El área visual secundaria posiblemente asuma el control de las áreas límbicas durante las reacciones de defensa visualmente provocadas (Fredrikson *et al.*, 1997).

Síndrome de Charles Bonnet

El síndrome de Charles Bonnet se caracteriza por alucinaciones visuales después de una pérdida de la visión, debida a menudo a cataratas, glaucoma o degeneración macular relacionada con la edad. Las alucinaciones pueden ser simples o complejas y se experimentan como sucesos divertidos o a veces perturbadores, pero no emocionalmente cargados (Wilkinson, 2004). Las alucinaciones que comprenden color activan el área fusiforme posterior; los rostros, el área fusiforme media izquierda; los objetos, el área fusiforme media derecha; y las texturas, la corteza que bordea el surco colateral (Ffytche *et al.*, 1998).

Otras consideraciones conductuales

Los objetos visuales compiten por la atención, y se considera que los aspectos emocionales operan en forma descendente para orientar la atención hacia un objetivo específico, suprimiendo simultáneamente la atención hacia objetivos periféricos (Kastner y Ungerleider, 2001; Pessoa *et al.*, 2002). Las señales que transmiten sesgos emocionales desde áreas como la corteza prefrontal y la amígdala alertan al lóbulo occipital para que se anticipe a estímulos específicos que provocan emociones, como al ver un rostro familiar en una multitud. Pourtois y colaboradores (2004) demostraron que la actividad en la corteza visual primaria aumentó al ver rostros horribles, lo que apunta a la capacidad que tienen otras áreas, como la amígdala, para aumentar la atención en forma descendente hacia los estímulos emocionales.

La edad afecta al procesamiento visual. Davis y colaboradores (200) descubrieron que en comparación con sujetos de 20 años de edad, la actividad en la región occipital disminuyó pero incrementó en la región frontal de sujetos de 60 años de edad, según mediciones de imagen por resonancia magnética funcional. El cambio en la actividad del lóbulo occipital al frontal era independiente de la tarea o el grado de dificultad. Los autores señalaron que el cambio es una compensación de las disminuciones relacionadas con el deterioro por edad en el procesamiento occipital.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El consumo de alcohol crónico también tiene efecto: un grupo de nueve pacientes varones desintoxicados dependientes del alcohol mostró una activación significativamente más baja del lóbulo occipital bilateral que los sujetos de control (Hermann *et al.*, 2007).

Lóbulo parietal

Desde que se publicó el volumen magistral de Macdonald Critchley en 1953, se reconoce que el lóbulo parietal participa en forma marcada en las funciones cognitivas superiores del cerebro. Recibe las señales somatosensoriales entrantes, pero, a diferencia del occipital, participa en más que el procesamiento de una sola modalidad sensorial. El lóbulo parietal es integral a la percepción del espacio externo, la imagen corporal y la atención. Las complejas y fascinantes perturbaciones cognitivas que ocurren con lesiones en el lóbulo parietal al principio llegan a confundirse con la histeria. La información percibida y elaborada por el lóbulo parietal se transmite a las áreas de asociación frontales. Uno podría especular que si la información recibida por los lóbulos frontales es imprecisa, podrían desarrollarse percepciones o ideas delirantes.

Anatomía funcional

El lóbulo parietal se encuentra debajo del hueso parietal del cráneo. Su borde anterior en el aspecto lateral está marcado por el surco central y su borde posterior está marcado por la fisura parietooccipital (figuras 2-2, 4-1, 4-2 y 5-1). En el aspecto medial, se extiende inferiormente al giro cingulado, antes del surco central y luego del parietooccipital. El lóbulo parietal consta de la corteza somatosensorial primaria (AB 1, AB 2 y AB 3), el lóbulo parietal superior (LPS; AB 5 y AB 7) y el lóbulo parietal inferior (LPI; AB 39 y AB 40). Forma cerca de una quinta parte de toda la neocorteza.

El lóbulo parietal anterior, formado por el giro postcentral (aspecto lateral) y el lóbulo paracentral posterior (aspecto medial), tiene que ver con las sensaciones somatosensoriales –tacto, dolor, temperatura y posición de las extremidades (propiocepción). El lóbulo parietal posterior, que consiste de AB 7, AB 39 y AB 40 (Mesulam, 1998), integra las señales somatosensoriales con las de los sistemas visual, auditivo y vestibular (integración sensorimotora).

El lóbulo parietal es importante en la interacción con el mundo que nos rodea (cuadro 4-1). Opera evaluando y respondiendo momento a momento a los estímulos ambientales en forma ascendente. Los movimientos se preparan aquí y pueden ejecutarse en cooperación con la corteza motora gracias a la autorización de la corteza prefrontal. El lóbulo parietal

Cuadro 4-1. Resumen simplificado de algunas funciones del lóbulo parietal y lesiones que se ven después de la formación de lesiones del lado dominante o no dominante.

Lesión lateral	
Dominante	No dominante
Lóbulo parietal superior	
Función	
Motora espacial	Orientación espacial
Lesión	
Afasia	Agnosia espacial
Agnosia	Rechazo sensorial
Astereognosia	Astereagnosia
Agrafestesia	Agrafestesia
Apraxia para vestirse	
Lóbulo parietal inferior	
Apraxia ideomotora/ideacional	Aprosodia
Síndrome de Gertsmann	
Bilateral	
Síndrome de Balint	
Agnosia del movimiento	

contiene o posee acceso a uno o más mapas. Tiene su propio mapa somatotópico en el giro postcentral y tiene acceso al mapa retinotópico de la corteza occipital. Para navegar por el espacio, se usan mapas e hitos; un mapa alocéntrico utiliza un marco de referencia externo y, como con un mapa de carreteras, se identifica la dirección en términos de norte, este, sur y oeste. Un mapa egocéntrico se define en términos de la ubicación actual, como se vería en el visualizador de posicionamiento global (GPS, por sus siglas en inglés) de un automóvil; caso en que se definen las direcciones como adelante, atrás, izquierda y derecha. El mapa alocéntrico pertenece al hipocampo. El mapa egocéntrico al parecer se localiza en el área parietal lateral, en forma más marcada en el lado derecho.

El lóbulo parietal presta atención a objetivos ambientales atractivos (destacados) y los localiza en términos de coordenadas en un mapa. La entrada del lóbulo temporal informa sobre la identidad del objetivo y, a partir de la experiencia pasada, sobre su peso anticipado, textura y posible valor. El lóbulo parietal formula planes motores en cooperación con el lóbulo frontal y las estructuras subcorticales para generar movimientos de los ojos, la cabeza y las manos (y supuestamente movimientos de las piernas), a fin de interceptar dichos objetivos. Los planes motores se transmiten al lóbulo frontal, lo que incluye las áreas que actúan como depósitos del comportamiento socialmente aceptable, y se ejecutarán a menos que se consideren inapropiados o se inhiban por movimientos voluntarios generados en las áreas motoras del lóbulo frontal. El plan motor formulado por el lóbulo

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

parietal puede ir desde los movimientos oculares que se utilizan para leer cuando uno se sienta, hasta los movimientos necesarios para atrapar una pelota en vuelo mientras uno está corriendo. En respuesta a las claves visuales y auditivas, el lóbulo parietal selecciona y genera un habla apropiada a la situación social que se está viviendo, con lo que contribuye por tanto a la personalidad.

Responde en modo casi automático a las señales sensoriales y presta atención al objetivo más destacado (p. ej., un globo rojo entre muchos globos azules). Esto se describe como procesamiento ascendente. En contraste, puede regirlo el lóbulo frontal para buscar un determinado objetivo (p. ej., tratar de ubicar a la suegra cuando llegan los pasajeros de un avión). Éste es un procesamiento descendente, no es tan automático como el procesamiento ascendente y puede exigir un esfuerzo mental considerable (Buschman y Miller, 2007; Womelsdorf *et al.*, 2007).

Corteza somatosensorial primaria (SI)

La corteza somatosensorial primaria (SI) ocupa el giro postcentral (AB 3, AB 1 y AB 2). Las proyecciones al giro postcentral comprenden las fibras talamocorticales de los núcleos posteromedial ventral (PMV) y posterolateral ventral (PLV) del tálamo (cuadro 9-1). Estos núcleos transmiten señales somatosensoriales de ambos lados del rostro y del cuerpo contralateral, respectivamente. Las señales del tacto y propioceptivas se proyectan predominantemente a AB 1. Las señales de dolor se proyectan a AB 3. Un mapa somatotópico del cuerpo contralateral llamado homúnculo sensorial existe a lo largo del giro postcentral lateralmente y se extiende medialmente al lóbulo parietal. La pierna y los genitales se representan en el aspecto medial de la corteza, y el resto del cuerpo y la cabeza en el aspecto lateral. Las proyecciones corticotalámicas de la corteza somatosensorial primaria se proyectan retrospectivamente hacia los núcleos talámicos PMV y PLV. Sereno y Huang (2006) demostraron que la parte superior del giro postcentral se activa en respuesta a soplos de aire dirigidos a varias partes del rostro. Ésta parece ser un área que codifica la localización de los objetos cercanos a, o en contacto con el rostro y que es posible que se utilicen en la lactancia.

Una lesión de la corteza somatosensorial primaria produce una pérdida temporal de sensación en el cuerpo contralateral. Con el tiempo puede darse una recuperación casi completa; sin embargo, puede persistir cierta pérdida del control muscular. El lóbulo parietal provee de fibras al tracto corticospinal, que se proyectan a la región ventral del cuerno dorsal de la médula espinal. Consideramos que regula las señales entrantes. Tal vez también participe en el nivel y ritmo de los pequeños grupos de músculos sinergísticos durante los ajustes a la entrada sensorial (Drew *et al.*, 2008).

Las fibras de asociación de la corteza somatosensorial primaria atraviesan la materia blanca del lóbulo parietal y conectan el giro postcentral con las áreas somatosensoriales de asociación que hay detrás de éste. Estas áreas de asociación de orden superior, que incluyen a los lóbulos parietales superior e inferior, integran al tacto y la propiocepción consciente con otras modalidades sensoriales.

Rauch *et al.* (1995) informaron que el flujo sanguíneo cerebral aumentó en la corteza somatosensorial, lo mismo que en las cortezas frontal, cingulada, insular y temporal, en sujetos con fobia simple cuando fueron provocados (con una serpiente, un roedor, una araña, abejas). Los sujetos manifestaron que el aspecto sensorial predominante de la experiencia fóbica fueron las imágenes táctiles.

Corteza somatosensorial secundaria (SII) y el opérculo parietal

La parte del lóbulo parietal que forma el banco superior de la fisura lateral es el opérculo parietal, se encuentra inmediatamente por debajo de SI, contiene una corteza somatosensorial secundaria (SII), que recibe la entrada de SI lo mismo que de PLV y PMV del tálamo, ocupa buena parte del opérculo parietal y se extiende profundamente en la fisura lateral; llega a superponerse y a incluir parte de la ínsula. SII está organizada somatotópicamente, pero recibe la entrada de ambos lados del cuerpo.

Se han descrito cuatro áreas del opérculo parietal: OP (opercular) 1-4, OP 1 y OP 2 se localizan posteriormente y ocupan la parte inferior de AB 40. OP 3 y OP 4 equivalen a AB 43, que se encuentra en la base de AB 1, AB 2 y AB 3 (SI) y se extiende anteriormente hasta el borde en la corteza insular. Las áreas OP 1, OP 3 y OP 4 al parecer forman parte de SII (Eickhoff *et al.*, 2006a). OP 2 se encuentra dentro de la fisura lateral, tras la ínsula. OP 2 se reconoce como el área vestibular primaria (Eickhoff *et al.*, 2006b).

La anatomía del lóbulo y la del opérculo parietal varían de un individuo a otro. Una variación describe un giro postcentral accesorio acompañado por un opérculo parietal de longitud reducida (Steinmetz *et al.*, 1990). Se cree que esta variación se relaciona con el procesamiento deteriorado del lenguaje receptivo y con la dislexia (Kibby *et al.*, 2004). Otra variación (Steinmetz tipo IV) en la que las transiciones de la fisura lateral en el surco postcentral al parecer se correlacionan con la dislexia y el procesamiento no verbal superior (Steinmetz *et al.*, 1990; Chiarello *et al.*, 2006; Craggs *et al.*, 2006).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Lóbulo parietal superior

Las AB 5 y 7, en el aspecto lateral, forman el lóbulo parietal superior (LPS) (figuras 4-1 y 4-2). AB 7 en el aspecto medial se conoce comúnmente como el precuneo (se analizará por separado más adelante) (figura 2-2).

El LPS recibe una fuerte entrada de la corteza somatosensorial primaria. Las fibras de asociación corticales lo conectan con la corteza adyacente, incluidos el lóbulo occipital, el lóbulo temporal y el lóbulo insular, por tanto proporciona acceso directo a las señales táctiles, visuales, auditivas y vestibulares. Fibras recíprocas conectan el LPS con el núcleo pulvinar, el giro cingulado anterior y los núcleos talámicos laterales (capítulo 9). Las células piramidales que se hallan en el LPS aportan mucho a las fibras que se proyectan al tallo cerebral y a la médula espinal. Las fibras eferentes del LPS también se proyectan a centros de control motores como el núcleo rojo, los ganglios basales, el colículo superior y el tegmento pontino. Largos haces de asociación conectan el LPS con el lóbulo frontal (figura 4-5). Las conexiones de las comisuras del cuerpo calloso se interconectan con los LPS izquierdo y derecho.

El LPS derecho (no dominante) forma parte del sistema de atención posterior. Es crucial en la selección de la ubicación de un estímulo entre muchos. También se desconecta y cambia la atención hacia un nuevo objetivo cuando es apropiado (Posner y Dehaene, 1994; capítulo 12). El lado derecho presta atención a los estímulos en ambos campos visuales y explica el hecho de que la negligencia sea más grave después de un daño parietal derecho (Posner y Petersen, 1990). La entrada de noradrenalina a la región parietal derecha es mayor que a la izquierda, y la noradrenalina imprime las neuronas corticales durante los periodos de acentuada excitación para reaccionar a estímulos novedosos (Ticket y Williamson, 1984).

El LPS integra la sensación del tacto y la propiocepción con la visión lo mismo que con la audición, lo que la destaca como un área integradora multimodal. Es especialmente importante en la planeación y ejecución de acciones de alcance visualmente orientadas. Se activa durante la exploración táctil de los objetos y la localización de partes corporales (Binkofski *et al.*, 1999; 2001; Felician *et al.*, 2004), y durante el rastreo visomotor (Grafton *et al.*, 1992), lo mismo que cuando se imaginan movimientos rotatorios de la mano (Wolbers *et al.*, 2003). También se activa durante el cambio de la atención, es decir, cuando la atención visual pasa de un objetivo a otro (Rees *et al.*, 2002). El lóbulo parietal tiene que ver con la selección de y la atención a un objetivo específico localizado en la piel o en el espacio extrapersonal cercano. El área de asociación parietal superior anterior (AB 5) ofrece la capacidad para apreciar el peso y la textura de un objeto sostenido en la cabeza. El LPS anterior (AB 5 y AB 7 anterior) participa en la evaluación de la forma y el tamaño de los objetos sobre la base del tacto (Naito *et al.*, 2008).

El LPS tiene que ver con el lugar "donde" se ubica un objetivo (corriente visual dorsal) (figura 6-10). Proporciona información sobre la localización del objetivo, incluida la dirección y velocidad del movimiento del mismo. Puede programar un plan para interceptar el objetivo con ayuda de movimientos oculares sacádicos y movimientos de las manos y el cuerpo. Los largos haces de fibras de asociación del LPS a la corteza frontal permiten la ejecución precisa del plan desarrollado. El LPS anterior es importante en la percepción de la forma del objeto sobre la base de la retroalimentación de los movimientos dactilares finos. El LPS anterior derecho presta atención al objeto explorado en tanto que el anterior izquierdo mantiene la información sobre la forma del objeto en la memora de trabajo (Stoeckel *et al.*, 2004).

El LPS forma parte de una red dorsal que funciona en la atención espacial y comprende al lóbulo frontal. El LPS derecho al parecer es un componente especialmente importante de esta red (Abdullaev y Posner, 2005; Corbetta *et al.*, 2005). Las neuronas que representan varios objetos compiten por la representación y al parecer existe un mecanismo descendente para sesgar la selección final (Bisley y Goldberg, 2003). Esto quiere decir que otras áreas, como la corteza prefrontal, pueden alertar al LPS para que limite su búsqueda y atienda a un objetivo en particular. Ambos lados desempeñan una función importante en la atención durante este proceso (Behrmann *et al.*, 2004).

Las lesiones en el LPS izquierdo (dominante) pueden producir disfasia y agnosia. El paciente disfásico habla con lentitud, comete muchos errores gramaticales y es posible que se le clasifique erróneamente como una persona poco cooperativa o confusa. Una lesión colindante con el giro postcentral puede generar una agnosia táctil, en la cual el paciente no recuerda el nombre de un objeto al tocarlo. Con los ojos cerrados, un paciente con astereognosia es incapaz de nombrar un objeto familiar al sostenerlo en la mano a partir de su peso y sus características tridimensionales. Cuando al paciente se le escribe en la piel un número o una letra, éste no lo reconocerá por el tacto después de haber sufrido una lesión en el lóbulo parietal superior (agrafestesia).

Precúneo

El precúneo es el aspecto medial del LPS representado por AB 7. Pocas veces se daña por apoplejías o traumatismos y su función se reveló hace poco por medio de estudios de imagenología. Las neuronas no tienen una forma uniforme en el precúneo. La parte

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

Un hombre diestro de 65 años de edad tenía una dificultad progresiva para localizar objetos en el espacio o para orientarse en un entorno familiar. Se comportaba como si estuviese ciego, incapaz de ver o alcanzar objetos en su ambiente, como los botones de su ropa o los utensilios para comer. Cuando se le presentaban escenas complejas, no reconocía más que un elemento tras otro (simultagnosia). No podía identificar dos dibujos adyacentes, pero no ligados, letras grandes hechas de otras más pequeñas o figuras fragmentadas. Cuando se le ordenaba que moviera los ojos hacia determinados objetos visuales en sus campos periféricos, no podía hacerlo (apraxia oculomotora). Cuando trataba de alcanzar y tocar con cualquier brazo objetos que se hallaban en sus campos periféricos, se equivocaba por completo (ataxia óptica). Además de las deficiencias visoespaciales del síndrome de Balint, el paciente sufría otros deterioros. Pese a la ausencia de una debilidad motora, era incapaz de cepillarse los dientes o decir adiós con la extremidad superior izquierda ante una orden verbal (apraxia ideomotora). Sus esfuerzos por realizar estas tareas prácticas se traducían en grotescos movimientos motores de su extremidad superior izquierda. También tenía un modo de andar lento y rígido (parkinsonismo), una postura anormal de su mano y cuello derechos (distonía) y manifestaba sacudidas espontáneas de las extremidades (mioclono). Las imágenes de una tomografía por emisión de positrón único mostraron una menor perfusión en ambas regiones parietales (figura 4-7). La enfermedad de este paciente correspondía a una degeneración corticobasal, un trastorno que comprende deficiencias corticales como el síndrome de Balint y apraxia ideomotora, y deficiencias de los ganglios basales, como parkinsonismo y distonía.

anterior se caracteriza por grandes neuronas y la parte posterior más pequeña está poblada de pequeñas neuronas, lo que apunta a una diferencia regional en su función (Zilles *et al.*, 2003). El precúneo recibe la entrada sensorial multimodal desde la corteza parietal lateral, lo que incluye a los lóbulos superior e inferior, lo mismo que desde la corteza dentro del surco intraparietal (SIP). Posee fuertes conexiones recíprocas con el lóbulo frontal, lo que incluye las áreas premotora y motora suplementarias, lo mismo que las áreas prefrontales dorsolateral y ventromedial. Entre el precúneo y el lóbulo prefrontal, en términos de procesamiento de señales, están las cortezas cingulada posterior y retrospenial (AB 30) (figura 12-1). La corteza retroespenial tiene conexiones recíprocas con el precúneo, lo mismo que con el lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo. El precúneo tiene conexiones con el tálamo dorsal, incluido el núcleo pulvinar. Las conexiones del tallo cerebral con estructuras como la zona pretectal, el colículo superior y la formación reticular, igual que con los campos oculares frontales apuntan a una función importante en el control de los movimientos oculares (Leichnetz, 2001; Parvizi *et al.*, 2006). Se sabe que el precúneo participa en cuatro funciones generales: la consciencia, los movimientos corporales en el espacio, la autoconsciencia, la recuperación de la memoria episódica y las imágenes visoespaciales.

Consciencia

Junto con el LPI y las cortezas ventromedial, dorsomedial, prefrontal y retroespinal, el precúneo es sumamente activo metabólicamente durante el estado de reposo (Alkire *et al.*, 2008). El precúneo, la corteza retroespinal y el giro cingulado posterior forman la "corteza posteromedial". Se considera que el precúneo tiene una actividad tónica durante el estado de reposo diurno. Recaba y procesa información continuamente sobre el mundo dentro y alrededor de uno. Recibe la entrada de la corriente visual dorsal de modo que supervisa constantemente el campo periférico. Puede optar en cualquier momento por cambiar la atención hacia un objetivo atractivo y novedoso a menos que lo inhiba el lóbulo frontal. La activación conjunta del precúneo y la corteza prefrontal puede subyacer a un estado de autoconsciencia reflexiva, y la actividad se correlaciona con la divagación mental (Kjaer y Lou, 2000; Kjaer *et al.*, 2002). Estas dos áreas muestran una desactivación significativa durante esta-

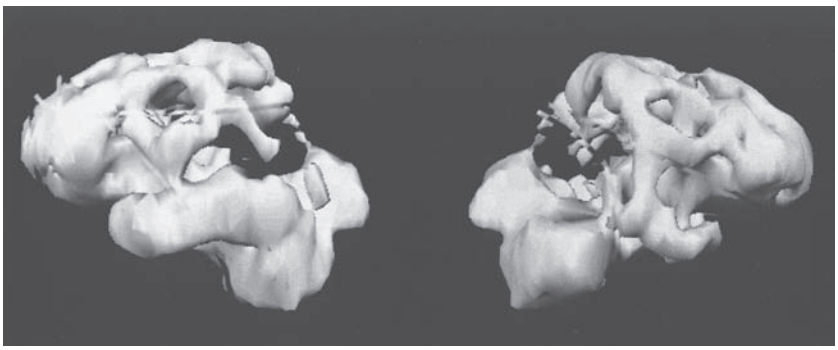


Figura 4-7. Esta exploración es una reconstrucción tridimensional computarizada de las imágenes de un paciente, tomadas por medio de una tomografía por emisión de positrón único. El hemisferio izquierdo está del lado izquierdo. Hay áreas bilaterales destacadas de menor perfusión en los lóbulos parietales que corresponden al síndrome de Balint y a la apraxia ideomotora. (Reproducida con autorización de Mendez, 2000.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

dos de consciencia alterada como el sueño, la hipnosis, el ensueño y el estado vegetativo persistente (Maquet *et al.*, 1997, 1999; Laureys *et al.*, 1999; Rainville *et al.*, 1999; Hobson *et al.*, 2000; Maquet, 2000). Junto con el giro cingulado posterior, el precúneo se desactiva progresivamente a medida que avanza la sedación inducida por anestesia (Alkire *et al.*, 1999; Fiset *et al.*, 1999). También es una de las primeras áreas en retomar la actividad cuando se recupera la consciencia (Laureys *et al.*, 2004, 2006). El precuneo se vuelve menos activo durante las tareas cognitivas o perceptuales dirigidas a una meta, lo que señala que reduce en forma selectiva la consciencia de factores ambientales potencialmente distractores (Gusnard y Raichle, 2001). Su actividad se reduce con el envejecimiento normal, pero más en pacientes con demencia (Lusting *et al.*, 2003).

Movimientos corporales en el espacio

El precúneo se activa cuando la persona se prepara para hacer un movimiento o al ejecutar un movimiento en el espacio, sobre todo, movimientos como señalar, alcanzar y sacádicos; también cuando un individuo imagina que hace un movimiento (Hanakawa *et al.*, 2003). Al parecer desempeña una función importante al prestar atención a un objetivo y al cambiar la atención a otro, aun cuando no se realice movimiento alguno (Bauchamp *et al.*, 2001; Simon *et al.*, 2002).

El precuneo forma parte de una red que elabora información sobre mapas que ayudan a ubicarse en los mismos. Puede operar con ayuda de coordenadas retinotópicas o coordenadas centradas en la cabeza. Al imaginar que uno se mueve por un ambiente con obstáculos, el precuneo se activa bilateralemente junto con la corteza parietal lateral derecha y la corteza motora suplementaria izquierda (Malouin *et al.*, 2003). Se ha propuesto que el precuneo actúa como los "ojos de la mente" en estas situaciones, evaluando el ambiente y eligiendo una ruta navegable a través de él (Burgess *et al.*, 2001). En esta función, puede activar imágenes visuales asociadas con palabras, objetos y sucesos autobiográficos específicos recordados como parte del recuerdo en la memoria episódica del significado de hitos ambientales específicos. El precuneo anterior al parecer se asocia con la atención y con el recuerdo activo (imaginería visual), en tanto que el precúneo posterior se activa en forma más selectiva durante el recuerdo exitoso de sucesos específicos (Cavanna y Trimble, 2006).

Recuperación de la memoria episódica

Las evidencias señalan que los recuerdos de sucesos que se han experimentado personalmente (memoria episódica) se recuperan y llegan al precuneo donde se reviven y elaboran. Se considera que éste recaba e integra la información del pasado referente al yo y al mundo externo, especialmente en el campo de las tareas espaciales (Gündel *et al.*, 2001; Lou *et al.*, 2004). Proporciona una autorrepresentación, un estado de alerta y "el proceso de reflexión interna de la autoconsciencia" (Cavanna, 2007).

Autoconsciencia

La autoconsciencia comprende el reconocimiento de que uno se pertenece a sí mismo y que "es el iniciador de la acción y, por tanto, participa causalmente en la producción de esa acción" (Gallagher, 2000). La autoconsciencia permite que uno se dé cuenta de que alguien más puede ser el iniciador de la acción en situaciones apropiadas. La acción atribuida a otra actividad producida en el LPI derecho sugiere que éste vigila las señales sensoriales multimodales que representan movimientos propios y de los demás en un marco de referencia alocéntrica (Farrer y Frith, 2002). El precuneo al parecer desempeña una función importante en las tareas relacionadas con el yo: orientación espacial, memoria episódica o juicios sociales. Junto con el cingulado posterior, el precuneo se activa al procesar intenciones relacionadas con el yo (Vogeley y Fink, 2003; Den Ouden *et al.*, 2005).

Se considera que el precuneo forma parte de una red relacionada con el procesamiento de la teoría de la mente. La activación del precuneo y el cingulado posterior (AB 31) ocurre en situaciones que suponen engaño y cooperación. Al parecer funciona, en sentido amplio, cuando se adopta una postura y cuando se hace una atribución, y al procesar las emociones e intenciones en esta situación (Lissek *et al.*, 2008). Muestra una fuerte activación cuando se hacen juicios que exigen empatía en situaciones sociales (Farrow *et al.*, 2001; Ruby y Decety, 2001). En los estudios, el precuneo izquierdo se activaba en forma preferente al atribuir emociones e intenciones a las acciones de los demás (Ochsner *et al.*, 2004; Abraham *et al.*, 2008).

Surco intraparietal

El SIP (o fisura intraparietal) se localiza en el aspecto lateral, separa al lóbulo parietal superior del inferior y contiene la corteza intraparietal. La forma y el curso del surco son variables, pero en general se extiende desde el surco postcentral hasta el lóbulo occipital. El SIP se vuelve más profundo y su corteza más extensa a medida que se acerca al lóbulo occipital (figura 4-8). Las partes más anteriores en el humano son muy similares en cuanto a ubicación a las del mono, en tanto que las que están más próximas al lóbulo occipital son más variables. La corteza que forma los bancos medial

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

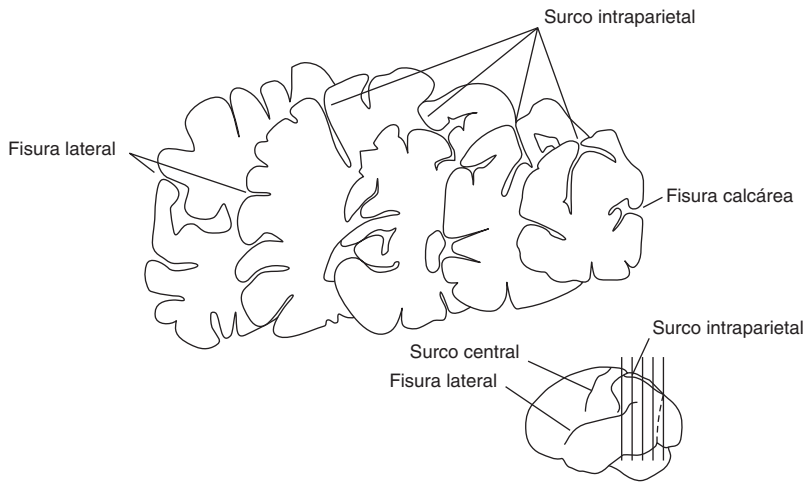


Figura 4-8. El surco intraparietal se extiende desde el surco postcentral hasta el lóbulo occipital. Es el borde entre los lóbulos parietales superior e inferior. Las vistas seccionales muestran la profundidad y complejidad del surco lo mismo que la extensión de los bancos medial y lateral.

y lateral dentro del surco se ha descrito como el área intraparietal y se ha subdividido en 17 subregiones en el mono (Lewis y Van Essen, 2000a); en el ser humano se reconocen las subregiones intraparietales lateral, medial, anterior, ventral y posterior. El SIP anterior tiene que ver más con el procesamiento somatosensorial en tanto que el SIP posterior procesa las señales visuales. Las neuronas en el banco medial son más sensibles a los movimientos de los brazos, mientras que las neuronas del banco lateral lo son más a los movimientos oculares.

Cada área del SIP funciona en respuesta a más de una modalidad sensorial, lo cual hace que su corteza sea un área integradora multimodal. El SIP actúa concentrando la atención en el espacio ante los estímulos sobresalientes y en especial vinculados con amenazas. Los rostros que producen temor sesgan la atención hacia la ubicación relacionada con las amenazas y aumentan la obtención de señales asociadas con los rostros en la corteza occipital. El ritmo de estos sucesos señala que los estímulos emocionales negativos pueden concentrar la atención en un sitio específico de los mecanismos del SIP (Pourtois y Vuilleumier, 2006).

La información transmitida por la corriente visual dorsal define la ubicación del objetivo, la que se transmite por la corriente visual ventral lo identifica. Las señales descendentes del lóbulo frontal actúan en la preselección de los objetivos. Un individuo que se encuentra en el pasillo de una tienda de abarrotes registra la ubicación de todos los artículos en el anaquel cercano con ayuda de la corriente visual dorsal. El lóbulo frontal conserva en la memoria de trabajo la marca específica de la lista de compras que busca. La corriente visual ventral hace que corresponda la marca de la lista de compras con la etiqueta del paquete en el anaquel. La corriente visual ventral alerta a la corriente visual dorsal para que genere un programa motor en el SIP y la región circundante, a fin de que vea y agarre el paquete deseado ("observa y toma").

Área intraparietal lateral (región parietal de las sacadas)

El área intraparietal lateral es una de las subregiones más estudiadas en el mono, donde junto al lóbulo occipital forma el banco lateral del surco; en el humano, el área intraparietal lateral está cerca del lóbulo occipital, pero al parecer se ubica en forma más medial en el SIP (Koyama *et al.*, 2004). El área intraparietal lateral recibe información referente a los objetos en el hemicampo contralateral. La ubicación, dirección y velocidad del objeto se registran, con ayuda de señales de los sistemas visual, auditivo y somatosensorial (Andersen, 1997; Andersen y Buneo, 2003). También vigila la posición actual del ojo con respecto al cuerpo, lo mismo que la orientación de la cabeza hacia la gravedad (es decir, el sentido vestibular). El área intraparietal lateral determina la importancia relativa del objeto (aspectos destacados) y luego programa y ejecuta una sacada hacia ese objeto (Ipata *et al.*, 2006). Se trata de un control ascendente de la atención, pues ésta es determinada por lo atractivo del objetivo (Bushman y Miller, 2007).

Área intraparietal medial (región parietal del alcance)

Hay una región del banco medial del SIP cerca del lóbulo occipital y que se extiende lateralmente hasta la superficie del lóbulo parietal superior que se describe como la "región parietal del alcance" (Connolly *et al.*, 2003). Opera en forma similar a la programación de sacadas, pero es responsable de planear y ejecutar movimientos de alcance orientados visualmente de la ex-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tremidad superior. El éxito del movimiento es mayor si el objetivo se ubica en la fóvea. Si el objetivo está en la periferia (p. ej., alcanzar una taza de café mientras se lee el periódico) se activa una región mayor de la corteza parietooccipital, incluido el precuneo. Para alcanzar un objeto en la periferia se hacen ajustes continuos, lo que sugiere una especie de "piloto automático", pues el individuo no es consciente de los ajustes (Himmelbach *et al.*, 2006).

Área intraparietal anterior (región parietal de alcance y agarre)

El área intraparietal anterior se describe como la región del agarre y ocupa el banco lateral anterior del surco (Grol *et al.*, 2007). Las neuronas del área anterior se activan durante la fijación y manipulación de objetos (Buxbaum *et al.*, 2003). El área contiene neuronas que son sensibles al tamaño, la forma y la orientación de los objetos que van a agarrarse; éstos pueden verse o recordarse y el área también vigila la posición y el movimiento de la mano (Tunik *et al.*, 2005). El área intraparietal anterior se proyecta a la corteza premotora ventral a fin de transmitir señales para los movimientos de los dedos y el brazo que participan en el alcance y el agarre. Pa y Hickok (2007) demostraron que una región del área intraparietal anterior se activaba en los pianistas que realizaban movimientos de interpretación encubiertos (imaginarios) al escuchar música, lo que sugiere que ésta es también una región de integración manual y auditiva.

Área intraparietal ventral (navegación en el espacio)

El área intraparietal ventral se encuentra en las profundidades del SIP y se considera que contiene un mapa somatotópico rudimentario, el cual está dedicado casi en su totalidad a la cabeza. Recibe la entrada de información de las áreas de procesamiento visual de orden superior, incluida el área temporal media (TM) y el área temporal superior media (TSM). También recibe la entrada de las áreas motora, somatosensorial, auditiva y vestibular (Lewis y Van Essen, 2000b). Al parecer codifica el movimiento personal y de los objetos y coordina los movimientos de ojos y cabeza. Las neuronas en el área intraparietal ventral son sensibles a la dirección y velocidad de los objetivos visuales en movimiento, lo mismo que la posición actual de la cabeza, la velocidad y la aceleración. Otras neuronas en la misma área se activan durante los movimientos oculares de búsqueda (Schlack *et al.*, 2003). Las señales de las cortezas visual, vestibular y auditiva también contribuyen al área intraparietal ventral, lo que subraya su importancia como región de integración multimodal (Schlack *et al.*, 2002). Planea las respuestas motoras para navegar en el espacio cercano, evitando al mismo tiempo los obstáculos (Bremmer, 2005). Puede funcionar para vigilar una zona personal de seguridad alrededor del cuerpo (Graziano y Cooke, 2005).

Área intraparietal posterior (análisis tridimensional)

El área intraparietal posterior en el mono ocupa el banco lateral del SIP cerca del lóbulo occipital y se halla en forma posterior al área intraparietal lateral. Recibe la entrada de información de las áreas visuales V3 y V4 y participa en el análisis de las características de los objetos tridimensionales (3D), incluidas las relacionadas con la textura (Tsutsui *et al.*, 2002). Los resultados indican que esta área es responsable de la memoria de corto plazo de las características superficiales de un objeto, que permiten recordar durante el tiempo suficiente un objeto cambiante para comparar la apariencia actual con las anteriores. En esta región se integran las claves de profundidad binoculares y monoculares y otro tipo de información proveniente de las corrientes visuales dorsal y ventral. Las señales de la región intraparietal posterior se envían a la región intraparietal anterior para codificar la forma que deben adquirir los dedos y los movimientos que deben realizar para agarrar algo (Grefkes y Fink, 2005).

Las lesiones relacionadas con el SIP pueden ocasionar una negligencia o una extinción que afecten más de una modalidad. Dado que el área se concentra en la cabeza, las lesiones en esta área explican los síntomas que se aprecian en la negligencia visoespacial (Vallar *et al.*, 2003).

En comparación con sujetos de control que se desarrollaban en forma normal, se ha informado que la profundidad del SIP en los niños con el síndrome de Asperger es mayor. La profundidad del SIP se correlaciona con la edad y el CI (Nordahl *et al.*, 2007). La densidad de la materia gris era menor en el SIP izquierdo y solía ser más corta en las niñas con el síndrome de Turner. Esto se correlaciona con la dificultad durante las tareas de cálculo y procesamiento visoespacial.

Lóbulo parietal inferior

El lóbulo parietal inferior (LPI) corresponde al giro supramarginal (AB 40) y al giro angular (AB 39; figura 4-2), y se han propuesto otras subdivisiones más: sobre la base de sus características histológicas y de imágenes por resonancia magnética, el giro supramarginal (AB 40) se divide en cinco áreas y el giro angular (AB 40) en dos (Zilles *et al.*, 2003; Caspers *et al.*, 2006). Se ha descubierto una variabilidad considerable entre especímenes, lo mismo que diferencias entre los lados izquierdo y derecho (asimetría). Se considera que la variabilidad individual guarda relación con el hecho de que ésta es una de las últimas regiones en madurar de la corteza. La experiencia puede influir en la confi-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

guración final (Caspers *et al.*, 2006). Como el LPS, el LPI tiene conexiones recíprocas con los núcleos pulvinar y talámico lateral. Las fibras de asociación cortas lo conectan con los lóbulos occipital y temporal cercanos, lo mismo que con el LPS y el precuneo. Las fibras de asociación largas enlazan al LPI con la corteza frontal, incluidos los campos visuales frontales.

El LPI recibe señales que representan la sensación del tacto, la propiocepción y la visión e integra dichas señales para determinar la identidad de un objetivo (Aguirre y D´Esposito, 1997). La ubicación estratégica del giro angular entre el lóbulo occipital y el área del habla de Wernicke da por resultado que sea "la región que convierte el lenguaje escrito en lenguaje hablado y viceversa…" (Greshwind, 1965).

Se ha descrito al LPI como el lugar en donde "todos los hechos se almacenan y recuperan" (Bear, 1983). También se le ha descrito como "un área de asociación de áreas de asociación" (Greschwind, 1965). El recuerdo (recuperación de contenido específico) y el conocimiento (percepción de que la información procesada es del pasado) activan al LPI lo mismo que a partes del surco intraparietal. El recuerdo también activa bilateralmente al giro fusiforme anterior, el cual procesa información visual relacionada con los objetos (Wheeler y Buckner, 2004). En un estudio, el LPI izquierdo, el área corporal estriada, la corteza premotora y motora suplementaria se activaron cuando el observador vio movimientos corporales que estaban dentro de su rango de capacidad motora (es decir, era capaz de imitarlos) (Blackemore y Decety, 2001). El LPI desempeña una función importante cuando el yo adopta la perspectiva de los demás (Ruby y Decety, 2001) y puede ser parte de un "mecanismo de interés" (Decety y Chaminade, 2003). La función del LPI es codificar y recuperar secuencias motoras. Se ha propuesto que diferentes áreas dentro de él codifican diferentes tipos de secuencias; por ejemplo, el giro angular participa particularmente en la evaluación de los mensajes visuales y la selección de una secuencia motora apropiada en respuesta (Ruby *et al.*, 2002); el LPI y el giro supramarginal se activan en el aprendizaje de habilidades (lado derecho) y el uso de herramientas (lado izquierdo). Se especula que el giro supramarginal almacena información sobre las posiciones de las extremidades y las manos con base en la experiencia previa. La recuperación de un recuerdo motor previamente formado puede ser importante en la elaboración de la habilidad y para adaptarla a una nueva situación (Seidler y Noll, 2008; Vingerhoets, 2008).

Aunque el tamaño de los LPI izquierdo y derecho no es significativamente diferente, se han descubierto asimetrías cuando se incluye el sexo en el análisis. El volumen total del LPI es mayor en los varones que en las mujeres y el LPI izquierdo es más largo en los varones que en las mujeres (es decir, asimetría hacia la izquierda). La asimetría es menos marcada en las mujeres en las que el LPI derecho es más largo que el izquierdo (Frederikse *et al.*, 1999; Chen *et al.*, 2007). Una subdivisión del giro supramarginal (área PEcm) que forma parte de su aspecto inferior, explica la mayor parte de las diferencias de género (Caspers *et al.*, 2008). Se ha informado de una asimetría débil hacia la izquierda en el caso de pacientes con el trastorno de personalidad limítrofe. Los síntomas psicóticos y los rasgos de personalidad esquizoides de estos pacientes se correlacionaron con un mayor tamaño del LPI, lo que sugiere una deficiencia en el desarrollo neurológico del lado derecho (Irle *et al.*, 2005, 2007). En otro estudio se observó un aumento, en relación con los sujetos control, en la materia gris del giro supramarginal derecho, que era específico de deficiencias en la comunicación y la interacción sociales y en el comportamiento estereotipado repetitivo de los niños con el trastorno de espectro autista (Brieber *et al.*, 2007).

El giro supramarginal del LPI izquierdo trabaja cooperativamente con la corteza prefrontal dorsolateral izquierda en apoyo de la memoria de trabajo. Collette *et al.* (2007) descubrieron que estas dos áreas se activan durante la actividad de la memoria de trabajo en los sujetos control, pero no lograron mostrar una activación en los pacientes con el trastorno de estrés postraumático. Esta falla en la activación al parecer refleja una reducción en la actualización de la memoria de trabajo más que en las operaciones de mantenimiento de ésta. Se señala que la reducción en su actualización tiene relación con la dificultad para concentrarse y recordar qué informan los pacientes con el trastorno de estrés postraumático (Moores *et al.*, 2008).

Consideraciones conductuales

Esquizofrenia

Se sabe que los pacientes con esquizofrenia tienen deficiencias en la atención (Laurens *et al.*, 2005). Dado que la corriente visual dorsal sirve a áreas del lóbulo parietal importantes en la atención, se ha planteado la hipótesis de que posiblemente haya un defecto en el sistema, que sea la base de las deficiencias en la atención de esta población (Laycock *et al.*, 2007). Sin embargo, al parecer hay evidencias limitadas que sustenten esta hipótesis (Skottun y Skoyles, 2008).

Se ha informado de reducciones en el volumen del LPI en los pacientes con esquizofrenia (Schlaepfer *et al.*, 1994; Goldstein *et al.*, 1999) y también en todas las regiones subparietales de un grupo de 53 pacientes con esquizofrenia y trastorno esquizotípico de personalidad (Zhou *et al.*, 2007). Los delirios de pasividad de los individuos con esquizofrenia se asocian con la hiperactividad y también con reducciones en el volumen de la materia gris del lóbulo parietal inferior (Dankert *et al.*, 2004; Maruff *et al.*, 2005). Se ha des-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

cubierto que los pacientes con esquizofrenia (varones) muestran una inversión en el giro angular izquierdo normal mayor que en el derecho (Frederikse *et al.*, 2000; Niznikiewicz *et al.*, 2000). Estas regiones son la base del lenguaje y tal vez ayuden a explicar los trastornos de lenguaje y pensamiento que se hallan en la esquizofrenia (Shenton *et al.*, 2001). Whalley *et al.* (2004) descubrieron que durante una tarea verbal los sujetos en riesgo elevado de esquizofrenia mostraron una mayor activación en el LPI izquierdo en comparación con los sujetos control. Se indicó que la activación excesiva del LPI es una acción compensatoria relacionada con la atención a la tarea y la preparación de una respuesta adecuada. Los sujetos en riesgo de padecer esquizofrenia que manifestaron síntomas aislados informaron dificultades para concentrar la atención y mostraron una activación excesiva en relación con el estado del surco intraparietal. En otro estudio, se observó que una reducción en el volumen de la materia gris en el precúneo en los varones con esquizofrenia estaba acompañada por regiones pequeñas de mayor materia gris en el LPI derecho (Shapleske *et al.*, 2002). El lóbulo parietal posterior y el precuneo se han relacionado con la distinción que uno hace entre el yo y los otros (Meltzoff y Decety, 2003).

El LPI forma parte de la red frontal-límbica-temporal-parietal relacionada con la esquizofrenia (Torrey, 2007). Se ha informado sobre una asimetría reducida en los individuos con esquizofrenia, en los cuales el LPI izquierdo es más pequeño y el derecho es más grande que en el caso de los sujetos control (Frederikse *et al.*, 2000; Niznikiewicz *et al.*, 2000; Nieremberg *et al.*, 2005). El menor tamaño de la corteza temporoparietal izquierda, que incluye al giro supramarginal izquierdo, se correlaciona con la gravedad de las alucinaciones auditivas en los pacientes con esquizofrenia (Gaser *et al.*, 2004).

Un grupo de varones con esquizofrenia y trastorno de personalidad antisocial fue comparado con base en el historial de conducta violenta con un grupo control sano. Mediante imágenes por resonancia magnética funcional. Los varones con esquizofrenia y antecedentes de comportamiento violento manifestaron una activación reducida en el precuneo, el LPI derecho, el giro frontal izquierdo y el giro cingulado anterior. Los varones con el trastorno de personalidad antisocial también mostraron una activación reducida en el precuneo, el giro frontal izquierdo y el giro cingulado anterior. La activación reducida del LPI derecho en los sujetos con esquizofrenia se asoció aún más con calificaciones de violencia. Se especuló que la participación combinada del LPI derecho y la corteza frontal reflejaba un control ejecutivo deteriorado (Kumari *et al.*, 2006). La memoria episódica, asociada con el precuneo, es uno de los elementos neuropsicológicos más gravemente dañados en la esquizofrenia (Reichenberg y Harvey, 2007).

Atención

Se han descrito tres redes de la atención que se relacionan con la corteza parietal. La red por omisión, que ya se describió, se activa durante los estados de reposo. Se considera que la red por omisión es la base del procesamiento de la divagación mental internamente dirigida, que comprende pensamientos espontáneos e introspectivos, le recuerda a uno su papel en sucesos pasados o le permite planear el futuro (Raichle *et al.*, 2001; Frasson y Marrelec, 2008). Cuando se activa cualquiera de las otras dos redes de la atención (dorsal y ventral), la red por omisión se suprime.

Corbetta *et al.* (2000) informaron que la red de la atención dorsal se activa cuando se le presentan estímulos externos importantes en forma ascendente o cuando al sujeto se le pide que dirija la atención voluntariamente hacia una clave específica en forma descendente. Las estructuras de la red de atención dorsal se activan de manera bilateral y comprenden la corteza del surco intraparietal y la unión del surco precentral frontal y superior (campo ocular frontal).

La red de atención ventral consiste en la unión temporoparietal derecha y la corteza frontal ventral derecha. Cuando se concentra la atención, la red dorsal se suprime para impedir que la atención se desvíe hacia estímulos distractores (Todd *et al.*, 2005). Se piensa que la red de atención ventral actúa en conjunto con las señales de la red de atención dorsal, para proporcionar una señal de interrupción o reposicionamiento coincidente con el cambio en la atención hacia un objetivo externo nuevo ("¿Es mi teléfono el que suena?") O hacia un nuevo pensamiento ("¿Me acordé de apagar la estufa?") Puede activarse al reorientarse, cuando el individuo no está realizando una tarea; sin embargo, en la mayor parte de las situaciones reacciona y es la base de la reorientación en respuesta a estímulos novedosos importantes seleccionados por el sistema dorsal (Corbetta *et al.*, 2008).

Negligencia espacial

Se considera que la negligencia espacial es un trastorno de la atención visual. Los pacientes no reconocen el lado opuesto de su cuerpo y no lo vestirán (apraxia de vestimenta). Los pacientes suelen no ser conscientes de la deficiencia (anosognosia). Es común la incapacidad para copiar correctamente una figura simétrica dibujada en forma simple (apraxia de construcción). Tradicionalmente se ha relacionado con esto al LPI derecho en la unión temporoparietal (Mort *et al.*, 2003). Hay un mapa del cuerpo contralateral y el espacio peripersonal en el LPI izquierdo, pero en el LPI izquierdo hay tanto un mapa ipsilateral como uno contralateral. La pérdida del mapa que

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

se encuentra en el hemisferio izquierdo tiene poco o nulo efecto debido a que hay un mapa del medio campo derecho redundante en el hemisferio derecho. Una lesión en el hemisferio derecho genera una pérdida del mapa del lado izquierdo. Se plantea la teoría de que como el cerebro no puede localizar los objetos en el lado opuesto después de una lesión en el lóbulo parietal no dominante, no es posible prestar atención a los objetos y, por tanto, éstos se ignoran.

La negligencia espacial puede darse después de sufrir un daño en varias áreas, entre las que se hallan los sitios subcorticales (núcleo caudado, putamen y pulvinar), el lóbulo frontal y el giro temporal superior. Es más frecuente, sin embargo, que con la negligencia espacial se relacione el LPI y, en particular, la unión temporoparietal, lo que comprende la materia blanca que está en las profundidades de esta corteza (Mort *et al.*, 2003; Thiebaut de Schotten *et al.*, 2005). La negligencia del espacio personal se correlaciona con lesiones en los giros supramarginal y postcentral, en los que tiene cierta participación el giro temporal superior posterior (Committeri *et al.*, 2007). Una lesión que se circunscribe al giro temporal superior posterior también puede generar negligencia espacial (Karnath *et al.*, 2001). Las lesiones que afectan a las rutas de la materia gris entre la región temporoparietal y la corteza frontal se han relacionado con una seminegligencia, pero no ocasionan, por fuerza, la negligencia. Sin embargo, los daños en estas rutas o en las conexiones entre las redes de atención dorsal y ventral pueden afectar la atención cuando se busca cambiarla de un objetivo en un ambiente a otro (Doricchi *et al.*, 2008). Puesto que la red de atención ventral se localiza en el hemisferio derecho, su pérdida puede inhibir los intentos por dirigir la atención hacia el lado contrario a la lesión (He *et al.*, 2007).

Un daño en la corriente visual ventral (temporal), que tiene que ver con la información detallada sobre los objetos, genera un deterioro alocéntrico. Un daño en la corriente visual dorsal (parietofrontal) genera deficiencias egocéntricas (Grimsen *et al.*, 2008). Se ha informado que la estimulación vestibular calórica mejora con el tiempo muchos elementos de la negligencia sensorial, incluida la anosognosia por hemiplejia izquierda (Vallar *et al.*, 2005; Rode *et al.*, 1998; Bottini *et al.*, 2005). Se cree que la anosognosia de la hemiplejia se debe a una pérdida de la capacidad de planeación motora (Vallar *et al.*, 2003).

Ataxia óptica

La ataxia óptica se aprecia tras una lesión en cualquier lado relacionado con la corriente de procesamiento visual dorsal en el lóbulo parietal superior posterior, y se ha visto después de lesiones en o cerca del SIP medial (Pisella *et al.*, 2000; Roy *et al.*, 2004). Los pacientes se ven afectados en su capacidad para alcanzar y agarrar objetos con cualquier mano en el campo visual contrario a la lesión. Sus esfuerzos son inexactos cuando utilizan la visión periférica (corriente visual dorsal), pero la exactitud es normal cuando se valen de la visión foveal (corriente visual ventral). Los errores para señalar mejoran con el tiempo en una forma que sugiere que la recuperación conlleva una posible interacción entre la corriente visual dorsal dañada y la corriente visual ventral intacta (Himmelbach y Karnath, 2005; Karnath y Perenin, 2005). Las corrientes dorsal y ventral no trabajan en forma independiente pues los pacientes con lesiones parietales no suelen tener éxito en la realización de todas las tareas visoespaciales en las que se utilizan solamente las corrientes ventrales intactas (Ellison y Cowey, 2007).

Apraxia

La apraxia es la incapacidad para realizar actos motores aprendidos que se ejecutan con destreza pese a la preservación de los sistemas motor y sensorial, la comprensión, la cooperación y la coordinación. La apraxia ideomotora es el deterioro que se da en el desempeño a pesar de la preservación del funcionamiento sensorial, motor y lingüístico (Heilman y Rothi, 2003). El paciente no realiza un movimiento significativo de una extremidad cuando se le solicita. Muchos autores incluyen la incapacidad para imitar gestos como parte de la apraxia ideomotora.

La apraxia ideacional es un deterioro en la capacidad para realizar las acciones secuenciales apropiadas de una tarea compleja constituida por varios pasos. Se trata de una perturbación del plan de movimiento en el espacio y el tiempo o de su activación apropiada. El paciente no puede idear un plan para llevar a cabo movimientos en una secuencia apropiada. La apraxia ideacional se asocia con lesiones en el lóbulo parietal izquierdo exclusivamente o en combinación con lesiones temporales y frontales.

El lóbulo parietal izquierdo se activa cuando se realizan movimientos significativos con las extremidades, y la apraxia ideomotora se aprecia después de una lesión en el lóbulo parietal izquierdo. En razón de que muchos movimientos significativos suponen el uso de herramientas, conocer la ubicación exacta en la que se utiliza dicha herramienta es útil para entender la apraxia y la rehabilitación del paciente (Wheaton, 2007). Las áreas específicas asociadas con la apraxia comprenden la corteza de y alrededor del SIP izquierdo y el giro frontal medio izquierdo (Haaland *et al.*, 2000). Las lesiones del lado derecho también pueden generar una apraxia, lo mismo que una lesión en el cuerpo calloso anterior (Leiguarda y Marsden, 2000; Petreska *et al.*, 2007). Un modelo práctico propone que el lóbulo parietal inferior izquierdo es un área in-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tegradora que reúne información de las corrientes visuales dorsal y ventral. Se trata de un área que procesa representaciones de posiciones de partes del cuerpo y genera planes para realizar movimientos con las extremidades (Buxbaum *et al.*, 2007). El lóbulo frontal es responsable de la producción de gestos.

Síndrome de Gerstmann

El reconocimiento pantomímico (reconocimiento de gestos comunes) puede perderse después de sufrir un daño en el LPI dominante. Una lesión relacionada con el giro angular (AB 39) puede producir parte de o todo el síndrome de Gerstmann:

- Confusión izquierda-derecha (la confusión izquierda-derecha entre los adultos neurológicamente intactos se percibe en 9% de los varones y 18% de las mujeres).
- Agnosia dactilar (dificultad para nombrar los dedos).
- Disgrafía (dificultad para escribir).
- Discalculia (dificultad con los números).

Síndrome de Balint

El paciente con el síndrome de Balint es incapaz de ver el campo visual en su conjunto y se fija sólo en una parte, una forma de visión de túnel (simultagnosia). El daño bilateral al LPI posterior, que comprende la corteza occipital adyacente, puede producir el síndrome de Balint:

- Apraxia óptica (los ojos tienden a permanecer fijos –atorados– en un objetivo visual, aunque no se ven afectados los movimientos oculares espontáneos).
- Ataxia óptica (una deficiencia en el uso de la orientación visual para agarrar un objeto).
- Simultagnosia (ver sólo los componentes de un objeto visual; incapacidad para ver el objeto en su totalidad).

La causa más común de este trastorno es un daño bilateral en el área occitoparietal, que con frecuencia se extiende con la profundidad suficiente para afectar al precuneo (Reichle *et al.*, 2001).

Otras consideraciones

Una lesión que afecte al LPI no dominante puede producir una deficiencia en el procesamiento del componente no sintáctico del lenguaje (aprosodia). En esta situación, los pacientes no logran apreciar los aspectos de un mensaje verbal transmitidos por medio del tono, el volumen y el ritmo de las palabras (es decir, el tono emocional).

Van Essen *et al.* (2006) descubrieron que los sujetos con el síndrome de William mostraban poca asimetría en la fisura lateral y ninguna en el surco temporal superior, en comparación con los sujetos de control. Los autores señalaron que a la luz de las habilidades lingüísticas relativamente intactas y las acentuadas respuestas emocionales a la música en los sujetos con el síndrome de William, las anormalidades en los pliegues corticales podrían reflejar circuitos corticales alterados en lugar de una simple reducción de tamaño.

Se ha demostrado que los individuos que padecen el trastorno de personalidad limítrofe tienen los lóbulos parietales de menor tamaño; asimismo, el precuneo derecho muestra una menor metabolización de la glucosa en estado de reposo y un menor tamaño en los individuos con el trastorno de personalidad limítrofe (Lange *et al.*, 2005; Irle *et al.*, 2007). También se ha comprobado que el giro postcentral derecho es más grande en los individuos con un diagnóstico comórbido de amnesia disociativa o trastorno de identidad disociativo. Además, se ha informado que los individuos con el trastorno de personalidad limítrofe tienen umbrales de dolor elevados, lo mismo que una menor actividad en el precuneo en respuesta al dolor (Schmahl *et al.*, 2006). Irle y colaboradores (2007) señalaron que el menor tamaño del precuneo posiblemente encuentre relación con síntomas de despersonalización. Se ha especulado que el hecho de que el giro postcentral tenga un mayor tamaño puede vincularse con la amnesia disociativa o el trastorno de identidad disociativo reflejo de un abuso infantil grave (Lange *et al.*, 2005; Irle *et al.*, 2007).

Las apoplejías del lóbulo parietal pueden generar síntomas extraños y pasajeros que pueden resultar confusos tanto para los pacientes como para los clínicos. Se han descrito sensaciones de parestesia, entumecimiento, calor o frío. Éstas pueden iniciarse de manera local y extenderse a otras partes corporales contiguas. Las apoplejías que comienzan posteriormente pueden ocasionar una distorsión pronunciada de la imagen corporal. Es posible que las extremidades se sientan más pesadas o como si desaparecieran. Aún más extraño, los pacientes han informado sentir que alguien está parado cerca o la aparición de una tercera extremidad. Se reporta que los pacientes con esquizofrenia recién diagnosticada presentan mayor alargamiento de los surcos del lóbulo parietal (Rubin *et al.*, 1993).

Las semejanzas entre la histeria y la patología del lóbulo parietal deben subrayarse de nuevo. Los pacientes con lesiones en los lóbulos parietales pueden manifestar una inconsistencia acentuada en su desempeño en las tareas, por ejemplo que el paciente puede tener éxito en una tarea que momentos antes parecía imposible.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Critchley, M. (1953). *The Panetal Lobes.* London: Edward Arnold.

Hecanen, H., y Albert, M.L. (1978). *Human Neuropsychology.* New York: Wiley.

Hyvarine, J. (1982). *The Parietal Cortex of Monkey and Man*. New York: Springer-Verlag.

Lishman, W.A. (1987). *Organic Psychiatry.* (2nd ed.). Boston: Blackwell Scientific.

Milner, A.D., y Goodale, M.A. (2006). *The Visual Brian in Action*. (2nd ed.). Oxford Psychology Series. New York. Oxford University Press.

Siegel, A.M., Andersen, R.A., Freund, H-J., y Spencer, D.D. (2003). *The Parietal Lobes.* Advances in Neurology, Volume 93. Baltimore: Lippincott Williams &Wilkins.

Tilney, F., y Riley, H.A. (1938). *The Form and Functions of the Central Nervous System: An Introduction to the Study of Nervous Diseases*. (3rd ed). New.York: Hoeber.

Zeki, S. (1993). *A Vision of the Brain*. Boston: Blackwell Scientific Publications.

REFERENCIAS

Abdullaev, Y., y Posner, M.I. (2005). How the brain recovers following damage. *Nat. Neurosci. 8*:1424-1425.

Abraham, A., Werning, M., Rakoczy, H., Yves von Cramon, D., y Schubotz, R.I. (2008). Minds, persons, and space: An fMRI investigation into the relational complexity of higher-order intentionality. *Conscious Conn. 17*:438-450.

Aguirre, G.K., y D' Esposito, M. (1997). Environmental knowledge is subserved by separable dorsal/ventral neural areas. *J. Neurosci. 17*:2512-2518.

Alkire, M.T., Pomfrett, C.J.D., Haier, R.J., Gianzero, M.V., Chan, C.M., Jacobsen, B.P., y Fallon, J.H. (1999). Functional brain imaging during anesthesia in humans: Effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology, 90*:701-709.

Alkire, M.T., Hudetz, A.G., y Tononi, G. (2008). Consciousness and anesthesia. *Science, 322*:876-880.

Andersen, R.A. (1997). Multimodal integration for the representation of space in the posterior parietal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 352*:1421-1428.

Andersen, R.A., y Buneo, C.A. (2003). Senorimotor integration in posterior parietal cortex. *Adv. Neurol. 93*:159-177.

Anderson, S.W., y Rizzo, M. (1994). Hallucinations following occipital lobe damage: The pathological activation of visual representations. *J. Clin. Exp. Neuropsychol. 16*:651-653.

Astafiev, S.V., Stanley, C.M., Shulman, G.L., y Corbetta, M. (2005). Extrastriate body area in human occipital cortex responds to the performance of motor actions. *Nat. Neurosci. 7*:542-548.

Bear, D.M. (1983). Hemispheric specialization and the neurology of emotion. *Arch. Neurol. 40*:95-202.

Beauchamp, M.S., Petit, L., Ellmore, T.M., Ingeholm, J., y Haxby, J. V. (2001). A parametric fMRI study of overt and covert shifts of visuo-spatial attention. *Neuroi-mage, 14*:310-321.

Becker, H.G.T., Erb, M., y Haarmeier, T. (2009). Differential dependency on motion coherence in subregions of the human MT+ complex. *Eur. J. Neurosci. 28*:1674-1685.

Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C.A.M., Boulby, P.A., Barker, G.J., *et al.* (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat. Neurosci. 6*:750-757.

Behrmann, M., Geng, J.J., y Shomstein, S. (2004). Parietal cortex and attention. *Curr. Opin. Neurobiol, 14*:212-217.

Binkofski, F., Buccino, G., Stephan, K.M., Rizzolatti, G., Seitz, R.J., y Freund, H-J. (1999). A parieto-premotor network for object manipulation: evidence from neuroimaging. *Exp. Brain Res. 128*:210-213.

Binkofski, F., Kunesch, E., Classen, J., Seitz, R.J., y Freund, H-J. (2001). Tactile apraxia: unimodal apractic disorder of tactile object exploration associated with parietal lobe lesions. *Brain, 124*:132-144.

Bisley, J.W., y Goldberg, M.E. (2003). Neuronal activity in the lateral intraparietal area and spatial attention. *Science, 299*:81-86.

Blakemore, S-J., y Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nat. Rev. Neurosci. 2*:561-567.

Bottini, G., Paulesu, E., Gandola, M., Loffredo, S., Scarpa, P., Sterzi, R., Santilli, I., *et al.* (2005). Left caloric vestibular stimulation ameliorates right hemianesthesia. *Neurology, 65*:1278-1283.

Bremmer, F. (2005). Navigation in space -the role of the macaque ventral intraparietal area. *J. Physiol. 566*:29-35.

Bridge, H., Thomas, O., Jbabdi, S., y Cowey, A. (2008). Changes in connectivity after visual cortical brain damage underlie altered visual function. *Brain, 5131*:1433-1444.

Brieber, S., Neufang, S., Burning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., Fink, G.R., *et al.* (2007). Structural brain abhnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry, 48*:1251-1258.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Britten, K.H. (2008). Mechanisms of self-motion perception. *Annu. Rev. Neurosci. 31*:389-410.

Buchsbaum, M. S., Wu, J., Haier, R., Hazlett, E., Ball, R., Katz, M., Sokolski, K., et al. (1987). Positron emission tomography assessment of effects of benzodiazepines on regional glucose metabolic rate in patients with anxiety disorder. *Life Sci. 40*:2393-2400.

Burgess, N., Becker, S., King, J.A., y O' Keefe, J. (2001). Memory for events and their spatial context: models and experiments. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 356*: 1493-1503.

Buschman, T.J., y Miller, E.K. (2007). Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science, 315*:1860-1862.

Buxbaum, L.J., Sirigu, A., Schwartz, M.F., y Klatzky, R.L. (2003). Cognitive representations of hand posture in ideomotor apraxia. *Neuropsychologic, 41*:1091-1113.

Buxbaum, L.J., Kyle, K., Grossman, M., y Coslett, H.B. (2007). Left inferior parietal representations for skilled hand-object interactions: evidence from stroke and corticobasal degeneration. *Cortex, 43*:411-423.

Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K., y Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation in interindividual variability. *Neuroimage, 33*:430-448.

Caspers, S., Eickhoff, S.B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K., y Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in Stereotaxic space, *Brain Struct. Fund. 212*:481-495.

Cavanna, A.E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS Spectrums, 12*:545-552.

Cavanna, A.E., y Trimble, M.R. (2006). The precuneus: review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain, 129*:564-583.

Chen, X., Sachdev, P.S., Wen, W., y Anstey, K.J. (2007). Sex differences in regional gray matter in healthy individuals aged 44-48 years: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage, 36*:691-699.

Chiarello, C., Lomvardino, L.J., Kacinik, N.A., Otto, R., y Leonard, C.M. (2006). Neuroanatomical and behavioral asymmetry in an adult compensated dyslexic. *Brain Lang. 98*:169-181.

Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Arigoni, F., Delfoiore, G., Degueldre, C.L.A., y Salmon, E. (2007). Mapping the updating process: common and specific f brain activations across different versions of the running span task. *Cortex, 43*:146-158.

Committeri, G., Pitzalis, S., Galati, G., Patria, F., Pelle, G., Sabatini, U., Castriota-Scanderbeg, A., et al. (2007). Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain, 130*:431-441.

Connolly, J.D., Andersen, R.A., y Goodale, M.A. (2003). FMR1 evidence for a "parietal reach region" in the human brain. *Exp. Brain Res. 153*:140-145.

Corbetta, M., Kincade, J.M., Ollinger, J.M., McAvoy, M.P., y Shulman, G.L. (2000). Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nat. Neurosci. 3*:292-297.

Corbetta, M., Tansy, A.P., Stanley, C.M., Astafiev, S.V., Snyder, A.Z., y Shulman, G.L. (2005). A functional MRI study of preparatory signals for spatial location and objects. *Neuropsychologia, 43*:2041-2056.

Corbetta, M., Patel, G., y Shulman, G. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron, 58*:306-324.

Craggs, J.G., Sanchez, J., Kibby, M.Y., Gilger, J.W., y Hynd, G.W. (2006). Brain morphology and neuropsychological profiles in a family displaying dyslexia and superior nonverbal intelligence. *Cortex, 42*:1107-1118.

Critchley, M. (1964). The problem of visual agnosia. *J. Neurol. Sci. 1*:274-290.

Dankert, K., Saoud, M., y Maruff, P. (2004). Attention, motor control and motor imagery in i schizophrenia: implications for the role of the parietal cortex. *Schizophr. Res. 70*:241-261.

David, N., Cohen, M.X., Newen, A., Bewernick, B.H., Shah, N.J., Fink, G.R., y Vogeley, K. (2007). The extrastriate cortex distinguishes between the consequences of one's own and others' behavior. *Neuroimage, 36*:1004-1014.

Davis, S.W., Dennis, N.A., Daselaar, S.M., Fleck, M.S., y Cabeza, R. (2008). Que PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cereb. Cortex, 18*:1201-1209.

d'Avossa, G., Tosetti, M., Crespi, S., Biagi, L., Burr, D.C., y Morrone, M.C. (2006). Spatiotopic selectivity of BOLD responses to visual motion in human area MT. *Nat. Neurosci. 10*:249-255.

Decety, J., y Chaminade, T. (2003). Neural correlates of feeling sympathy. *Neuropsychologia, 41*:127-138.

den Ouden, H. E. M., Frith, U., Frith, C., y BlaKemore, S-J. (2005). Thinking about intentions. *Neuroimage, 28*:787-796.

DeRenzi, E., y Spinnler, H. (1967). Impaired performance on color tasks in patients with hemispheric damage. *Cortex, 3*:194-216.

Devinsky, O., Bear, D., y Volpe, B.T. (1988). Confusional states following posterior cerebral artery infarction. *Arch. Neurol. 45*:160-163.

Doricchi, F., Thiebaut de Scftotten, M., Tomaiuolo, F., y Bartolomeo, P. (2008). White matter (dis) connections and gray matter (dys) functions in visual neglect: Gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex, 44*:983-995.

Downing, P.E., Jiang, Y., Shuman, M., y Kanwisher, N. (2001). A cortical area selective for visual processing of the human body. *Science, 293*:2470-2473.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Drew, T., Anjujar, J-E., Lajoie, K., y Yakovenko, S. (2008). Cortical mechanisms involved in visuomotor coordination during precision walking. *Brain Res. Rev. 57*:199-211.

Eickhoff, S.B., Schleicher, A., Zilles, K., y Amunts, K. (2006a). The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb. Cortex, 16*:268-279.

Eickhoff, S.B., Weiss, P.H., Amunts, K., Fink, G.R., y Zilles, K. (2006b). Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum. Brain Mapp. 27*:611-621.

Ellison, A., y Cowey, A. (2007). Time course of the involvement of the ventral and dorsal visual processing streams in a visuospatial task. *Neuropsychologia, 45*:3335-3339.

Farrer, C., y Frith, C.D. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *Neuroimage, 15*:596-603.

Farrow, T.F., Zheng, Y., Wilkinson, I.D., Spence, S.A., Deakin, J.F., Tarrier, N., Griffiths, P.D., et al. (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport, 12*:2433-2438.

Felician, O., Romaiguere, P., Anton, J-L., Nazarian, B., Roth, M., Poncet, M., y Roll, J-P. (2004). The role of the human left superior parietal lobule in body part localization. *Ann. Neurol. 55*:749-751.

ffytche, D.H., Howard, R.J., Brammer, M.J., David, A., Woodruff, P., y Williams, S. (1998). The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations. *Nat. Neurosci. 1*:1247-1260.

Fiset, P., Paus, T., Daloze, T., Plourde, G., Meuret, P., Bonhomme, V., Hajj-Ali, N., *et al.* (1999). Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J. Neurosci. 19*:5506-5513.

Fransson, P., y Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage, 42*:1178-1184.

Fredrikson, M., Fischer, H., y Wik, G. (1997). Cerebral blood flow during anxiety provocation. *J. Clin. Psychiatry, 58*(Suppl. 16):16-21.

Frederikse, M., Lu, A., Aylward, E., Barta, P., Sharma, T., y Pearlson, G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 157*:422-427.

Frederikse, M.E., Lu, A., Aylward, E.H., Barta, P.E., y Pearlson, G.D. (1999). Sex differences in the inferior parietal lobule. *Cereb. Cortex, 9*:896-901.

Frederikse, M.E., Lu, A., Aylward, E., Barta, P., Sharma, T., y Pearlson, G. (2000). Sex differences in inferior parietal lobule volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 157*:422-427.

Gallagher, S. (2000). Philosophical conceptions of the self: Implications for cognitive science. *Trends Cogn. Sci. 4*:14-21.

Gaser, C., Nenadic, I., Volz, H.P., Büchel, C., y Sauer, H. (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb. Cartex, 14*:91-96.

Geschwind, N. (1965). Disconnection syndromes in animals and man. Part I and II. *Brain, 88*:237-294, 585-644.

Goldstein, J.M., Goodman, J.M., Seidman, L.J., Kennedy, D.N., Makris, N., Lee, H., Tourville, J., *et al.* (1999). Cortical abnormalities in schizophrenia identified by structural magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry, 56*:537-547.

Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Woods, R.P., y Phelps, M.E. (1992). Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain, 115*:565-587.

Graziano, M.S.A., y Cooke, D.F. (2005). Parieto-frontal interactions, personal space, and defensive behavior. *Neuropsychologia, 44*:845-859.

Grefkes, C., y Fink, G.R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *J. Anat. 207*:3-17.

Grimsen, C., Hildebrandt, H., y Fahle, M. (2008). Dissociation of egocentric and allocentric coding of space in visual search after right middle cerebral artery stroke. *Neuropsychologia, 46*:902-914.

Grol, M.J., Majdandzic, J., Stephan, K.E., Verhagen, L., Kijkerman, H.C., Bekkering, H., Verstraten, F.A.J., *et al.* (2007). Parieto-frontal connectivity during visually guided grasping. *J. Neurosci. 27*:11877-118887.

Gündel, H., O'Connor, M-F., Littrell, L,, Fort, C., y Lane, R.D. (2001). Functional neuroanatomy of Grief: An fMRI study. *Am. J. Psychiatry, 160*:1946-1953.

Gusnard, D.A., y Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci. 2*:685-694.

Haaland, K.Y., Harrington, D.L., y Knight, R.T. (2000). Neural representations of skilled movement. *Brain, 123*:2306-2313.

Hadjikhani, N., Sanchez del Rio, M., Wu, O., Schwartz, E., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K.K., Cutrer, F.M., et al. (2001). Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98*:4687-4692.

Hanakawa, T., Immisch, I., Toma, K., Dimyan, M.A., Van Gelderen, P., y Hallett, M. (2003). Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J. Neurophysiol. 89*:989-1002.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

He, B.J., Snyder, A.Z., Vincent, J.L., Epstein, A., Shulman, G.L., y Corbetta, M. (2007). Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, *53*:905-918.

Hecaen, H., y Albert, M.L. (1978). *Human Neuropsychology.* (New York: Wiley.)

Heilman, K. M., y Rothi, L.J.G. (2003). Apraxia. In: K.M.Heilman and E.Valenstein (eds.) C*linical Neuropsychology.* (New York: Oxford University Press, pp. 215-235.)

Hendry, S.H.C., y Reid, R.C. (2000). The koniocellular pathway in primate vision. *Annu. Rev. Neurosci. 23*:127-153.

Hermann, D., Smolka, M.N., Klein, S., Heinz, A., Mann, K., y Braus, D.F. (2007). Reduced fMRI activation of an occipital area in recently detoxified alcohol-dependent patients in a visual and acoustic paradigm. *Addict. Biol. 12*:117-121.

Himmelbach, M., y Karnath, H-O. (2005). Dorsal and ventral stream interaction: contributions from optic ataxia. *J. Cogn. Neurosci. 17*:632-640.

Himmelbach, M., Karnath, H.-O., Perenin, M.-T., Franz, V.H., y Stockmeier, K. (2006). A general deficit of the "automatic pilot" with posterior parietal cortex lesions? *Neuropsychologic, 44*:2749-2756.

Hobson, J.A., Pace-Schott, E.F., y Stickgold, R. (2000). Dreaming and the brain; Toward a cognitive neuroscience of conscious states. *Behav. Brain Sci.23:*793-1121.

Ipata, A.E., Gee, A.L., Goldberg, M.E., y Bisley, J.W. (2006). Activity in the lateral intraparietal area predicts the goaf and latency of saccades in a free-viewing visual search task. *J. Neurosci. 26*:3656-3661.

Irle, E., Lange, E., y Sachsse, U. (2005). Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry, 57*:173-182.

Irle, E., Lange, E., Weniger, G., y Sachsse, U. (2007). Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res. 156*:139-149.

Isaacs, E.B., Edmonds, C.J., Lucas, A., y Gadian, D.G. (2001). Calculation difficulties in children of very low birthweight: A neural correlate. *Brain, 124*:1701-1707.

James, T.W., Culham, J., Humphrey, G.K., Milner, A.D., y Goodale, M.A. (2003). Ventral occipital lesions impair object recognition but not object-directed grasping: an fMRI study. *Brain, 126*:2463-2475.

Joseph, R. (1996). *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology.* Baltimore: Williams and Wilkins.

Karnath, H-O., y Perenin, M-T. (2005). Cortical control of visually guided reaching: evidence from patients with optic ataxia. *Cereb. Cortex, 15*:1561-1569.

Karnath, H.-O., Ferber, S., y Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature, 411*:950-953.

Kastner, A., y Ungerleider, L.G. (2001). The neural basis of biased competition in human visual cortex. *Neuropsychologia, 39*:1263-1276.

Kibby, M.Y., Kroese, J.M., Morgan, A-E., Hiemenz, J.R., Cohen, M.J., y Hynd, G.W. (2004). The relationship between perisylvian morphology and verbal short term functioning in children with neurodevelopmental disorders. *Brain Lang. 89*:122-135.

Koyama, M., Hasegawa, I., Osada, T., Adachi, Y., Nakahara, K., y Miyashita, Y. (2004). Functional magnetic resonance imaging of macaque monkeys performing visually guided saccade tasks: comparison of cortical eye fields with humans. *Neuron, 41*:795-807.

Kjaer, T.W., y Lou, H.C. (2000). Interaction between precuneus and dorsolateral prefrontal cortex may play a unitary role in consciousness: a principal component of analysis of rCBF. C*onscious Cogn. 9*:S59.

Kijaer, T.W., Nowak, M., y Lou, H.C. (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage, 17*:1080-1086.

Kumari, V., Aasen, I., Taylor, P., Ffytche, D.H., Das, M., Barkataki, I., Goswami, S., *et al.* (2006). Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation. *Schizophr. Res. 84*:144-164.

Lange, C., Kracht, L., Herholz, K., Sachsse, U., y Irle, E. (2005). Reduced glucose metabolism in temporo-parietal cortices of women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res. 139*:115-126.

Laurens, K.R., Kiehl, D.A., Bates, A.T., y Liddle, P.F. (2005). Attention orienting dysfunction during salient stimulus processing in schizophrenia. *Schizophr. Res. 75*:159-171.

Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., et al. (1999). Impaired effective cortical connectivity in vegetative state. *Neuroimage 9*:377-382.

Laureys, S., Owen, A.M., y Schiff, N.D. (2004). Brain function in coma, vegetative state and related disorders. *Lancet Neurol. 3*:537-546.

Laureys, S., Boly, Melanie, B., y Maquet, P. (2006). Tracking the recovery of consciousness from coma. *J. Clin. Invest. 116*:1823-1825.

Laycock, R., Crewther, S.G., y Crewther, D.P. (2007). Attention orienting dysfunction during salient novel stimulus processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.75*:159-171.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Leichnetz, G.R. (2001). Connections of the medial posterior parietal cortex (area 7m) in the monkey. *Anat. Rec. 263*:215-236.

Leiguarda, R.C., y Marsden, C.D. (2000). Limb apraxias: higher-order disorders of sensorimotor integration. *Brain, 123*:860-879.

Lewis, J.W., y Van Essen, D.C. (2000a). Mapping of architectonic subdivisions in the macaque monkey, with emphasis on parieto-occipital cortex. *J. Comp. Neurol. 428*:79- 111.

Lewis, J.W., y Van Essen, D.C. (2000b). Corticocortical connections of visual, sensorimotor, and multimodal processing areas in the parital lobe of the macaque monkey. *J. Comp. Neurol. 428*:112-137.

Lou, H.C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J.P., Nowak, M., Kjaer, T.W., Sackeim, H.A., et al. (2004). Parietal cortex and representation of the mental self. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101*:6827-6832.

Lustig, C., Snyder, A.Z., Bhakta, M., O'Brien, K.C., McAvoy, M., Raichle, M.E., Morris, J.C., *et al.* (2003). Functional deactivations: change with age and dementia of the Alzheimer type. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100*:14504-14509.

Malouin, F., Richards, C.L., Jackson, P.L., Dumans, F., y Doyon, J. (2003). Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study. *Hum. Brain Mapp. 19*:47-62.

Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J. Sleep Res. 9*:207-231.

Maquet, P., Degueldre, C., Delfiore, G., Aerts, J., Peters, J-M. Luxen, A., y Georges Franck, G. (1997). Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J. Neurosci. 17*:2807-2812.

Maquet, P., Faymonville, M.E., Degueldre, C., Delfiore, G., Franck, G., Luxen, A., y Lamy, M. (1999). Functional neuroanatomy of hypnotic state. *Biol. Psychiatry, 45*:327-333.

Maruff, P., Wood, S.J., Velakoulis, D., Smith, D.J., Soulsby, B., Suckling, J., Bullmore, E.T., *et al.* (2005). Reduced volume of parietal and frontal association areas in patients with schizophrenia characterized by passivity delusions. *Psychol. Med. 35*:783-789.

Mendez, M.F. (2000). Corticobasal ganglionic degeneration with Balint's syndrome. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 12*:273-275.

Mendez, M.F. (2001). Visuospatial deficits and preserved reading ability in a patient with posterior cortical atrophy. *Cortex, 37*:535-543.

Meltzoff, A.N., y Decety, J. (2003). What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 358*:491-500.

Mesulam, M.M. (1998). From sensation to cognition. *Brain, 121*:1013-1052.

Mitelman, S.A., y Buchsbaum, M.S. (2007). Very poor outcome schizophrenia: Clinical and neuroimaging aspects. *Int. Rev. Psychiatry, 19*:347-359.

Molko, N., Cachia, A., Riviere, D., Mangin, J.R., Bruander, M., LeBihan, D., Cohen, L. et al. (2004). Brain; anatomy in Turner Syndrome: Evidence for impaired social and spatial-numerical networks. *Cereb. Cortex, 14*:840-850.

Moores, K.A., Clark, C.R., McFarlane, A.C., Brown, G.C., Puce, A., y Taylor, D.J. (2008). Abnormal recruitment of working memory updating networks during maintenance of trauma-neutral information in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res, 163*:156-170.

Morland, A.B., Le, S., Carroll, E., Hoffmann, M.B., y Pambakian, A. (2004). The role of spared calcarine cortex and lateral occipital cortex in the responses of human hemianopes to visual motion. *J. Cogn. Neurosci. 16*:204-218.

Moro, V., Urgesi, C., Pernigo, S., Lanteri, P., Pazzaglia, M., y Aglioti, S.M. (2008). The neural basis of body form and body action agnosia. *Neuron, 60*:235-246.

Mort, D.J., Malhotra, P., Mannan, S.K., Rorden, C., Pambakian, A., Kennard, C., y Husain, M. (2003). The anatomy of visual neglect. *Brain, 126*:1986-1997.

Nagaratnam, N., Virk, S., y Brdarevic, O. (1996). Musical hallucinations associated with recurrence of a right occipital meningioma. *Br. J. Clin. Pract. 50*:56-57.

Naito, E., Scheperjans, F., Eickhoff, S.B., Amuns, K., Roland, P.E., Zilles, K., y Ehrsson, H.H. (2008). Human superior parietal lobule is involved in somatic perception of bimanual interaction with an external object. *J. Neurophysiol. 99*:695-703.

Nierenberg, J., Salisbury, D.F., Levitt, J.J., David, E.A., McCarley, R.W., y Shenton, M.E. (2005). Reduced left angular gyrus volume in first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 162*:1539-1541.

Niznikiewicz, M., Donnino, R., McCarley, R.W., Nestor, P.G., Iosifescu, D.V., O'Donnell, B., Levitt, J., *et al.* (2000). Abnormal angular gyrus asymmetry in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 157*:428-437.

Nordahl, C.W., Dierker, D., Mostafavi, I., Schumann, C.M., Rivera, S.M., Amaral, D.G., y Van Essen, D.C. (2007). Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J. Neurosci. 27*:11725-11735.

Nuding, U., Ono, S., Mustari, M.J., Buttner, U., y Glasauer, S. (2008). Neural activity in cortical areas MST and FEF in relation to smooth pursuit gain control. *Prog. Brain Res. 171*:261-264.

Ochsner, K.N., Knierim, K., Ludlow, D.H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., y Mackey, S. (2004).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Reflecting upon feelings: An fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J. Cogn. Neurosci. 16*:1746-1772.

O'Donnell, B.R., Bismark, A., Hetrick, W.P., Bodkins, M., Vohs, J.L., y Anatha, S. (2006). Early stage vision in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res. 86*:89-98.

Ono, S., y Mustari, M.J. (2006). Extraretinal signals in MSTd neurons related to volitional smooth pursuit. *J. Neurophysiol. 96*:2819-2825.

Orban, G.A. (2008). Higher order visual processing in macaque extrastriate cortex. *Physiolog. Rev. 88*:59-89.

Pa, J., y Hickok, G. (2007). A parietal-temporal sensory-motor integration area for the human vocal tract: Evidence from an fMRI study of skilled musicians, *Neuropsychologia*, *46*:362-368.

Panayiotopoulos, CP. (1999). Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: a review, a systematic study and differentiation from migraine. *Epileptic Disord. 1*:205-216.

Parekh, P.I., Spencer, J.W., George, M.S., Gill, D.S., Ketter, T.A., Andreason, P., Herscovitch, P., *et. al.* (1995). Procaine-induced increases in limbic rCBF correlate positively with increases in occipital and temporal EEG fast activity. *Brain Topogr. 7*:209-216.

Parvizi, J., Van Hoesen, G.W., Buckwalter, J., y Damasio, A. (2006). Neural connections of the posteromedial cortex in the macaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103*:1563-1568.

Pelphrey, K.A., Viola, R.J., y McCarthy, G. (2004). When strangers pass: processing of mutual and averted social gaze in the superior temporal sulcus. *Psychol. Sci. 15*:598-603.

Pessoa, L., Kastner, S., y Ungerleider, L. (2002). Attentional control of the processing of neural and emotional stimuli. *Brain Res. 15*:31-45.

Petreska, B., Adriani., M., Blanke, O., y Biliard, A.G. (2007). Apraxia: A review. *Prog. Brain Res. 164*:61-83.

Pisella, L., Grea, H., Tilikete, C., Vighetto, A., Desmurget, M., Rode, G., Boisson, D., *et al.* (2000). An "automatic pilot" for the hand in human posterior parietal cortex, toward reinterpreting optic ataxia. *Nat. Neurosci. 3*:729-736.

Posner, M., y Petersen, S.E. (1990). The attention system of the brain. *Annu. Rev. Neurosci. 13*:25-42.

Posner, M.I., y Dahaene, S. (1994). Attentional networks. *Trends Neurosci. 17*: 75-79.

Pourtois G., y Vuilleumier, P. (2006). Dynamics of emotional effects on spatial attention in the human visual cortex. *Prog. Brain Res. 156*:67-91.

Pourtois, G., Grandjean, D., Sander, D., y Vuilleumier, P. (2004). Electrophysiological correlates of rapid spatial orienting towards fearful faces. *Cereb. Cortex, 14*:619-633.

Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., y Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98*:676-682.

Rainville, P., Hofbauer, R.K., Paus, T., Duncan, G.H., Bushnell, M.C., y Price, D.D. (1999). Cerebral mechanisms of hypnotic induction and suggestion. *J. Cogn. Neurosci. 11*:110-125.

Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Miguel, E.C., Baer, L., Breiter, H.C., Fischman, A.J., et al. (1995). A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch. Gen. Psychiatry, 52*:20-28.

Redlich, F.C., y Dorsey, J.E. (1945). Denial of blindness by patients with cerebral disease. *Arch. Neurol. Psychiatry, 53*:407-417.

Rees, G. (2007). Neural correlates of the contents of visual awareness in humans. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. 362*:877-886.

Rees, G. (2008). The anatomy of blindsight. *Brain, 131*:1414-1415.

Rees, G., Kreiman, G., y Koch, C. (2002). Neural correlates of consciousness in humans. *Nat. Rev. Neurosci. 3*:261-270.

Reichenberg, A., y Harvey, P.D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol. Bull. 133*:833-858.

Rode, G., Perenin, M.T., Honore, J., y Boisson, D. (1998). Improvement of the motor deficit of neglect patients through vestibular stimulation: evidence for a motor neglect component. *Cortex, 34*:253-261.

Roy, A.C., Stefanini, S., Pavesi, G., y Gentilucci, M. (2004). Early movement impairments in a patient recovering from optic ataxia. *Neuropsychologia, 42*:847-854.

Rubin, P., Karte, A., Moller-Madsen, S., Hertel.C., Povlsen, U.J., Noring, U., y Hemmingsen, R. (1993). Computerised tomography in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. A controlled blind study. *Br. J. Psychiatry, 163*:604-612.

Ruby, P., y Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nat. Neurosci. 4*:546-550.

Ruby, P., Sirigu, A., y Decety, J. (2002). Distinct areas in parietal cortex involved in long-term and short term action planning: a PET investigation. *Cortex, 38*:321-339.

Santhouse, A.M., Howard, R.J., y ffytche, D.H. (2000). Visual hallucinatory syndromes and the anatomy of the visual brain. *Brain, 123*:2055-2064.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol. 16*:235-239.

Saxe, R., Jamal, N., y Powell, L. (2005). My body or yours? The effect of visual perspective on cortical body representation. *Cereb. Cortex, 16*:17-182.

Schlaepfer, T.E., Harris, G.J., Tien, A.Y., Peng, L.W., Lee, S., Federman, E.B., et al. (1994). Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 151*:842-848.

Schlack, A., Hoffmann, K.P., y Bremmer, F. (2002). Interaction of linear vestibular and visual stimulation in the macaque ventral intraparietal area (VIP). *Eur. J. Neurosci. 16*:1877-1886.

Schlack, A., Hoffmann, K-P., y Bremmer, F. (2003). Selectivity of macaque ventral intraparietal area (area VIP) for smooth pursuit eye movements. *J. Physiol. 2*:551-561.

Schmahl, C., Bohus, M., Esposito, F., Treede, R.D., Di Salle; F., Greffrath, W., Ludaescher, P., et al. (2006). Neural correlates of antinociception in borderline personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry, 63*:659-667.

Seidler, R.D., y Noll, D.C. (2008). Neuroanatomical correlates of motor acquisition and motor transfer. *J. Neurophysiol. 99*:1836-1845.

Selemon, L.D., Rajkowska, G., y Goldman-Rakic, P.S. (1995). Abnormally high neuronal density in two widespread areas of the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch. Gen. Psychiatry, 52*:808-818.

Sereno, M.I., y Huang, R-S. (2006). A human parietal face area contains aligned head-centered visual and tactile maps. *Nat. Neurosci. 9*:1337-1343.

Shapleske, J., Rossell, S.L., Chitnis, X.A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E.T., Woodruff, P.W., *et al.* (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb. Cortex, 12*:1331-13

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., y McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res. 49*:1-52.

Silvanto, J. (2008). A re-evaluation of blindsight and the role of striate cortex (V1) in visual awareness. *Neuropsychologia, 46*:2869-2871.

Simon, O., Mangin, J.F., Cohen, L., Le Bihan, D., y Dehaene, S. (2002). Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron, 33*:475-487.

Sincich, L.C., Park, K.F., Wohlgemuth, M. J., y Horton, J.C. (2004). Bypassing VI: a direct geniculate input to areai MT. *Nat. Neurosci.7*:1123-1128.

Skottun, B.C., y Skoyles, J.R. (2008). A few remarks on attention and magnocellular deficits in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev. 32*:118-122.

Steinmetz, H., Ebeling, D.U., Huang, Y., y Kohn, T. (1990). Sulcus topography in the parietal opercular region: An anatomic and MR study. *Brain Lang. 38*:515-533.

Stoeckel, M.C., Weder, B., Binkofski, R., Choi, H-J., Amunts, K., Pieperhoff, P., Shah, N.J., *et al.* (2004). Left and right superior parietal lobule in tactile object discrimination. *Eur. J. Neurosci. 19*:1067-1072.

Tamietto, M., y de Gelder, B. (2007). Affective blindsight in the intact brain; Neural interhemispheric summation for unseen fearful expressions. *Neuropsychologia, 46*:820-828.

Thiebaut de Schotten, M., Urbanski, M., Daffau, H., Volle, E., Lévy, R., Dubois, B., y Bartolomeo, P. (2005). Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans. *Science, 309*:2226-2228.

Todd, J.J., Fougnie, D., y Marois, R. (2005). Visual short-term memory load suppresses temporo-parietal junction activity and induces inattentional blindness. *Psychol. Sci. 16*:965-972.

Torrey, E.F. (2007). Schizophrenia and the inferior parietal lobule. *Schizophr. Res. 97*:215-225.

Tsutsui, K., Jiang, M., Sakata, H., y Taira, M. (2003). Short-term memory and perceptual decision for three-dimensional visual features in the caudal intraparietal sulcus (Area CIP). *J. Neurosci. 23*:5486-5495.

Tsutsui, K.I., Sakata, H., Naganuma, T., y Taira, M. (2002). Neural correlates for perception of 3D surface orientation from texture gradient. *Science, 298*: 409-412.

Tucker, D.M., y Williamson, P.A. (1984). Asymmetric neural control systems in human self regulation. *Psychol. Rev. 91*:185-215.

Tunik, E., Frey. S.H., y Grafton, S.T (2005). Virtual lesions of the anterior intraparietal area disrupt goal-dependent on-line adjustments of grasp. *Nat. Neurosci. 2005*:505-511.

Vallar, G., Guariglia, C., y Rusconi, M.L. (1997). Modulation of the neglect syndrome by sensory stimulation. In: P.Thier and H.-O.Karnath (eds.) *Parietal Lobe Contributions to Orientation in 3D space.* New York: Springer, pp. 555-578.

Vallar, G., Bottini, G., y Sterzi, R. (2003). Anosognosia for left-sided motor and sensory deficits, motor neglect, and sensory hemiinattention: is there a relationship? *Prog. Brain Res. 142*:289-301.

Van Essen, D.C., Dierker, D., Snyder, A.Z., Raichle, M.E., Reiss, A.L., y Korenberg, J. (2006). Symmetry of cortical folding abnormalities in Williams syndrome revealed by surface-based analyses. *J. Neurosci. 26*:5470-5483.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vingerhoets, G. (2008). Knowing about tools: Neural correlates of too familiarity and experience. *Neuroimage, 40*:1380-1391.
Vogeley, K., y Fink, G.R. (2003). Neural correlates of the first-person-perspective. *Trends Cogn. Sci. 7*:38-42.
Weiskrantz, L. (2004). Roots of blindsight. *Prog. Brain Res. 144*:229-241.
Whalley, H.C., Simonotto, E., Flett, S., Marshall, L., Ebmeier, K.P., Owens, D.G.C., Goddard, N.H., *et al.* (2004). fMRI correlates of state and trait effects in subjects at genetically enhanced risk of schizophrenia. *Brain, 127*:478-490.
Wheaton, L.A. (2007). Parietal representations for hand-object interactions. *J. Neurosci. 27*:969-970.
Wheeler, M.E., y Buckner, R.L. (2004). Functional- anatomic correlates of remembering and knowing. *Neuroimage, 21*:1337-1349.
Wilkinson, F. (2004). Auras and other hallucinations: Windows on the visual brain. *Prog. Brain Res. 144*: 305-320.
Williams, L. M., Das, P., Liddell, B. J., Kemp, A. H., Rennie, C. J., y Gordon, E. (2006). Mode of functional connectivity in amygdala pathways dissociates level of awareness for signals of fear. *J. Neurosci. 26*:9264-9271.
Wik, G., Fredrikson, M., Ericson, K., Eriksson, L., Stone-Elander, S., y Grieitz, T. (1992). A functional cerebral response to frightening visual stimulation. *Psychiatry Res. 50*:15-24.
Wolbers, T., Weiller, C., y Büchel, C. (2003). Contralateral coding of imagined body parts in the superior parietal lobe. *Cereb. Cortex, 13*:392-399.
Womelsdorf, T., Schoffelen, J-M., Oostenveld, R., Singer, W., Desimone, R., Engel, Andreas K., y Fries, R (2007). Modulation of neuronal interactions through neuronal synchronization. *Science, 316*:1609-1612.
Zhou, S-Y., Suzuki, M., Takahashi, T., Hagion, H., Kawasaki, Y., Matsui, M., Seto, H., *et al.* (2007). Parietal lobe volume deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr. Res. 89*:35-48.
Zilles, K., Eickhoff, S., y Palomero-Gallagher, N. (2003). The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv. Neurol. 93*:1-21.
Zohar, J., Insel, Berman, K.F., Foa, E.B., Hii, J.L., y Weinberger, D.R. (1989). Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge: Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch. Gen. Psychiatry, 46*:505-510.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

5 Lóbulo temporal: estructuras neocorticales

Anatomía funcional

Emil Kraepelin (1919) señaló que las anormalidades en el lóbulo frontal eran responsables de los problemas de razonamiento y que el daño en el lóbulo temporal generaba delirios y alucinaciones en pacientes con demencia precoz (esquizofrenia). Los hallazgos clásicos de Klüver y Bucy en los años 30 ligaron clara y fuertemente los lóbulos temporales al comportamiento (Klüver y Bucy, 1939). Su trabajo sentó las bases a partir de las cuales se desarrolló el concepto del sistema límbico.

El lóbulo temporal se divide en dos regiones: dorsolateral y ventromedial. La región dorsolateral es la base de las funciones cognitivas asociadas con varios sistemas sensoriales, sobre todo el lenguaje. Se acepta ahora que una disfunción en la región dorsolateral del lóbulo temporal puede asociarse con varios estados psicopatológicos. Las lesiones en el lóbulo temporal debidas a diversas afectaciones neurológicas pueden hacer que un paciente presente signos y síntomas que guardan más relación con un diagnóstico psiquiátrico que con uno neurológico tradicional. A la corteza temporal dorsolateral se le conoce como neocorteza y es en lo que se enfoca este capítulo. Por su parte, la región ventromedial del lóbulo temporal contiene partes importantes del sistema límbico y, por tanto, contribuye en forma significativa al tono emocional.

El lóbulo temporal se encuentra en forma ventral en relación con la fisura lateral (de Sylvius) y en forma anterior al lóbulo parietal. También forma parte del borde anterior del lóbulo occipital (figura 5-1). El giro temporal superior colinda con la fisura lateral arriba y con el surco temporal superior abajo, ambos particularmente profundos. Los giros temporales medio e inferior forman la superficie lateral por debajo del surco temporal superior.

Se reconoce la importancia del lóbulo temporal dorsolateral tanto en el procesamiento auditivo y en el análisis del habla, partes fundamentales del lenguaje articulado –medio de comunicación social por antonomasia–, y en el análisis de otros sistemas comunicativos como los gestos

Áreas auditivas

El giro transversal de Heschl (área de Brodmann [AB 41]) se localiza en la superficie superior del giro temporal superior (figura 2-3). Se reconoce como el área auditiva primaria y corresponde al área medular des-

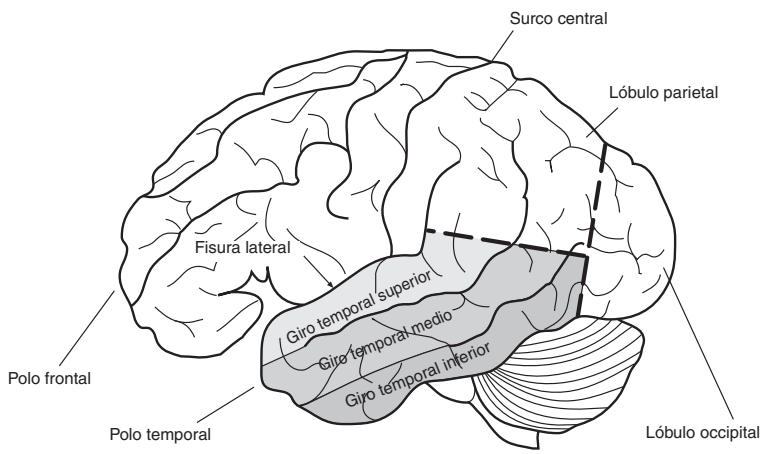


Figura 5-1. Las líneas punteadas indican los límites imaginarios entre los lóbulos parietal, occipital y temporal. El lóbulo temporal se encuentra por debajo de la fisura lateral y del lóbulo parietal, y frente al lóbulo occipital. La línea punteada que demarca al lóbulo occipital de los parietal y temporal es una línea imaginaria que corre desde el surco parietooccipital por encima de la muesca preoccipital.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

A un hombre zurdo de 68 años de edad se le dificultaba entender el habla después de haber sufrido una apoplejía durante una cirugía de desviación de la arteria coronaria. Al despertar de la anestesia, no entendía lo que las personas decían, como si estuvieran "hablando demasiado rápido o en chino". Su habla no se vio afectada, y leía y escribía perfectamente. Además, los sonidos ambientales se volvieron indistintos y difíciles de entender. En un examen estaba muy comunicativo, pero al hablarle parecía confundido y perplejo. Sus pruebas audiométricas eran adecuadas y discriminaba los tonos puros basados en frecuencia, intensidad o duración. En contraste, se le dificultaba entender las órdenes habladas y sonidos simples como el canto de un pájaro o el silbato de un tren. Este paciente tenía agnosia auditiva para las palabras habladas (sordera en relación con las palabras) y los sonidos ambientales. Estos problemas eran resultado de una apoplejía asociada con la corteza auditiva temporal derecha (figura 5-2). Si bien las lesiones temporales derechas pueden generar agnosia auditiva para los sonidos ambientales, la presencia de la sordera adicional a las palabras se debía probablemente a un mayor funcionamiento del hemisferio derecho en las rutas auditiva y lingüística en esta persona zurda.

Viñeta clínica

Un maestro de idiomas de 71 años de edad se quejaba de una pérdida progresiva de la capacidad para utilizar y entender el español y el alemán. Al paciente se le dificultaba entender incluso sustantivos comunes en español y ya no era capaz de comprender ninguna palabra en alemán. También su inglés se había visto afectado. El paciente había olvidado el significado de muchas palabras como puño, solapa y pestañas y, en una evaluación de la afasia, su comprensión verbal se había visto moderadamente afectada. Más aún, estaba perdiendo la capacidad para identificar muchos de los objetos que no podía nombrar. La presentación de este paciente era compatible con el síndrome de demencia semántica, el cual se caracteriza por una pérdida temprana de la comprensión verbal seguida por la incapacidad más generalizada para identificar objetos. Los estudios que se le hicieron mediante una imagenología por resonancia magnética mostraron una atrofia temporal inferior anterior en el hemisferio izquierdo (figura 5-3) (Mendez *et al*., 2004).

crita en el mono. El área de Brodmann 42 conforma la corteza auditiva secundaria y rodea al giro de Heschl en todos los lados menos el medial. Corresponde a las áreas de correa y paracorrea descritas en el mono (Saleem *et al.*, 2008; Shapleske *et al.*, 1999).

Los giros temporales superior, medio e inferior pertenecen casi por completo a AB 22, 21 y 20, respectivamente; en tanto que la corteza del polo temporal es AB 38. La parte posterior de los giros medio e inferior, que se encuentra por debajo del lóbulo parietal, constituye AB 37. Estas áreas pueden describirse como la corteza de asociación auditiva. Si se separan los labios de la fisura lateral, se aprecia que la corteza insular se halla profundamente dentro de la fisura lateral.

Los giros y surcos son más variables en la superficie inferior del lóbulo temporal (figura 5-4). De los primeros se reconocen tres paralelos. El más lateral es el giro temporal inferior, junto al que se encuentra el giro fusiforme (occipitotemporal lateral), separado

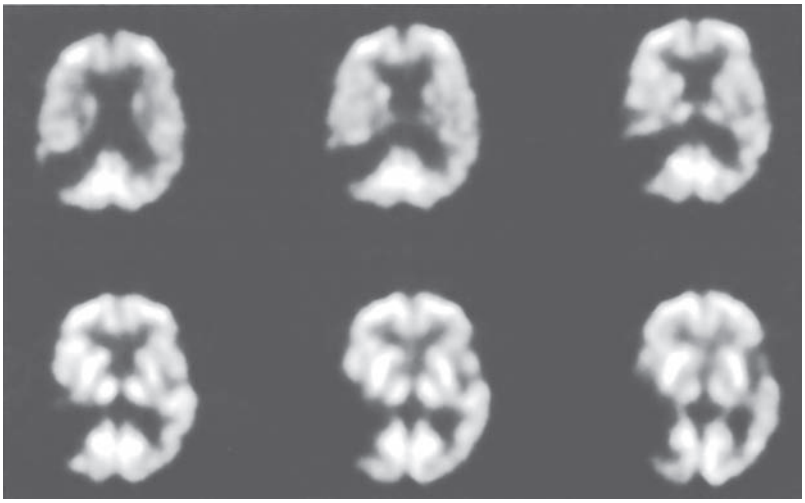


Figura 5-2. La tomografía muestra afección focal del lóbulo temporal derecho en el área auditiva debido a hipometabolismo. (Reimpreso con autorización de Mendez, 2001.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

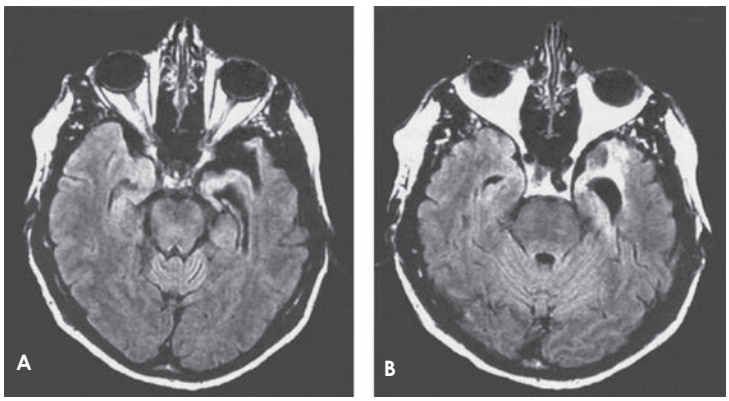


Figura 5-3. A, B. Imagen por resonancia magnética cargada en T2 mostró una atrofia temporal inferior anterior bilateral, que afectaba desproporcionadamente al lóbulo temporal izquierdo. (Reproducida con autorización de Mendez, M.F., y Cummings, J.L. (2003). *Dementia: A Clinical Approach,* 3 ed. New York: Butterworth- Heinemann, p. 206.)

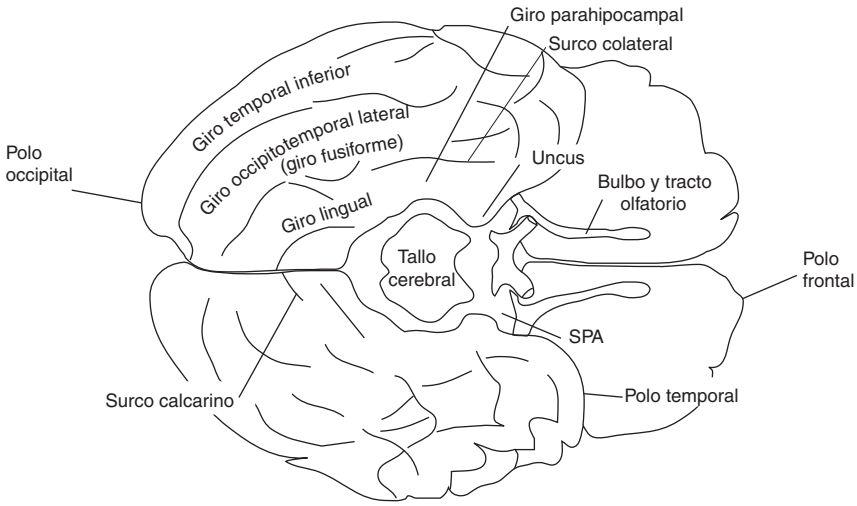


Figura 5-4. El límite entre los lóbulos temporales y el lóbulo occipital es indistinto en la superficie ventral del cerebro. El istmo del giro cingulado es continuo con el giro parahipocampal (SPA, sustancia perforada anterior).

del mismo por el surco occipitotemporal. El giro lingual (giro occipitotemporal medial) se aleja del giro fusiforme por el surco colateral. Este giro es anteriormente continuo al giro parahipocampal, del que el surco colateral y su extensión anterior, la fisura retiniana, marcan la extensión lateral (hipocampal). El giro parahipocampal se extiende en su polo anterior para formar la circunvolución uncinada (capítulo 11).

Giro de Heschl (área auditiva primaria; AB 41)

El giro de Heschl recibe proyecciones del cuerpo geniculado medial del tálamo. Suele haber dos giros a la derecha, pero sólo uno a la izquierda (Leonard *et al.*, 1998). El tamaño del giro de Heschl es variable de un individuo a otro y puede ser asimétrico en el mismo individuo. Por lo regular es más largo del lado izquierdo (Dorsaint-Pierre *et al.*, 2006), y bilateralmente más largo en las mujeres que en los varones (Rademacher *et al.*, 2001). Contiene un mapa tonotópico que refleja la distribución de células dependientes de la frecuencia a lo largo del órgano de Corti. La corteza auditiva consta de columnas de células en una distribución similar a la de otras áreas corticales sensoriales.

Todas las señales de los sonidos entrantes se procesan primero de manera bilateral en el AB 41. Las neuronas en el giro de Heschl del mono responden en forma máxima a los tonos puros, no es sino hasta que las señales alcanzan el área de asociación auditiva que las neuronas en lo individual responden máximamente a sonidos complejos como las vocalizaciones específicas de la especie (Rauschecker *et al.*, 1995; Kosaki *et al.*, 1997).

Se ha informado que el volumen de la materia gris del AB 41 es significativamente mayor y mues-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tra más actividad en los músicos profesionales que en quienes no son músicos. Además, cabe destacar que el tamaño del giro se correlaciona con el grado de aptitud musical (Schneider *et al.*, 2002; Pa y Hickok, 2008).

La estimulación eléctrica de la región auditiva primaria produce alucinaciones elementales, entre las que se hallan zumbidos o murmullos. En las raras ocasiones en que esta área se ve afectada por tumores, suele haber una cualidad repetitiva que hace la experiencia más desagradable. Puede generarse una sordera a las palabras si se interrumpe la ruta de la corteza auditiva primaria a la corteza de asociación auditiva. En ocasiones, en pacientes con convulsiones parciales complejas, pueden experimentarse sonidos más significativos, como pisadas o música.

Área de asociación auditiva (AB 42)

El área de asociación auditiva (AB 42) se extiende en forma anterior y posterior el AB 41 a lo largo del giro temporal superior (figura 2-3). Los sonidos recibidos por AB 41 los maneja después la corteza de asociación auditiva. El procesamiento del sonido en el humano al parecer procede de AB 41 en dos direcciones, que generan dos corrientes auditivas. Se considera que éstas son análogas a las corrientes visuales del "qué" y el "dónde". A la corriente auditiva que procede de AB 41 en forma anterior se le denomina como corriente anterior/ventral y se considera que participa más en la identificación de objetos o personas sobre la base de los sonidos o el habla. Por ejemplo, el reconocimiento del género de la voz ocurre en un área rostral a AB 41 a la derecha (Lattner *et al.*, 2005). La corriente siguiente se llama posterior/dorsal y se relaciona más con el contenido del habla y la identificación de la ubicación de la fuente del sonido. Las señales que continúan se desplazan de AB 42 al plano temporal posterior y luego lateralmente en la superficie expuesta del giro temporal superior.

Mummery *et al.* (1999) demostraron la activación bilateral en el giro temporal superior, anterior al giro de Heschl, en respuesta al habla y a sonidos del habla complejos. Al mismo tiempo, se observó una respuesta similar del giro temporal superior posterior/surco temporal superior a la izquierda. En otro estudio, la corriente anterior/ventral se activaba sólo con sonidos inteligibles, mientras que el giro temporal superior izquierdo posterior/surco temporal superior respondía a claves fónicas fueran o no inteligibles (Scott *et al.*, 2000). Las fibras del giro temporal superior anterior/surco temporal superior se proyectan a la corteza prefrontal anterior y lateral (AB 9, 10 y AB 46). El giro temporal superior posterior/surco temporal superior tiene, por medio del fascículo arqueado, conexiones recíprocas con la corteza prefrontal dorsolateral (Jones y Powell, 1970; Gloor, 1997). La corriente posterior/dorsal proporciona información espacial auditiva para ayudar a dirigir la atención. Se especula que la corriente posterior/dorsal del "dónde" es importante en la memoria de trabajo verbal y su acción consiste en mantener disponibles las representaciones auditivas. Dirige las respuestas motoras que son útiles para repetir las vocalizaciones o las palabras y frases imitadas y sonidos no verbales (Wise *et al.*, 2001). La corriente auditiva posterior/dorsal se proyecta en forma dorsal y posterior al lóbulo parietal y luego a las regiones frontales (Hickok y Poeppel, 2004).

Plano temporal

El plano temporal forma la superficie superior del giro temporal superior desde AB 41 hasta el lóbulo parietal; comprende partes de AB 42 y 22, y su extensión posterior se define en forma variable (Zetzsche *et al.*, 2001). Esto ha generado una variabilidad en las estimaciones de su tamaño y el grado de su asimetría (Westbury *et al.*, 1999). En algunos individuos se informa que muestra una asimetría con un lado izquierdo más largo que el derecho; sin embargo, no en todos los sujetos la asimetría hacia la izquierda se relaciona directamente con la del procesamiento del lenguaje (Dorsaint-Pierre *et al.*, 2006). Análisis más detallados de este fenómeno han indicado que el plano temporal anterior es responsable de la mayor parte de la asimetría (Zetzsche *et al.*, 2001).

El plano temporal anterior (AB 42) es la corteza de asociación unimodal auditiva. El plano temporal posterior (AB 22) es un área de asociación auditiva multimodal y el núcleo del área del lenguaje receptivo de Wernicke. Los bordes exactos de esta área son vagos, aunque suele describirse como la parte posterior de AB 22, y en ocasiones se incluye a las partes inferiores del lóbulo parietal. Las proyecciones transcorticales recíprocas interconectan a AB 41 y al plano temporal anterior, en tanto que un segundo conjunto de fibras hacen lo propio: gradualmente el plano temporal anterior con el posterior (Galuske *et al.*, 2000; Brugge *et al.*, 2003). Hay fuertes conexiones por medio del cuerpo calloso con áreas homólogas en el hemisferio contralateral (Hackett *et al.*, 1999).

El plano temporal tiene que ver con el análisis de sonidos complejos, incluidos los sonidos que cambian de frecuencia en el tiempo, como los del lenguaje. El plano temporal izquierdo se relaciona con la percepción del habla (Griffiths y Warren, 2002; Jäncke *et al.*, 2002). El plano temporal derecho desempeña una función importante en la atención espacial (Karnath *et al.*, 2001). El plano temporal izquierdo responde a los sonidos en movimiento que se presentan al oído derecho. Sin embargo, el plano temporal derecho responde a los sonidos en movimiento de ambos lados (Krumbholz *et al.*, 2005). Se ha descubierto que el

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tamaño del plano temporal derecho es inversamente proporcional al grado de discriminación de la altura absoluta del sonido (Keenan *et al.*, 2001).

El procesamiento auditivo más allá del giro de Heschl muestra cierto nivel de asimetría. La percepción de la altura tonal y la melodía se procesan en el giro temporal superior derecho (Peretz y Zatorre, 2005; Limb, 2006). Los patrones de activación indican que la altura de la voz se procesa cerca del giro derecho de Heschl y se propone un "centro de altura" lateral a éste (Schonwiesner y Zatorre, 2008). La información espectral de la voz se procesa en partes posteriores del giro temporal superior derecho y las áreas que rodean bilateralmente al plano temporal. El área de Brodmann 22, además de contribuir al plano temporal, forma parte de la superficie lateral del giro temporal superior y hasta se curva anteriormente para formar parte del giro temporal superior anterior al giro de Heschl. El AB 22, anterior al giro de Heschl, es parte del sistema auditivo anterior/ventral. Los estudios de imagenología han demostrado que el procesamiento del habla también activa la corteza dentro del surco temporal superior.

Giro temporal superior y surco temporal superior

El giro temporal superior comprende en su totalidad al AB 41 y 42, lo mismo que posteriormente a partes del AB 22 y en forma anterior al AB 38 en el polo temporal. Se extiende más allá del plano temporal e incluye la corteza en el aspecto lateral. Buena parte de la corteza del giro temporal superior se encuentra dentro de la fisura lateral, en donde forma el piso, y se extiende inferiormente sobre el aspecto lateral al surco temporal superior, el cual hace referencia a la corteza que forma el techo, el piso y el fondo (profundidad) del surco. La corteza del surco temporal superior también incluye la corteza de los giros temporales superior y medio localizados en la superficie lateral inmediatamente por encima y por debajo del surco temporal superior.

Los sonidos del habla, incluida la cadencia y el significado de las palabras, se procesan en el hemisferio izquierdo haciendo participar al giro temporal superior/surco temporal superior y al plano temporal, incluso en los bebés (Dehaene-Lambertz *et al.*, 2002). Las tareas auditivas simples, como la escucha pasiva de tonos, ruido blanco o sonidos vocálicos constantes, generan la activación de áreas restringidas de la superficie del giro temporal (Rimol *et al.*, 2005). La actividad puede extenderse anterior y posteriormente desde el área del giro de Heschl, pero el grado de extensión varía de un individuo a otro. Los tonos puros y los sonidos vocálicos simples hacen que la activación se extienda más que el ruido blanco (Binder *et al.*, 2000). Los sonidos significativos y no significativos activan de forma bilateral al surco temporal superior (Lewis *et al.*, 2005). El ritmo de la música se procesa a la izquierda y en este procesamiento participan las áreas del lenguaje del lóbulo temporal, lo mismo que el área del habla de Broca del lóbulo frontal (Limb, 2006). Otros sonidos, incluidos los que se asocian con la localización espacial, se procesan a la izquierda (Zatorre *et al.*, 2002). Los sonidos significativos (habla, risa, sonidos de animales, herramientas, agua que corre) se lateralizan a la izquierda (Belin *et al.*, 2000, 2004; Engelien *et al.*, 2006). La exposición a sonidos que cambian con rapidez, como los del habla, genera la activación de los giros temporales medio y superior izquierdos (Zaehle *et al.*, 2008); asimismo, los sonidos más complejos, como palabras aisladas, tonos y patrones, generan una extensión de la actividad en la que participa toda la superficie superior así como el aspecto lateral del giro temporal superior. El habla inteligible (enunciados sencillos) produjo más activación que los enunciados pseudoverbales en el giro temporal superior izquierdo/surco temporal superior (Roder *et al.*, 2002), de la misma manera que en respuesta a historias que a enunciados individuales (Xu *et al.*, 2005). Se especula que las regiones selectivas de la voz del surco temporal superior son homólogas a las regiones selectivas de rostros de la corteza visual (Belin *et al.*, 2000).

El giro temporal superior/surco temporal superior se activa durante la exposición a los estímulos auditivos y al imaginar un tono cuando no hay presente una estimulación acústica (Halpern *et al.*, 2004); esta respuesta puede modificarse en función del aprendizaje o la exposición ambiental temprana. Las señales de otras áreas sensoriales convergen en el giro temporal superior posterior y su acción consiste en modificar la interpretación del lenguaje. Por ejemplo, la imagen de un perro que abre el hocico anticipa el sonido de un ladrido y no de un maullido (Zatorre, 2007). El efecto de McGurk demuestra que en el análisis del habla se utiliza la entrada de más de una modalidad sensorial (McGurk y MacDonald, 1976). El efecto de McGurk ocurre cuando un sujeto oye una sílaba (o palabra) y simultáneamente ve una versión impresa que difiere ligeramente. La interpretación del sujeto, procesada en el giro temporal superior/surco temporal superior, es modificada por la entrada de información visual.

El análisis del habla se extiende más allá del lóbulo temporal. Se ha propuesto que durante el análisis del habla se activa toda una secuencia de áreas. La primera en activarse es el área temporal superior, seguida por la parietal inferior y, finalmente, las frontales inferiores (Campbell, 2008). Wise *et al.* (2001) demostraron que el procesamiento del sonido puede especializarse aún más; dos regiones del surco temporal superior posterior procesan palabras aisladas, una

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de estas áreas participa en la respuesta al sonido de palabras aisladas y la recuperación de palabras de la memoria, pero no de nuestras propias emisiones, la segunda está en la unión del giro temporal superior posterior con la corteza temporal inferior posterior, ésta se activa por el acto motor del habla, independiente de las emisiones del hablante. Wise *et al.* también demostraron que el plano temporal izquierdo se activaba por medio de la voz y de los complejos sonidos del habla del hablante. Los autores propusieron que el surco temporal superior posterior izquierdo actúa como una interfase entre la percepción (oír las palabras) y la correspondencia (hacer que coincidan con conceptos almacenados en la memoria a largo plazo) (Wise *et al.*, 2001).

El lenguaje de señas y los gestos comunicativos también generan la activación del surco temporal superior (MacSweeney *et al.*, 2004); ésta es mayor en el caso del lenguaje de señas que en el de los gestos, y el grado de activación al parecer es proporcional a lo significativa que sea la información comunicada con las señas (Gallagher y Frith, 2004). Las pausas utilizadas en la recuperación de palabras y la planeación del habla, relacionadas con la cadencia del habla, se asocian con la activación del surco temporal superior izquierdo (AB 22 y 39) (Kircher *et al.*, 2004).

El giro temporal superior posterior/surco temporal superior no sólo participa en el procesamiento auditivo, puesto que se activa cuando los individuos ven movimientos biológicos, incluidos los cambios de orientación de la mirada y los movimientos de la boca. El lenguaje auditivo, los gestos visualizados y la mirada se utilizan en combinación como señales de comunicación social y pueden influir en la atención social (Puce *et al.*, 1998; Allison *et al.*, 2000; Hoffman y Haxby, 2000; Puce y Perrett, 2003; Redcay, 2008). Las señales sociales biológicamente importantes (gestos con la cabeza, el brazo y la mano) generan una activación más fuerte del giro temporal superior posterior/surco temporal superior a la derecha (Blakemore y Decety, 2001). Los movimientos corporales, los gestos y la mirada que se dirigen claramente a una meta ejercen mayor influencia que los que no se tienen esta intención. La fuente del sonido también modifica la interpretación. La integración de rostro y voz, útil en la identificación de una persona en situaciones sociales, genera la activación del surco temporal superior posterior (Campanella y Belin, 2007; Redcay, 2008); incluso al escuchar voces, los adultos jóvenes de ambos géneros manifiestan una respuesta más fuerte en esta región al sonido de una voz femenina (Lattner *et al.*, 2005).

Una lesión bilateral en el lóbulo temporal, que incluya las radiaciones auditivas, puede generar una sordera central. Muchos pacientes muestran una pérdida auditiva profunda inicial seguida por cierto grado de recuperación. Una lesión pequeña que comprenda por dos lados al giro temporal superior puede producir una agnosia auditiva. Se han descrito tres formas de agnosia: para las palabras (sordera a las palabras), musical (amusia) y a los sonidos ambientales (agnosia a los sonidos ambientales) (Griffiths, 2002). El paciente oye los sonidos y los localiza en el ambiente, aparentemente con ayuda de estructuras de nivel inferior, pero pierde el significado de los sonidos.

Áreas de asociación temporal

La corteza en la extremidad ascendente del surco temporal superior cerca del lóbulo occipital se reconoce como el área visual V5/MT. Se asocia con la corriente visual dorsal y es importante en el control de los movimientos oculares (ver capítulo 4) .

Las partes posteriores de los giros temporales medio e inferior participan en forma acentuada en el procesamiento visual. Las señales visuales que entran en el lóbulo temporal posterior corresponden a constructos arraigados sobre el reconocimiento de objetos (p. ej., caja, esfera, rostro; figura 5-6). Las lesiones en esta área en los monos *rhesus* los vuelven incapaces de distinguir una imagen visual compleja de otra (como un humano distinguiría un objeto de otro) (Ungerleider y Miskin, 1982). Las conexiones recíprocas con el giro temporal inferior anterior y el polo temporal permiten el reconocimiento del objeto (p. ej., comestible, depredador). Estos giros posteriores tienen amplias conexiones recíprocas con la corteza temporal ventromedial, es a través de estas conexiones que se asignan valores emocionales a los objetos visuales (figura 5-6).

El surco temporal superior y el giro temporal inferior tienen como función detectar patrones de movimiento significativos. Estas áreas no manifestaron la misma respuesta cuando se mostraron sólo partes de un marchista en movimiento (Thompson *et al.*, 2005). La función del área temporal inferior posterior izquierda (AB 37) consiste en procesar letras y palabras y es un área de asociación que integra la entrada de información de distintas regiones (Scott *et al.*, 2006) y se activa en individuos ciegos y no ciegos que procesan diversas formas de palabras (Büchel *et al.*, 1998). Stevens y Weaver (2009) descubrieron que desde temprana edad los sujetos ciegos mostraban áreas similares de activación en comparación con los sujetos no ciegos, pero eran más sensibles a un volumen de señal bajo. Hay una activación reducida de la misma área en los individuos con dislexia (Brunswick *et al.*, 1999).

Giro y área fusiformes para la cara

El giro fusiforme posterior (AB 37), que se define como el área fusiforme para la cara (figura 5-4), es un área visual extraestriada que se activa al ver rostros

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

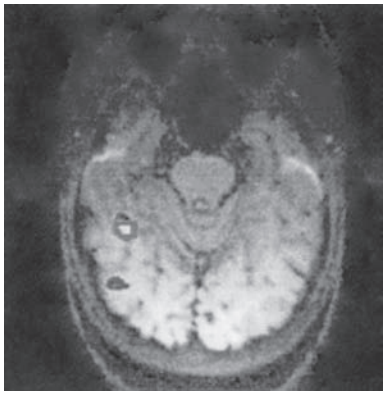


Figura 5-5. Esta imagen por resonancia magnética funcional muestra la activación del "área fusiforme para la cara", que responde a los rostros humanos. El hemisferio izquierdo aparece a la izquierda. Las imágenes cerebrales muestran los vóxeles que produjeron una intensidad de señal en la resonancia magnética significativamente superior durante los periodos que contenían rostros que durante los que contenían objetos. En cada una, la región de interés se muestra trazada en verde. (Reproducida con autorización de Kanwisher *et al.*, 1997.) Ver lámina de color al final del capítulo 12.

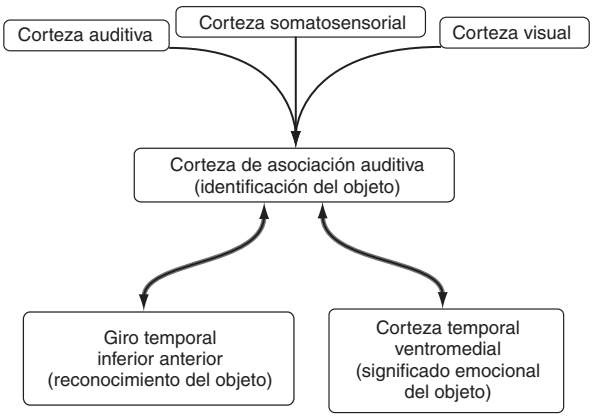


Figura 5-6. El flujo predominante de la información es de la corteza de asociación auditiva al giro temporal anterior inferior (reconocimiento del objeto) y a la corteza temporal ventromedial (significado emocional del objeto).

(figura 5-5) (Narumoto *et al.*, 2001), incluso en bebés de dos meses de edad (Tzourio-Mazoyer *et al.*, 2002; Gathers *et al.*, 2004), que se especula detecta movimientos relacionados con la expresión facial (Cipolotti *et al.*, 1999; Blair *et al.*, 2002). El área fusiforme para la cara se activa ya sea que el rostro esté claramente definido o quede implícito por claves contextuales circundantes (Cox *et al.*, 2004). El lado derecho es más sensible a las expresiones emocionales que a las neutras, y el reconocimiento de rostros es mejor si la

Viñeta clínica

Un hombre de 27 años de edad con 10 años de antecedentes de convulsiones parciales complejas desarrolló dificultades interpersonales progresivas y se retrajo socialmente. Después de sufrir una convulsión parcial compleja con generalización secundaria, empezó a comportarse de manera sospechosa hacia su esposa, afirmando saber que ella no era quien afirmaba ser, sino una impostora que había secuestrado y reemplazado a su esposa. Tuvo muchos episodios posteriores similares. La electroencefalografía mostró una onda theta temporal anterior derecha irregular, intermitente y lenta, picos temporales anteromediales y ondas agudas. Una exploración topográfica computarizada reveló un alargamiento leve de la fisura lateral derecha, lo que apuntó a una atrofia temporal derecha. El paciente respondía bien a la terapia con carbamazepina (Drake, 1987).

imagen se presenta en el campo visual izquierdo (Vuilleumier *et al.*, 2001). Dicha área también distingue entre los rostros conscientemente recordados y los olvidados (Lehmann *et al.*, 2004). Responde a objetos distintos a los rostros y parece ser sensible a atributos complejos comunes tanto en rostros como en objetos familiares (Haxby *et al.*, 2001; Hasson *et al.*, 2004). Por ejemplo, es sensible a las clases de imágenes con las que un individuo quizá tenga una experiencia particular: pájaros para un ornitólogo o autos viejos para un entusiasta de los automóviles antiguos (Gauthier *et al.*, 2000).

Las señales visuales del área fusiforme para la cara se transmiten a la amígdala para evaluar el contenido emocional. La activación de esta última puede potenciar respuestas del giro fusiforme en forma descendente; a su vez, es probable que retroalimente a la corteza occipital mediante la corteza parietal para prestar atención y simplificar las señales de los rostros emocionalmente notables (Tabert *et al.*, 2001).

Viñeta clínica

Un hombre de 58 años de edad tuvo una apoplejía en el hemisferio derecho, que le produjo una debilidad del lado izquierdo, ésta mejoró progresivamente al cabo de unos días, y al paciente se le dio de alta. Luego de varias semanas, su esposa advirtió que estaba diferente, pero no podía decir en qué sentido. Ella se quejaba de que él ya no le prestaba atención. Empezaron a tener repetidas discusiones. La discordia conyugal los llevó con un terapeuta familiar, quien los canalizó a una clínica neuropsiquiátrica. En los exámenes se descubrió que el paciente tenía una aprosodia receptiva con una incapacidad completa para percibir cualquier emoción manifestada por medio de la voz o de expresiones faciales.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Polo temporal y teoría de la mente

El polo temporal corresponde al AB 38 y cubre el aspecto anterior del lóbulo temporal (figura 5-4). En ocasiones, se incluye como parte de la corteza perirrinal que suele definirse como el lóbulo temporal medial (AB 35 y 36). El polo temporal tiene fuertes conexiones con la amígdala y la corteza prefrontal orbital, así como con el prosencéfalo basal y el hipotálamo; a veces se le considera componente de la región paralímbica. Recibe la entrada de la corteza de asociación auditiva, la corteza visual extriada del lóbulo temporal inferior, la ínsula y la corteza olfatoria piriforme. El polo temporal se reconoce como una corteza de asociación que participa en el análisis multimodal, y se considera que es particularmente importante en el procesamiento social y emocional. Se especula que su acción consiste en hacer que correspondan los estímulos sensoriales de las áreas de asociación sensoriales y multimodales con las sensaciones emocionales (Olson *et al.*, 2007). Por ejemplo, en un estudio, el polo temporal derecho, junto con el lóbulo frontal izquierdo, se activó durante la identificación correcta de una voz familiar (Nakamura *et al.*, 2001).

El lóbulo temporal izquierdo se asocia con la memoria semántica, es decir, el recuerdo de significados, nombres y hechos impersonales generales. El daño en el polo temporal izquierdo suele generar deterioros de la memoria semántica (Snowden *et al.*, 2004). Se estima que el polo temporal derecho almacena recuerdos episódicos personales y se asocia más estrechamente con la memoria de emociones y de aspectos socialmente relevantes (Nakamura *et al.*, 2000).

Los pacientes con daño en el polo temporal derecho pueden presentar apatía, irritabilidad, depresión, embotamiento emocional y la condición de sentirse mal en compañía de otros (Thompson *et al.*, 2003). Estos individuos manifiestan una menor capacidad para reconocer o recordar información sobre rostros famosos o familiares y recuerdos relacionados con esos rostros (Tsukiura *et al.*, 2003).

Hay evidencias que indican que existen regiones especializadas dentro del polo temporal. La parte dorsal del polo temporal recibe la entrada de las áreas de asociación auditivas y se considera que vincula los estímulos auditivos con las reacciones emocionales. Se informó que se daba la activación de esta área en respuesta a sonidos emocionalmente evocativos, como el llanto de un bebé (Lorberbaum *et al.*, 2002) y el grito de una mujer (Royet *et al.*, 2000).

La parte ventral del polo temporal se activa en respuesta a estímulos visuales complejos que incluyen rostros, caricaturas y fotografías de casas que evocan emociones positivas (humor) y negativas (tristeza, ira, disgusto y ansiedad) (Dammasio *et al.*, 2000, 2004; Levesque *et al.*, 2003; Mobbs *et al.*, 2003). Por ejemplo, en un estudio, los varones jóvenes expuestos a extractos de películas eróticas sexualmente excitantes mostraron una activación del polo temporal anterior derecho y la amígdala derecha (Beauregard *et al.*, 2001).

La demencia temporal frontal se deriva de una degeneración de los lóbulos temporales frontal y anterior. Los pacientes con atrofia del polo temporal derecho (pero no izquierdo) manifiestan cambios en la personalidad y el comportamiento socialmente apropiado. El paciente con una afectación del polo temporal (variante temporal) suele volverse introvertido, frío y carece de empatía (Mycack *et al.*, 2001; Rankin *et al.*, 2006); la higiene personal puede disminuir y el comportamiento alimentario indiscriminado puede generar un aumento de peso (Gorno-Tempini *et al.*, 2004).

Se considera que el polo temporal es un componente crucial de la red de la teoría de la mente, que tiene que ver con la capacidad para entender y predecir el estado mental de otra persona, inferir sus emociones, deseos, intenciones y reconocer que el punto de vista del otro puede ser diferente del propio. Al parecer las áreas en nuestro cerebro que se activan al ver a otra persona experimentando y expresando una emoción son las mismas que se activan en esa otra persona. El proceso por el cual leemos el estado mental de otra persona se denomina mentalización. (Para más detalles sobre la teoría de la mente, ver Premack y Woodruff, 1978; Frith y Frith, 2003, 2007; Frith, 2007; George y Conty, 2008; Hein y Knight, 2008.) El polo temporal actúa como una zona de convergencia en la que las características de las situaciones, las personas y los objetos se juntan. La identidad o disposición de la situación, la persona o el objeto pueden determinarse por medio del contexto en el cual aparece (Ganis y Kutas, 2003). Sobre la basa de la evaluación de la situación, se aprecian pensamientos y sentimientos específicos. En los estudios, el polo temporal se activó cuando a los sujetos se les pidió que imaginaran los pensamientos y las emociones de otra persona y que tomaran decisiones morales (Moll *et al.*, 2002; Heekeren *et al.*, 2003; Vollm *et al.*, 2006).

La unión temporoparietal y el cerebro social

Partes del lóbulo temporal, la corteza prefrontal, la corteza cingulada y la amígdala conforman el cerebro social (Frith y Frith, 2007); sus componentes neuroanatómicos incluyen la corteza prefrontal orbital, la prefrontal medial y la cingulada adyacente; el polo temporal, la ínsula anterior, el surco temporal superior posterior y la unión temporoparietal (Brothers, 1990; Amodio y Frith, 2006). El cerebro social parti-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

Un corredor de valores de 28 años de edad diestro, sin antecedentes psiquiátricos anteriores sufrió una lesión cerebral traumática en el lóbulo temporoparietal derecho y, en menor grado, en el lóbulo frontal derecho. Al recuperarse, tuvo el delirio de que estaba muerto. Nada de su entorno le parecía familiar. Este delirio de falta de familiaridad se denomina "delirio de Cotard" (Young *et al*., 1992).

cipa en la cognición social (Adolphs, 2009). (ver cerebro social).

Las señales se enrutan en el cerebro social por medio del surco intraparietal, el surco temporal superior y el área fusiforme para la cara, lo mismo que las regiones sensoriales asociativas de la corteza parietal y occipital (Nelson *et al.*, 2005). La función de esta red consiste en descifrar las propiedades sociales de los estímulos sensoriales entrantes (Blakemore, 2008).

La unión temporoparietal desempeña una función importante en el cerebro social; consta del surco temporal superior posterior, partes del giro supramarginal y partes anteriores dorsales de los giros occipitales. Representa un área de convergencia sensorial multimodal posterior e integra la información que llega del tálamo, las áreas visual, auditiva y somatosensorial, lo mismo que del sistema límbico (figura 5-7). La unión temporoparietal posee conexiones recíprocas con las cortezas prefrontal y temporal.

La unión temporoparietal participa en el procesamiento multisensorial relacionado con el cuerpo, incluida la consciencia personal y la teoría de la mente (Saxe y Wexler, 2005; Lawrence *et al.*, 2006). Las funciones asociadas con la unión temporoparietal incluyen la atención a estímulos ambientales socialmente importantes y destacados (Astafiev *et al.*, 2006). La unión temporoparietal compara los sucesos que están ocurriendo con la experiencia anterior para predecir el resultado de una situación social (Decety y Lamm, 2007); durante el procesamiento social, puede dirigir la atención a determinadas señales sensoriales destacadas a fin de concentrarse en los sucesos cruciales y suprimir los estímulos distractores (Astafiev *et al.*, 2006; Shulman *et al.*, 2007); proporciona la capacidad de adoptar la perspectiva de otro y establecer empatía (Ruby y Decety, 2003) y de adoptar un sentido de agencia, es decir, reconocer que uno es la fuente de sus propias acciones, deseos y pensamientos (Farrer *et al.*, 2003), así como de distinguir el yo de lo que no lo es (Uddin *et al.*, 2006). El procesamiento multisensorial relacionado con el cuerpo, junto con el de la entrada vestibular en la unión temporoparietal, son la base de la sensación del yo y la personificación (Lenggenhager *et al.*, 2006). La unión temporoparietal derecha se activa cuando la persona debe distinguir entre el yo y el otro (agencia), lo que indica que la unión temporoparietal derecha participa más en el procesamiento social de nivel superior que la unión temporoparietal izquierda (Farrer *et al.*, 2003).

La región temporal/parietal derecha desempeña una función importante en la comprensión del lenguaje no literal, las bromas y muchos aspectos del discurso general (Bartolo *et al.*, 2006; Van Lancker Sidtis, 2006; Virtue *et al.*, 2006). Los pacientes con lesiones en las que se ve afectada la región temporal/parietal derecha (no dominante) pueden perder la capacidad para discernir el contexto emocional del habla (aprosodia receptiva). Estos pacientes perciben equivocadamente los mensajes paralingüísticos sociales y emocionales: después de la aparición de la lesión tal vez noten que las voces de amigos y parientes suenan diferentes, luego, es posible que manifiesten progresivamente paranoias y delirios.

Un daño en la unión temporoparietal genera anosognosia (negación de enfermedad), asomatognosia (falta de consciencia de todo o partes del propio cuerpo) y somatoparafrenia (creencias delirantes sobre el cuerpo) (Decey y Lamm, 2007).

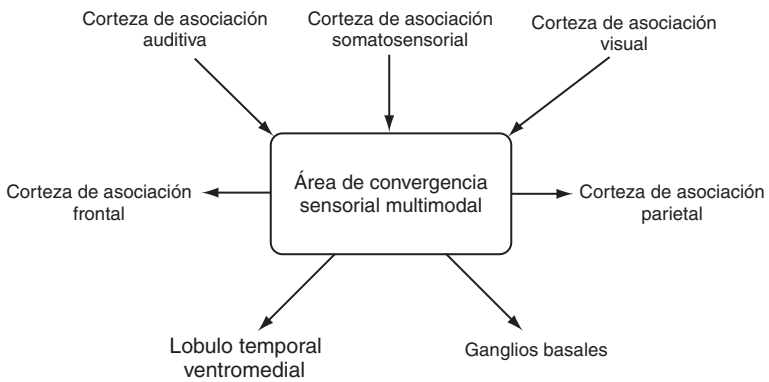


Figura 5-7. La unión temporoparietal es un área de convergencia sensorial multimodal que recibe la entrada de todas las áreas de asociación sensoriales y se proyecta a las de asociación frontal y parietal, lo mismo que a los ganglios basales y a la corteza temporal ventromedial.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ínsula

La corteza insular se encuentra en las profundidades de la fisura lateral, ubicada centralmente entre la corteza sensorial posterior y la corteza motora anterior (figura 9-1). Consta tanto de varios giros largos, localizados en forma más posterior y paralelos a la fisura lateral, como de cinco giros cortos localizados anteriormente. Las regiones anterior y posterior las divide la arteria cerebral media, la cual atraviesa la superficie de la corteza insular, que consta de un área medular rodeada por varias áreas de correa. La ínsula recibe la entrada de la corteza somatosensorial, la auditiva y los núcleos de trasmisión sensoriales del tálamo. Las proyecciones eferentes van a la corteza motora y al lóbulo temporal, que incluye al polo temporal. Posee conexiones recíprocas con el opérculo parietal, los ganglios basales y muchas estructuras límbicas, incluido el giro cingulado y las cortezas prefrontales orbital y medial.

Ínsula anterior

La ínsula anterior participa particularmente en la vigilancia de las señales generadas en las vísceras (Critchley *et al.*, 2004). Es importante en la detección e interpretación de ciertos estados corporales internos, "consciencia interoceptiva" de las sensaciones viscerales internas (Critchley *et al.*, 2004). Muchas de las señales sensoriales transmitidas por el nervio vago terminan aquí, y se considera que las respuestas emocionales a las señales viscerales se procesan en la ínsula anterior, cuyas conexiones con la amígdala son particularmente fuertes (Augustine, 1996).

La ínsula, junto con la amígdala, desempeña una función importante en la ansiedad (Etkin y Wager, 2007). En sujetos propensos a la ansiedad en comparación con estudiantes de licenciatura normativos en términos de ansiedad, se registró un aumento en la actividad en la ínsula anterior (aún más del lado derecho) en respuesta a imágenes de rostros emocionales, así como una mayor actividad bilateral de la amígdala (Stein *et al.*, 2007). En otros estudios, tanto la ínsula anterior como la amígdala mostraron una mayor activación en sujetos con el trastorno de estrés postraumático, el trastorno de ansiedad social y las fobias generalizada y específica, que en los sujetos control (Lorberbaum *et al.*, 2004; Etkin y Wager, 2007; Lindauer *et al.*, 2007); se informó que la ínsula derecha se activaba más en los sujetos con el trastorno de estrés postraumático al ver imágenes de rostros que expresaban temor (Felmingham *et al.*, 2008); asimismo, la ínsula anterior/media se activa en los sujetos control en anticipación a los estímulos negativos en comparación con los estímulos positivos (Schunck *et al.*, 2008). Las mismas áreas de la ínsula se hiperactivaron en sujetos con el trastorno de estrés postraumático (Simmons *et al.*, 2008a). La ínsula y la amígdala hicieron lo propio en individuos jóvenes propensos a la ansiedad durante una tarea de procesamiento de emociones; el grado de activación tuvo una correspondencia con mediciones de sensibilidad a la ansiedad (Stein *et al.*, 2007).

Se considera que la ínsula anterior es parte del cerebro social (Frith y Frith, 2007). La teoría del juego ha revelado que desempeña una función importante en mantener o retirar la cooperación durante el intercambio social, sobre todo cuando se infringen expectativas compartidas sobre la justicia. Se activa cuando el individuo enfrenta una elección que tiene resultados sociales tanto positivos como negativos. La activación precede al rechazo de los juegos de riesgo bajo (Knutson y Grreer, 2008). Los sujetos control mostraron niveles de activación de la ínsula anterior proporcionales a las recompensas monetarias recibidas y pagadas a su socio. Los sujetos con el trastorno de personalidad limítrofe mostraron una activación sólo proporcionalmente a la cantidad de dinero pagada por su socio, no a la cantidad ofrecida al sujeto. La disminución en la respuesta a la cantidad ofrecida refleja normas sociales atípicas y se correlaciona con niveles bajos de confianza (King-Casas *et al.*, 2008).

A la ínsula anterior se le ha llamado corteza de control cardiaco, constituye la base del conocimiento consciente sobre la actividad visceral (p. ej., ritmo cardiaco) y los sentimientos subjetivos de consciencia visceral (Critchley *et al.*, 2004; Kringelbach *et al.*, 2004). Junto con sus estrechos lazos con la amígdala puede ser responsable de la ansiedad inexplicable que, según se informa, a veces acompaña a la trombosis coronaria.

La ínsula anterior tiene que ver con el apetito. Las señales gustativas del núcleo solitario ipsilateral que se transmiten en el núcleo ventral posteromedial del tálamo terminan en ella, a la cual, junto con el opérculo frontal contiguo, se les reconoce como la corteza gustativa primaria (Rolls, 2006). Los olores repugnantes activan específicamente a la ínsula anterior izquierda (Heining *et al.*, 2003). La ínsula anterior es una de varias áreas que se activan durante la excitación sexual en varones y mujeres (Stoléru *et al.*, 1999; Yang *et al.*, 2008).

Esta ínsula está relacionada con el dolor. Las señales viscerales aferentes que transmiten información sobre éste, incluidas las que se transmiten del nervio vago, terminan bilateralmente en la ínsula (Brooks *et al.*, 2005); misma situación que ocurre con las sensaciones de congestión de la vejiga. El área de activación cambia anteriormente a medida que la sensación se vuelve

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

más y más desagradable (Griffiths y Tadic, 2008). La sensibilidad al dolor se reduce, según se informa, después de apoplejías relacionadas con la ínsula (Schön *et al.*, 2008). Una disminución en la materia gris de la ínsula es común en muchos síndromes de dolor (May, 2008), así como en pacientes con migrañas y dolor de cabeza crónico (Rocca *et al.*, 2006); dicha disminución se correlaciona positivamente con la duración en años del dolor de cabeza (Schmidt-Wilcke *et al.*, 2007). En contraste, se ha informado un aumento en el volumen de la materia gris de la ínsula en pacientes con el trastorno de pánico (Graeff y Del-Ben, 2008).

La ínsula anterior derecha participa en la excitación del sistema simpático ante el dolor. Es posible que la función de la ínsula, en cooperación con los ganglios basales, sea hacer que las señales de dolor correspondan con la respuesta automática apropiada (Leone *et al.*, 2006). Hay dos regiones que se describen como medulares del "circuito compartido" del dolor propio y de los demás (Danziger *et al.*, 2009): tanto la ínsula anterior como el área cingulada anterior se activan durante la experiencia de dolor propia y durante la percepción del dolor en los demás (Singer *et al.*, 2004, 2006). Se sugiere que la función de ambas áreas consiste en reclutar sistemas que determinen el nivel emocional y/o afectivo del dolor que experimenta uno mismo u otra persona (Saarela *et al.*, 2007; Zaki *et al.*, 2007). En comparación con los aspectos negativos, la ínsula anterior se activa durante los sentimientos de apego materno y recompensa (Elliot *et al.*, 2003; Bartels y Zeki, 2004).

Ínsula posterior

La ínsula posterior procesa información relacionada con la sensación somática y auditiva, y controla la musculatura somática. En su lado izquierdo se identifica como parte del circuito neural que participa en el procesamiento afectivo, sobre todo en los individuos ansiosos (Simmons *et al.*, 2006). Otras estructuras en este circuito son los giros temporal medio bilateral y frontal superior y el giro frontal inferior derecho. La ínsula posterior izquierda, junto con las otras estructuras de este circuito, mostró una activación significativamente superior en los sujetos propensos a la ansiedad, en relación con los sujetos normativos al realizar una tarea de valoración afectiva (Simmons *et al.*, 2008b).

Consideraciones conductuales

Esquizofrenia

La ínsula forma parte del circuito articulatorio que es importante en el procesamiento del material verbal (Paulesu *et al.*, 1993), y se activa durante la generación del habla interior (Shergil *et al.*, 2000). Cuando un individuo habla, el cerebro es consciente de que el yo es el que lo hace, esto sucede debido a conexiones ente los lóbulos temporal y frontal (copia eferente y modelo retroactivo) (Miall y Wolpert, 1996). Cuando uno está hablando la actividad en la corteza auditiva se reduce en respuesta al sonido de la voz propia; esta supresión no se ve en pacientes con esquizofrenia, menos en los que sufren alucinaciones auditivas (Ford *et al.*, 2001). La conectividad (coherencia) entre las áreas frontal y temporal, medida por medio de una electroencefalografía, se incrementa en los sujetos control cuando hablan, lo que no se percibe en pacientes con esquizofrenia (Ford *et al.*, 2002). Se especula que hay una disfunción en la base neuroanatómica del modelo retroactivo que desempeña una función importante en las alucinaciones y los delirios en la esquizofrenia (Frith, 2005).

Las anormalidades de la corteza temporal están bien documentadas en pacientes con esquizofrenia (Wright *et al.*, 2000; Shenton *et al.*, 2001). La fisura lateral izquierda es más larga en esta población, resultado evidente de la reducción en el volumen de la materia gris del giro temporal superior izquierdo subyacente (Meisenzahl *et al.*, 2008). Durante algún tiempo se sospechó que había una reducción en el volumen del giro temporal superior en la esquizofrenia, lo que recientemente se confirmó (Southard, 1910; Barta *et al.*, 1990; Hirayasu *et al.*, 2000). El efecto al parecer se lateraliza a la corteza dominante, sobre todo en los varones (Reite *et al.*, 1997; O´Donnell *et al.*, 2005). Subregiones como el giro de Heschl izquierdo y el plano temporal izquierdo muestran anormalidades consistentes en la esquizofrenia (Honea *et al.*, 2005). Kasai *et al.* (2003) descubrieron que el volumen de materia gris en el plano temporal izquierdo y el giro de Heschl se redujeron bilateralmente en pacientes con esquizofrenia.

En quienes cuando alucinan disminuye el metabolismo relativo en la región temporal superior posterior (Cleghorn *et al.*, 1992). El flujo sanguíneo a la corteza temporal superior izquierda aumenta en estos pacientes cuando experimentan alucinaciones auditivas, situación que vuelve a la normalidad cuando éstas se resuelven (Suzuki *et al.*, 1993). Se ha informado sobre una tasa metabólica más lenta en pacientes con esquizofrenia, que sufren síntomas predominantemente negativos en la corriente ventral, lo cual incluye el área inferotemporal derecha y el giro fusiforme (Potkin *et al.*, 2002); esto es congruente con las dificultades que se han apreciado en este grupo para identificar y expresar de manera correcta el contenido emocional de rostros y escenas (Borod *et al.*, 1993; Bryson *et al.*, 1998).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Hay una fuerte correlación entre el aumento del trastorno de pensamiento y la reducción en el volumen del giro temporal superior posterior izquierdo (McCarley *et al.*, 1993). En comparación, hay una estrecha asociación entre las alucinaciones auditivas y la reducción en el volumen de las regiones más anteriores del giro temporal superior, particularmente del lado izquierdo (Shapleske *et al.*, 2002). Se ha informado que la gravedad de las alucinaciones se correlaciona con la pérdida de volumen en el giro de Heschl izquierdo, lo mismo que en el giro supramarginal del mismo lado (Gaser *et al.*, 2002). Estos hallazgos son congruentes con los relacionados sobre que en la esquizofrenia hay un deterioro mayor en el procesamiento auditivo que en el visual, e indican que las alucinaciones auditivas se originan en el dicho hemisferio (Hugdahl *et al.*, 2008).

También se aprecian anormalidades en los giros temporales medio e inferior. Se ha informado de reducciones de 13% en el volumen en los giros temporales superior izquierdo y medio izquierdo, acompañadas de una disminución de 10% en el giro temporal inferior y fusiforme, bilateralmente. La gravedad de las alucinaciones se correlacionó con la reducción en el volumen de las estructuras afectadas del hemisferio izquierdo (Onitsuka *et al.*, 2004). Se sabe tanto de una reducción en el giro temporal superior izquierdo, como de una en el volumen de materia gris en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia, pero no en pacientes con psicosis afectiva. En el mismo estudio, como factor denominador común en ambos grupos, había giros temporales inferiores posteriores más pequeños. Estos resultados indican que los volúmenes reducidos en los giros temporales superior y medio posiblemente sean específicos de la esquizofrenia y se relacionen con las alucinaciones auditivas (Kuroki *et al.*, 2006; Aguilar *et al.*, 2008; Galderisi *et al.*, 2008).

El plano temporal también se reduce de volumen en la esquizofrenia (Kwon *et al.*, 1999); ésta se asocia con una disminución en la asimetría izquierda-derecha normal del plano temporal (McCarley *et al.*, 1993). Algunos pacientes manifiestan una inversión en la asimetría izquierda-derecha normal (Petty *et al.*, 1995; Kwon *et al.*, 1999). Además, se han informado reducciones en la materia gris en el polo temporal, los giros temporal superior medio y lateral (AB 21, 22) y la unión occipital-temporal (AB 37) en pacientes con una esquizofrenia con resultados particularmente pobres (Metelman y Buchsbaum, 2007). Con ayuda de una IRM funcional (IRMf), Lawrie *et al.* (2002) demostraron que había un acoplamiento reducido entre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el giro temporal superior izquierdo (conectividad frontotemporal) en los pacientes con esquizofrenia, en comparación con los sujetos control. El acoplamiento era aún más reducido en pacientes que experimentaban alucinaciones auditivas. Se especuló que la reducción en la conectividad frontotemporal es responsable de la falla en la inhibición normal del habla interior.

Meisenzahl *et al.* (2008) informaron que un grupo de 40 sujetos no tratados en riesgo de padecer esquizofrenia mostró reducciones en la materia gris del giro temporal superior izquierdo y la ínsula izquierda; 15 sujetos del grupo desarrollaron trastorno psicótico al cabo de dos años y medio de la fecha de inicio del estudio. En tanto, Morgan *et al.* (2007) observaron reducciones en la materia gris de la ínsula izquierda y el giro fusiforme izquierdo en pacientes con psicosis afectiva cuando se les comparó con sujetos control. El volumen de la materia gris y el área superficial de la ínsula se redujo en pacientes con esquizofrenia. La activación anormal de la ínsula puede generar alucinaciones visuales o auditivas. Se ha propuesto que las alucinaciones en ausencia de estímulos externos comunes de la esquizofrenia se derivan de una activación de la ínsula posterior (Nagai *et al.*, 2007). Un grupo de 22 pacientes con un episodio inicial de esquizofrenia manifestaron una reducción significativa en el volumen del giro fusiforme (Lee *et al.*, 2002). Las diferencias son menores en los pacientes que sufren un primer episodio, lo que indica que la pérdida del tejido progresa con el tiempo (McIntosh y Lawrie, 2004).

Una característica clave del trastorno esquizotípico de personalidad son las anormalidades lingüísticas. Se informa de una mayor activación en el giro temporal superior bilateralmente en tareas que comprenden tonos puros y los cuales difieren en altura y duración. El volumen del giro de Heschl no difirió en relación con los sujetos control (Kiang y Rutas, 2006; Dickey *et al.*, 2008).

Depresión

La ínsula es una de las regiones que se identifica a menudo en una red asociada con la depresión. Se ha informado que los síntomas de este padecimiento se correlacionan con aumento en el metabolismo en la ínsula derecha (Harrison *et al.*, 2003), y que la activación de la ínsula disminuye (Fitzgerald *et al.*, 2009). Otras áreas que muestran una activación menor son las cortezas frontal media izquierda, cingulada anterior, frontal inferior y cingulada derecha (Li *et al.*, 2005).

La estimulación del nervio vago ha sido efectiva cuando se utiliza en pacientes con una depresión resistente a los fármacos. En un estudio se vigiló la estimulación del nervio vago en una población de pacientes con depresión y los resultados que se informaron fueron una menor activación de la corteza prefrontal media ventral y otras áreas límbicas, junto con un aumento en la actividad de la ínsula derecha (Kraus *et al.*, 2007; Nahas *et al.*, 2007).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El recuerdo de sucesos tristes en individuos normales produce la activación de la ínsula anterior (Lane *et al.*, 1997). Los estudios señalan que la corteza insular anterior participa en la respuesta emocional a estímulos cognitivos o sensoriales interoceptivos particularmente angustiantes (Reiman *et al.*, 1997). La activación de la corteza insular durante las situaciones emocionales posiblemente refleje el papel que ésta desempeña en el control cardiaco al alterar el ritmo del corazón (Oppenheimer, 1993).

Se considera que el disgusto desempeña una función importante en el trastorno obsesivo-compulsivo (Berle y Phillips, 2006). Shapira *et al.* (2003) descubrieron que los pacientes con dicho trastorno manifestaban una activación mayor en la ínsula derecha, en comparación con los sujetos control, en respuesta a fotografías que inducían disgusto.

La observación de que los pacientes en condición de convulsión parcial compleja (convulsiones parciales complejas continuas) pueden estar despiertos e incluso responder se explica (al menos en parte) por la existencia de conexiones anatómicas entre los dos lóbulos temporales en las que no participa la mayor parte de las otras regiones cerebrales (conexiones no callosas). Si una convulsión se generaliza a través del cuerpo calloso, es muy probable que la consciencia se pierda totalmente (p. ej., convulsiones generalizadas). En un estudio, una paciente que recibía una estimulación eléctrica en el giro temporal superior izquierdo mientras contaba en voz alta informó que oía su voz como un "eco" y que, al mismo tiempo, se sentía "aterrada" (Fried, 1997).

Paramnesia reduplicativa

La paramnesia reduplicativa es la creencia delirante de que un lugar se ha duplicado. Se postula que el desarrollo de este síndrome se debe a una combinación de lesión parcial posterior derecha y patología frontal. La lesión en el hemisferio posterior derecho ocasiona una disfunción visoperceptual que comprende la identificación de una persona o un lugar, y la patología frontal hace que resulte imposible resolver la información conflictiva, lo que genera ideas delirantes. Los síndromes relacionados que se describen abajo pueden vincularse directamente con el lóbulo temporal.

Hasta 40% de los pacientes con esquizofrenia manifiestan síntomas del síndrome de falsa identificación delirante (Cutting, 1994), que, a su vez, comprende el síndrome de Capgras. El paciente con el síndrome de Capgras cree que personas conocidas, entre las que se hallan miembros de su familia, son impostoras o pueden ser dobles idénticos, o ambas cosas. Para que se produzca este síndrome deben presentarse dos lesiones, ocurridas en el lóbulo temporal derecho, que ocasionan una distorsión en el sentido de familiaridad de una persona, y las propias del daño frontal (por lo común bilateral), que generan incapacidad para resolver el conflicto y, por tanto, la sensación de falta de familiaridad, lo que produce la creencia de que la persona amada es impostora (Malloy *et al.*, 1992). El deliro de Cotard es un ejemplo extremo de despersonalización en un síndrome de falsa identificación (Sno, 1994) (ver viñeta clínica, página 67).

Convulsiones

Si el episodio convulsivo procede del lóbulo dominante, las convulsiones generadas en el lóbulo temporal que afectan a la corteza posterolateral se caracterizan por afasia, lo mismo que por perturbaciones auditivas, visuales y vestibulares. En contraste, las convulsiones temporales mesiales se caracterizan por la presencia de un aura seguida por una fijación de la mirada y una detención conductual.

Mientras a un paciente se le estimulaba en la corteza inferotemporal izquierda, manifestó que oía música familiar y que veía imágenes vívidas personalmente importantes para él, pero era consciente de que no eran reales (Fried, 1997). Las descargas epilépticas en los giros temporales medio e inferior pueden producir alucinaciones complejas o episodios de confusión, o tal vez una atribución anormal de un significado emocional a otros pensamientos o estímulos externos neutros. Las alucinaciones se vuelven cada vez más complejas a medida que la perturbación se extiende de áreas primarias a áreas de asociación más complejas. Diversas reacciones emocionales pueden ocurrir en el curso de una convulsión en el lóbulo temporal. El temor es la emoción que se manifiesta con más frecuencia durante una convulsión. Otras emociones sobre las que se ha dado razón incluyen ansiedad, placer, desagrado, despersonalización, depresión, familiaridad y falta de familiaridad.

Afasia receptiva

Las lesiones en las partes posteriores del lóbulo temporal izquierdo con extensión al lóbulo parietal ventral pueden provocar afasia receptiva (afasia de Wernicke), en la cual se desarrolla una deficiencia en la comprensión del lenguaje hablado, incluso la extensión de la lesión hasta el lóbulo parietal puede generar una deficiencia similar en la apreciación del lenguaje escrito. El habla puede volverse hiperfluida, lo que significa que el paciente utiliza palabras sin sentido. A estos pacientes se les ha diagnosticado en modo equívoco una psicosis aguda, más aún si tienen antecedentes psiquiátricos. El fascículo arqueado conecta el área de Wernicke con el área de Broca en el lóbulo frontal; las lesiones limitadas a dicho fascículo producen un tipo de afasia caracterizado por dificultades con la repetición (afasia de conducción).

Fenómenos autoscópicos

Las señales vestibulares llegan al tálamo bilateralmente y se transmiten por el núcleo posterolateral ventral

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

antes de terminar en la corteza insular posterior. La corteza insular posterior adyacente al lóbulo parietal es un área sensorial vestibular y puede participar en los fenómenos autoscópicos (Duque-Parra, 2004).

Los fenómenos autoscópicos son ilusiones que comprenden todo el cuerpo en términos de encarnación y propiedad corporal, y son cinco: la alucinación autoscópica, la heautoscopia, la experiencia de estar fuera del cuerpo, la sensación de una presencia, y la ilusión de la habitación inclinada. Ha habido reporte de éstos después de haber sufrido un daño en las cortezas temporoparietal, frontoparietal o parietooccipital, aunque recientemente el enfoque se ha concentrado en la unión temporoparietal (Blanke y Arzy, 2005). Durante la experiencia de estar fuera del cuerpo, el paciente suele estar lánguido, se ubica a sí mismo de modo ulterior y mira su cuerpo desde el sitio desencarnado. Las lesiones relacionadas con la experiencia de estar fuera del cuerpo afectan a la unión temporoparietal derecha (Blanke *et al.*, 2004; De Ridder *et al.*, 2007).

Un paciente que experimenta heautoscopia informa que ve un segundo cuerpo suyo (ilusorio) en su espacio extrapersonal y se ubica en ese segundo cuerpo. La heautoscopia puede seguir a un daño en la unión temporoparietal derecha. Por su parte, la autoscopia es similar en cuanto a que hay un segundo cuerpo ilusorio; sin embargo, en ésta el paciente no se localiza en el segundo cuerpo. La autoscopia se asocia con una lesión en la unión parietooccipital derecha (Blanke y Mohr, 2005; Blanke y Castillo, 2007; López *et al.*, 2008).

La lesión asociada con la sensación de una presencia se lateraliza a la derecha, suele afectar la corteza frontoparietal y a menudo acompaña a la heminegligencia. El paciente siente, pero no ve la presencia de otro cuerpo en el espacio extrapersonal, presencia que puede atribuir a una persona que le es familiar (Brugger *et al.*, 1996).

La ilusión de la habitación inclinada es una inversión descendente súbita que dura entre segundos y horas. El paciente no erra en localizar su propio cuerpo (Brandt y Dieterich, 1999). La ilusión de la habitación inclinada puede deberse a una lesión en el tallo cerebral y/o en el sistema vestibulocerebelar, pero también puede deberse a lesiones en las cortezas parietooccipital y frontal (Solms *et al.*, 1988). Suele tener en común con los fenómenos autoscópicos sentimientos de elevación y flotación, junto con una perturbación del espacio personal y extrapersonal (Blanke *et al.*, 2004). Se ha propuesto que este fenómeno es resultado de una falta de correspondencia pasajera entre la información visual y vestibular en el nivel cortical (Brandt, 1997). La ilusión de la inversión es similar a la ilusión de la habitación inclinada en cuanto a que hay una sensación de desalineación con la gravedad, sólo que implica sentir que se está al revés y suele experimentarse en el espacio exterior (Lackner, 1992; Kornilova, 1997).

Durante las experiencias autoscópicas a menudo se reportan sensaciones vestibulares, pues varias regiones de la corteza reciben información de esa área, que se define como la unión temporoparietal y la ínsula posterior, y ha llegado a denominársele corteza vestibular perieto-insular (Grüsser *et al.*, 1994). Se considera que las proyecciones de la corteza vestibular parieto-insular a los campos oculares frontales y a las áreas premotora y motora primaria refuerzan el control de los movimientos oculares. Al parecer, la corteza vestibular tiene una representación más marcada del lado derecho, mientras que la integración de las señales propioceptivas y vestibulares se concentra en la unión temporoparietal derecha (Bottini *et al.*, 2001).

Autismo

Todo indica que el lóbulo temporal participa en el autismo, ya que se ha demostrado que las tareas que exigen un procesamiento emocional en un entorno social se asocian con una menor activación de la ínsula (Di Martino *et al.*, 2009). Los individuos con autismo manifiestan un pliegue anormal de la corteza de la ínsula (Nordahl *et al.*, 2007).

Se sabe que el área fusiforme para la cara muestra una actividad significativamente menor o nula al ver imágenes faciales. La activación y el volumen de la amígdala también se redujeron considerablemente al compararlos con sujetos control (Schultz *et al.*, 2000; Pierce *et al.*, 2001). En contraste, se ha descubierto que el área temporal superior dorsolateral izquierda, la cual comprende el área del habla receptiva de Wernicke, muestra tanto una actividad creciente en los niños con autismo y/o con síndrome de Asperger que tienen un nivel de funcionamiento elevado durante las tareas de comprensión de enunciados, como una menor actividad en el área frontal inferior izquierda (área de Broca) (Just *et al.*, 2004). Además, se ha informado de una actividad elevada en el giro temporal superior, la corteza periestriada y el giro temporal inferior al ver imágenes de rostros (Critchley *et al.*, 2000; Schultz *et al.*, 1997). Estas últimas áreas suelen activarse al enfrentar imágenes de rostros en comparación con las que no aparecen rostros. La combinación de una actividad reducida en las áreas de procesamiento de rostros de orden superior, con una mayor actividad en las áreas de procesamiento de rostros de orden inferior, ha conducido a la idea de que los individuos con autismo dependen del procesamiento de orden inferior; en consecuencia, dependen de los detalles para el reconocimiento facial y no logran integrar completamente la información referente a la persona (Belmonte *et al.*, 2004). Esto reduce su capacidad para formarse un modelo sobre

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

el estado mental de otra persona (teoría de la mente) (Levy, 2007).

Dislexia

Se ha identificado que muchas áreas del cerebro se asocian con la dislexia, incluida la corteza frontal inferior izquierda, la corteza occipital, el tálamo, el cerebelo, el precúneo y el giro temporal superior (Maisog *et al.*, 2008). Las áreas que más relación muestran son los giros temporales medio e inferior izquierdos (AB 21) y el giro fusiforme (AB 37), éstas se describen como áreas de baja actividad y muestran una menor densidad de materia gris (Silani *et al.*, 2005). También se informa que una sección más anterior del giro fusiforme del lado derecho (AB 20) tiene baja actividad cuando sufre una atrofia concomitante (Eden *et al.*, 2004).

Se ha especulado que las neuronas en el giro fusiforme izquierdo desarrollan la capacidad para reconocer las formas visuales de las palabras familiares. Una lesión o activación insuficiente/atípica de esta área puede generar deficiencia en la lectura específica, como la dislexia (Proverbio *et al.*, 2008). Asimismo, se ha señalado que durante la lectura los lectores disléxicos tienen una deficiencia en el reclutamiento de áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo en la región de la unión temporoparietal (Maisog *et al.*, 2008).

Se ha informado un aumento en la actividad en las cortezas auditivas primarias temporal superior posterior y parietal inferior de los adultos disléxicos en contraste con sujetos control cuando se comparan seudopalabras y tonos puros en la memoria de trabajo auditiva (Conway *et al.*, 2008). También se tienen datos sobre que el área temporal-occipital inferior izquierda muestra una mayor actividad en los niños con dislexia después de que a éstos se les somete a un entrenamiento de rehabilitación (Simons *et al.*, 2002).

Prosopagnosia

La prosopagnosia (ceguera a los rostros) es un trastorno en el cual se deteriora la capacidad para reconocer rostros, en tanto que la capacidad para reconocer otros objetos permanece intacta. Hay una forma de prosopagnosia que es congénita, aunque la mayor parte de los casos se derivan de un daño en el área fusiforme para la cara. Suele asociarse con un daño occipitotemporal bilateral y, en particular, en el área fusiforme para la cara (Moro *et al.*, 2008). En algunos casos esta deficiencia se debe solamente a un daño en el área fusiforme derecha para la cara (Yovel *et al.*, 2008).

Los individuos con una prosopagnosia del desarrollo tienen una buena capacidad para el reconocimiento de objetos, pero son incapaces de reconocer rostros, incluidos los de los miembros de su familia. Se piensa que puede ser hereditaria. Los estudios de imagenología indican que el área fusiforme para la cara es funcional en estos individuos (Duchaine y Nakayama, 2006). En comparación con los sujetos de control, los rostros neutrales generan un nivel de activación más bajo en los individuos con prosopagnosia, pero las expresiones faciales producen en ellos el mismo nivel de activación que en los controles (Van den Stock *et al.*, 2008), al tiempo que el reconocimiento del cuerpo también se ve afectado. Se especula que en los individuos con prosopagnosia la red utilizada en el proceso inicial de reconocimiento de rostros y cuerpos es deficiente (Righart y de Gelder, 2007).

Tartamudez

Se informa que los individuos que tartamudean son más lentos en la codificación fonológica, tarea asociada con el plano temporal (Sesiekaran *et al.*, 2006). Se ha reportado aumentos, pero no disminuciones en la densidad de la materia gris en los individuos que tartamudean; la región que muestra el mayor incremento es el giro temporal superior derecho, el cual comprende al giro de Heschl (AB 41), el plano temporal y el área de Brodmann 22 lateral adyacente, que se extiende al giro temporal medio (AB 21) (Jäncke *et al.*, 2004). También se tiene noticias de un aumento pequeño en la misma área, pero del lado izquierdo (Beal *et al.*, 2007).

En un estudio Brown *et al.* (2005) informaron que los sujetos que tartamudeaban mostraron un aumento de actividad en el vermis y la ínsula anterior derecha, acompañado por una disminución de actividad en las áreas auditivas. En comparación con los sujetos control, quienes tartamudeaban manifestaron un exceso de actividad en la ínsula anterior, el cerebelo y el mesencéfalo bilateralmente, así como una disminución en la actividad en la corteza premotora ventral, el giro frontal inferior y el giro de Herschl izquierdo, además de una reducción en la materia blanca en el área que subyace al giro frontal y premotor inferior. Se especula que la tartamudez se debe a una perturbación en el funcionamiento de las áreas de la materia gris asociadas, lo mismo que en los sistemas neurales subcorticales subyacentes representados por las conexiones de la materia blanca (Watkins *et al.*, 2008).

Otras consideraciones conductuales

Se ha informado que los tumores insulares provocan convulsiones parciales que comienzan con sensaciones de mariposas en la garganta u hormigueo en el brazo, tras lo cual se presenta una oleada de calor (Roper *et al.*, 1993). Los pacientes que desarrollan síntomas de pánico con la infusión de lactosa manifiestan un incremento en el flujo sanguíneo bilateralmente en los lóbulos temporales, la corteza insular, el colículo superior del tallo cerebral y el putamen (Reiman *et al.*, 1989).

Se ha informado sobre una apoplejía relacionada con la ínsula que generó la pérdida de las ganas de fumar en pacientes que fumaban antes de la apoplejía. Se ha propuesto que la ínsula anticipa el placer que acompaña al consumo de ese fármaco (Naquivi *et al.*,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

2007). Un infarto que comprendió al lóbulo parietal tuvo una asociación elevada con un ataque cardiaco posterior. Los autores propusieron que el lóbulo parietal tiene un efecto amortiguador en la corteza insular, el cual se elimina después de la pérdida de la entrada de información al lóbulo parietal (Rincón *et al.*, 2008).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Ellis, H.D., Luaute, J.-P., y Retterstol, N. (1994). *Delusional misidentification syndromes*. 1 of 25 articles on this topic in this issue of Psychopathology. *Psychopaihotogy, 27*:117-120

Gloor, P. (1997). *The temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press.

Lishman, W.A. (1989). *Organic Psychiatry.* Oxford: Blackwell Scientific.

Rhawn, J. (1989). *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology.* New York: Plenum Press.

Willis, W. Jr., y Grossman, R. (1977). *Medical Neurobiology.* St. Louis: Mosby.

REFERENCIAS

Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu. Rev. Psychol. 60*:693-716.

Aguilar, E.J., Sanjuan, J., Garcia-Marti, G., Lull, J.J., y Robles, M. (2008). MR and genetics in schizophrenia: focus on auditory hallucinations. *Eur. J. Radiol. 67*:434-439.

Allison, T., Puce, A., y McCarthy, G. (2000). Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci. 4*:267-278.

Aniodio, D.M., y Frith, CD. (2006). Meeting of the minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci. 7*:268-277.

Astafiev, S.V., Shulman, G.L., y Corbetta, M. (2006). Visuospatial reorienting signals in the human temporoparietal junction are independent of response selection. *Eur. J. Neurosci. 23*:591-596.

Augustine, J.R. (1996). Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans: A full- length review. *Brain Res. Rev. 22*:229 244.

Barta, P.E., Pearlson, G.D., Powers, R.E., Richards, S.S., y Tune, L.E. (1990). Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 147*:1457-1462.

Bartels, A., y Zeki, S, (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage, 21*:1155-1166.

Bartolo, A., Benuzzi, F., Nocetti, L., Baraldi, P., y Nichelli, P. (2006). Humor comprehension and appreciation: An fMRI study. *J. Cogn. Neurosci. 18*:1789-1798.

Beal, D.S., Gracco, V.L., Lafaille, S.J., y De Nil, L.F. (2007). Voxel-based morphometry of auditory and speech-related cortex of stutters. *Neurareport, 18*:1257-1260.

Beauregard, M., Levesque, J., y Bourgouin, P. (2001). Neural correlates of the conscious self-regulation of emotion. *J. Neurosci. 21*:RC165.

Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., y Pike, B. (2000). Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature, 403*:309-312.

Belin, P., Fecteau, S., y Bedard, C. (2004). Thinking the voice: neural correlates of voice perception. *Trends Cogn, Sci. 8*:129-135.

Belmonte, M.K., Cook Jr, E.H., Anderson, G.M., Rubenstein, J.L.R., Greenough, W.T., Beckel-Mitchener, A., Courchesne, E., *et al.* (2004). Autism as a disorder of neural information processing: Directions for research and targets for therapy. *Mol. Psychiatry, 9*:646-663.

Berle, D., y Phillips, E.S. (2006). Disgust and obsessive-compulsive disorder: An update. *Psychiatry, 69*:228-238.

Binder, J.R., Frost, J.A., Hammeke, T.A., Bellgowan, P.S.F., Springer, J.S., Kaufman, J.N., y Possing, E.T. (2000). Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb. Cortex, 10*:512-528.

Blair, R.J., Frith, U., Smith, N., Abell, F., y Cipolotti, L. (2002). Fractionation of visual memory; agency detection and its impairment in autism. *Neuropsychologic, 40*:108-118.

Blakemore, S-J. (2008). The social brain in adolescence. *Nat. Rev. Neurosci. 9*:267-276.

Blakemore, S-J., y Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nat. Rev. Neurosci. 2*:561-567.

Blanke, O., y Arzy, S. (2005). The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neuroscientist, 11*:16-24.

Blanke, O., y Mohr, C. (2005). Out-of-body experience, heautoscopy, and autoscopic hallucination of neurological origin. Implications for neurocognitive mechanisms of corporeal awareness and self- consciousness. *Brain Res. Brain Res. Rev. 50*:184-199.

Blanke, O., y Castillo, V. (2007). Clinical neuroimaging in epileptic patients with autoscopic hallucinations and out-of-body experiences. *Epileptologie, 24*:90-96.

Blanke, O., Landis, T., Spinelli, L., y Seeck, M. (2004). Out-of-body experience and autoscopy of neurological origin. *Brain, 127*:243-258.

Borod, J.C., Martin., C.C., Alpert, M., Brozgold, A., y Welkowitz, J. (1993). Perception of facial emotion in schizophrenic and right brain-damaged patients. *J. Nerv. Ment. Dis. 181*:494-502.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Bottini, G., Karnath, H.O., Vallar, G., Sterzi, R., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., y Paulesu, E. (2001). Cerebral representations for egocentric space: functional- anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration. *Brain, 134*:1182-1196.

Brandt, T. (1997). Cortical matching of visual and vestibular 3D coordinate maps. *Ann. Neurol. 42*:983-984.

Brandt, T., y Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex, its locations, functions, and disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 871*:293-312.

Brooks, J.C.W., Zambreanu, L., Godinez, A., Craig, A.D., y Tracey, I. (2005). Somatotopic organization of the human insula to painful heat studied with high resolution functional imaging. *Neuroimage, 27*:201-209.

Brothers, L. (1990). The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci. 1*:27-51.

Brown, S., Ingham, R. J., Ingham, J. C., Laird, A. R., y Fox, P.T. (2005). Stuttered and fluent speech production: An ale meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Hum. Brain Mapp. 25*:105-117.

Brugge, J.F., Volkov, I.O., Garell, P.C., Reale, R.A., y Howard, M.A. III (2003). Functional connections between auditory cortex on Heschl's gyrus and on the lateral superior temporal gyrus in humans. *J. Neurophysiol. 90*:3750-3763.

Brugger, P., Regard, M., y Landis, T., (1996). Unilaterally felt "presences": the neuropsychiatry of one's invisible Doppelgänger. *Neuropsychiatry, Neuropsychol. Behavioral. Neurol. 9*:114-122.

Brunswick, N., McCrory, E., Price, C., Frith, C.D., y Frith, U. (1999). Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics a search for Wernick's Wortschatz? *Brain, 122*:1901-1917.

Bryson, G., Bell, M., Kaplan, E., Greig, T., y Lysaker, P. (1998). Affect recognition in deficit syndrome schizophrenia. *Psychiatry Res. 77*:113-120.

Büchel, C., Price, C.J., y Friston, K.J. (1998). A multimodal language area in the ventral visual pathway. *Nature, 394*:274-277.

Campbell, R. (2008). The processing of audio-visual speech: empirical and neural bases. *Phil. Trans. R. Sod. Lond. B. 363*:1001-1010.

Campanella, S., y Belin, P. (2007). Integrating face and voice in person perception. *Trends Cogn. Sci. 11*:535-543.

Cipolotti, L., Robinson, G., Blair, J., y Frith, U. (1999). Fractionation of visual memory: evidence from a case with multiple neurodevelopmental impairments. *Neuropsychologia, 37*:329-332.

Cleghorn, J.M., Franco, S., Szechtman, B., Kaplan, R.D., Szechtman, H., Brown, G.M., Nhmias, C., *et al.* (1992). Toward a brain map of auditory hallucinations. *Am. J. Psychiatry, 149*:1062-1069.

Conway, T., Heilman, K.M., Gopinath, K., Peck, K., Bauer, R., Briges, R.W., Torgesen, J.K., *et al.* (2008). Neural substrates related to auditory working memory comparisons in dyslexia: an fMRI study. *J. Int. Neuropsychol. Soc. 14*:629-639.

Cox, D., Meyers, E., y Sinha, P. (2004). Contextually evoked object-specific responses in human visual cortex. *Science, 304*:115-117.

Critchley, H., Daly, E., Phillips; M., Brammer, M., Bullmore, E., Williams, S., Van Amelsvoort, T., *et al.* (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: Changes in cerebral; blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain, 123*:2203-2212.

Critchley, H.D., Wiens, S., Rothshtein, P., Ohman, A., y Dolan, R.J. (2004). Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci. 7*:189-195.

Cutting, J. (1994). Evidence for right hemisphere dysfunction in schizophrenia. In: A.S. David and J.C. Cutting (eds.) *The Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove, England: Erlbaum, pp. 321-242.

Damasio, A.R., Grabouski, T.J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L., Parvizi, J., y Hichwa, R.D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling self-generated emotions. *Nat. Neurosci. 3*:1049-1056.

Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., y Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition, 92*:179-229.

Danziger, N., Faillenot, I., y Peyron, R. (2009). Can we share a pain we never felt? Neural correlates of empathy in patients with congenital insensitivity to pain. *Neuron, 61*:203-212.

Decety, J., y Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist, 13*:580-593.

Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., y Hertz-Pannier, L., (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science, 298*:2013-2015.

De Ridder, D., Van Laere, K., Dupont, P., Menovsky, T., y Van de Heyning, P. (2007). Visualizing out-of-body experience in the brain. *N. Engl. J. Med. 357*:1829-1833.

Dickey, C.C., Morocz, I.A., Niznikiewicz, M.A., Voglmaier, M., Toner, S., Khan, U., Dreusicke, M., *et al.* (2008). Auditory processing abnormalities in schizotypal personality disorder: an fMRI experiment using tones of deviant pitch and duration. *Schizophr. Res. 103*:26-39.

Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L.Q., Sklar, A.B., Castellanos, F.X., y Milham, M.P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

spectrum disorders: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Biol. Psychiatry, 65*:63-74.

Dorsaint-Pierre, R., Penhune, V.B., Watkins, K.E., Neelin, F.P., Lerch, J.P., Bouffard, M., y Zatorre, R.J. (2006). Asymmetries of the planum temporale and Heschl's gyrus: relationship to language lateralization. *Brain, 129*:1164-1176.

Leticia Drake, M.E. (1987). Postictal Capgras syndrome. *Clin. Neurol. Neurosurg. 89*:4.

Duchaine, B.C., y Nakayama, K. (2006). Developmental prosopagnosia: a window to content-specific face processing. *Curr. Opin. Neurobiol. 16*:166-173.

Duque-Parra, J.E., (2004). Perspective on the vestibular cortex throughout history. *Anat. Rec. B New Anat. 280*:15-19.

Eden, G.F., Jones, K.M., Cappell, K., Gareau, L., Wood, F.B., Zeffiro, T.A., Dietz, N.A.E., *et al.* (2004). Neural changes following remediation in adult developmental dyslexia. *Neuron, 44*:411-422.

Elliott, R., Newman, J.L., Longe, O.A., y Deakin, J.F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: A parametric functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. 23*:303-307.

Engelien, A., Tuscher, O., Hermans, W., Isenberg, N., Eidelberg, D., Frith, C., Stern, E., *et al.* (2006). Functional neuroanatomy of non-verbal semantic sound processing in humans. *J. Neural. Transm. 113*:599-608.

Etkin, A., y Wager, T.D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry, 164*:1476-1488.

Farrer, C., Franck, N., Frith, C.D., Decety, J., y Jennerod, M. (2003). Modulating the experience of agency: a PET study. *Neuroimage, 18*:324-333.

Felmingham, K., Kemp, A.H., Williams, L., Falconer, E., Olivieri, G., Peduto, A., y Bryant, R. (2008). Dissociative responses to conscious and non-conscious fear impact underlying brain function in post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med. 38*:1771-1780.

Fitzgerald, P.B., Hoy, K., Daskalakis, Z.J., y Kulkarni, J. (2009). A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Depress. Anxiety, 26*:229-234.

Ford, J.M., Mathalon, D.H., Kalba, S., Whitfield, S., Faustman, W.O., y Roth, W.T. (2001). Cortical responsiveness during talking and listening in schizophrenia: An event-related brain potential study. *Biol. Psychiatry, 50*:540-549.

Ford, J.M., Mathalon, D.H., Whitefield, S., Faustman, W.O., y Roth, W.T. (2002). Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol. Psychiatry, 51*:485-492.

Fried, I. (1997). Auras and experiential responses arising in the temporal lobe. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:420-428.

Frith, C.D. (2005). The neural basis of hallucinations and delusions. *C.R. Biologies, 328*:169-175.

Frith, C.D. (2007). The social brain? *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 362*:671-678.

Frith, W., y Frith, C.D. (2003). Development and neurophysiology of mentalizing. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. 358*:459-473.

Frith, C.D., y Frith, U. (2007). Social cognition in humans. *Curr. Biol. 17*:724-732.

Galderisi, S., Quarantelli, M., Volpe, U., Mucci, A., Cassano, G.B., Invernizzi, G., Rossi, A., *et al.* (2008). Patterns of structural MRI abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *Schizophr. Bull. 34*:393-401.

Gallagher, H.L., y Frith, C.D. (2004). Dissociable neural pathways for the perception and recognition of expressive and instrumental gestures. *Neuropsycholgia, 42*:1725-1736.

Galuske, R.A., Schlote, W., Bratzke, H., y Singer, W. (2000). Interhemispheric asymmetries of the modular structure in human temporal cortex. *Science, 289*:1646-1949.

Ganis, G., y Kutas, M. (2003). An electrophysiological study of scene effects on object identification. *Cogn. Brain Res. 16*:123-144.

Gaser, C., Nenadie, I., Volz, H-P. Büchel, C., y Sauer, (2004). Neuroanatomy of "hearing voices": A frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory hallucinations in schizophrenia. *Cereb. Cortex, 14*:91-96.

Gathers, A.D., Bhatt, R., Corbly, C.R., Farley, A.B., y Joseph, J.E. (2004). Developmental shifts in cortical loci for face and object recognition. *Neuroreport, 15*:1549- 1553.

Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J.C., y Anderson, A.W. (2000). Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nat. Neurosci. 3*:191-197.

George, N., y Conty, L. (2008). Facing the gaze of others. Le regard de fautre. *Neuroghysiol. Clin. 38*:197-207.

Gloor, P. (1997). *The Temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press.

Gorno-Tempini, M.L., Rankin, K.P., Wootley, J.D., Rosen, H.J., Phengrasamy, I, y Miller, B.L. (2004). Cognitive and behavioral profile in a case of right anterior temporal lobe neurodegeneration. *Cortex, 40*:631-644.

Graeff, F.F., y Del-Ben, C.M. (2008). Neurobiology of pani disorder: from animal models to brain neuroimaging. *Neurosci. Biobehav. Rev. 32*:1326-1335.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Griffiths, D., y Tadic, S.D. (2008). Bladder control, urgency, and urge incontinence: evidence from functional brain imaging. *Neurourol. Urodyn. 27*:166-474.

Griffiths, T.D. (2002). Central auditory pathologies. *Br. Med. Bull. 63*:107-120.

Griffiths, T.D., y Warren, J.D. (2002). The planum temporale as a computational hub. *Trends Neurosci. 25*:348-353.

Grüsser, O.J., Guldin, W.O., Mirring, S., y Salah-Eldin, A. (1994). Comparative physiological and anatomical studies of the primate vestibular cortex. In: B. Albowitz, K. Albus, U. Kuhnt, H.C. Nothdurf, and P. Wahle (eds.) *Structural and Functional Organization of the Neocortex*. Berlin: Spinger-Verlag, pp. 358-371.

Hackett, T.A., Stepniewska, I., y Kaas, J.H. (1999). Callosal connections of the parabelt auditory cortex in macaque monkeys. *Eur. J. Neurosci. 11*:856-866.

Halpern, A.R., Zatorre, R.J., Bouffard, M., y Johnson, J.A., (2004). Behavioral and neural correlates of perceived and imagined musical timbre. *Neuropsychologia, 42*:1281-1292.

Harrison, L., Penny, W.D., y Friston, K. (2003). Multivariate autoregressive modeling of fMRI time series. *Neuroimage, 19*:1477-1491.

Hasson, U., Nir, Y., Levy, I., Fuhrmann, G., y Rafael, M. (2004). Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision. *Science, 303*:1634-1640.

Haxby, J.V., Gobbini, M.I., Furey, M.L., Ishai, A., Schouten, J.L., y Pietrini, P. (2001). Distributed and overlapping representations of faces and objects in ventral temporal cortex. *Science, 293*:2425-2430.

Heekeren, H.R., Wartenburger, I., Schmidt, H., Schwintowski, H.P., y Villringer, A. (2003). An fMRI study of simple ethical decision-making. *Neuroreport, 14*:1215-1219.

Hein, G., y Knight, R.T. (2008). Superior temporal sulcus -It's my area: or is it? *J. Cogn. Neurosci. 20*:2125-2136.

Heining, M., Young, A.W., Ioannou, G., Andrew, C.M., Brammer, M.J., Gray, J.A., y Phillips, M.L. (2003). Disgusting smells activate human anterior insula and ventral striatum. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1000*:380-384.

Hickok, G., y Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition, 92*: 67-99.

Hirayasu, Y., McCarley, R.W., Salisbury, D.F., Tanaka, S., Kwon, J.S., Frumin, M., Snyderman, D., *et al.* (2000) Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Arch. Gen. Psychiatry, 57*:692-699.

Hoffman, E.A., y Haxby, J.V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat. Neurosci. 3*:80-84.

Honea, R., Crow, T.J., Passingham, D., y Mackay, C.E. (2005). Regional deficits in brain volume in schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Am. J. Psychiatry, 162*:2233-2245.

Hugdahl, K., Loberg, E-M., Jorgensen, H.A., Lundervold, A., Lund, A., Green, M.F., y Rund, B. (2008). Left hemisphere lateralisation of auditory hallucinations in schizophrenia: A dichotic listening study. *Cogn. Neuropsychiatry, 13*:166-179.

Jäncke, L., Wustenberg, T., Scheich, H., y Heinz, H.J. (2002). Phonetic perception and the temporal cortex. *Neuroimage, 15*:733-746.

Jäncke, L., Hanggi, J., y Steinmetz, H. (2004). Morphological brain differences between adult stutterers and non-stutterers. *BMC Neurol. 4*:1-8.

Jones, E.G., y Powell, T.P. (1970). An anatomical study of converging sensory pathways within the cerebral cortex of the monkey. *Brain, 93*:793-820.

Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., y Minshew, N.J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivitiy. *Brain, 127*:1811-1821.

Kanwisher, N., McDermott, J., y Chun, M.M. (1997). The fusiform face area: A module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J. Neurosci. 17*:4302-4311.

Karnath, H.O., Ferber, S., y Himmelbach, M. (2001). Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe. *Nature, 411*:950-953.

Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Spencer, M.H., Yurgelun-Todd, D.A., *et al.* (2003). Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry, 60*:766-775.

Keenan, J.P., Thangaraj, V., Halpern, A.R., y Schlaug, G. (2001). Absolute pitch and planum temporale. *Neuroimage, 14*:1402-1408.

Kiang, M., y Kutas, M. (2006). Abnormal typicality of responses on a category fluency task in schizotypy. *Psychiatry Res. 145*:119-126.

King-Casas, B., Sharp, C., Lomax-Bream, L., Lohrenz, T., Fonagy, P., y Montague, P.R. (2008). The rupture and repair of cooperation in borderline personality disorder. *Science, 321*:806-810.

Kircher, T.T.J., Brammer, M.J., Levelt, W., Bartels, M., y McGuire, P.K. (2004). Pausing for thought: engagement of the left temporal cortex during pauses in speech. *Neuroimage, 21*:84-90.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Klüver, H., y Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobes in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiatry, 42*:979-1000.

Knutson, B., y Greer, S.M. (2008). Anticipatory affect: Neural correlates and consequences for choice. *Proc. R. Soc. Lond. B. 363*:3771-3786.

Kornilova, I.N. (1997). Orientation illusions in space-flight *J. Vestibular Res. 7*:429-439.

Kosaki, H., Hashikawa, T., He, J., y Jones, E.G. (1997). Tonotopic organization of auditory cortical fields delineated by pavalbumin immuno-reactivity in macaque monkeys. *J. Comp. Neurol. 386*:304-316.

Kraepelin, E. (1919/1971). *Dementia Praecox*. Barclay, E., and Barclay, S. (trans.). New York: Churchill Livingstone.

Kraus, T., Host, K., Kiess, O., Schanze, A., Kornhuber, J., y Forster, C. (2007). BOLD fMRI deactivation of limbic temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J. Neural. Transm. 114*:1485-1493.

Kringelbach, M.L., de Araujo, I.E.T., y Rolls, E.T. (2004). Taste-related activity in the human dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroimage, 21*:781-788.

Krumbholz, K., Schonwiesner, M., von Cramon, D., Yves, R., Shah, N.J., Zilles, K., y Fink, G.R. (2005). Representation of interaural temporal information from left and right auditory space in the human planum temporale and inferior parietal lobe. *Cereb. Cortex, 15*:317-324.

Kuroki, N., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Ersner-Hershfield, H., Yurgelun- Todd, D., *et al.* (2006). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: An MRI study. *Am. J. Psychiatry, 1463*:2103-2110.

Kwon, J.S., McCariey, R.W., Hirayasu, Y., Anderson, J.E., Fischer, I.A., Kikinis, R., Jolesz, F.A., *et al.* (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry, 56*:142-148.

Lackner, J.R. (1992). Spatial orientation in weightless environments. *Perception, 21*:803-812.

Lane, R., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., y Davidson, R.J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am. J. Psychiatry, 154*:926-933.

Lattner, S., Meyer, M.E., y Friederici A.D. (2005). Voice perception: Sex, pitch, and the right hemisphere. *Hum. Brain Mapp. 24*:11-20.

Lawrence, E.J., Shaw, P., Giampietro, V.P., Surguladze, S., Brammer, J.J., y David, A.S. (2006). The role of "shared representations" in social perception and empathy: an fMRi study. *Neuroimage, 29*:1173-1184.

Lawrie, S.M., Buechel, C., Whalley, H.C., Frith, C.D., Friston, K.J., y Johnstone, E.C. (2002). Reduced frontotemporal functional connectivitiy in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol. Psychiatry,51*:1008-1011.

Lee, C.U., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Kasi, K., Onitsuka, T., Dickey, C.C., Yurgelun-Todd, D., *et al.* (2002). Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: an MRI study, *Arch. Gen. Psychiatry, 59*:775-781.

Lehmann, C., Mueller, T., Federspiel, A., Hubl, D., Schroth, G., Huber, O., Strik, W., *et al.* (2004). Dissociation between overt and unconscious face processing in fusiform face area. *Neuroimage, 21*:75-83.

Lenggenhager, B., Smith, S. T., y Blanke, O. (2006). Functional and neural mechanisms of embodiment: importance of the vestibular system and the temporal parietal junction. *Rev. Neurosci. 17:* 643-657.

Leonard, C.M., Puranik, C., Kuldau, J.M., y Lombardino, L.J. (1998). Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks. Heschl's gyrus: Where is it? *Cereb. Cortex, 8*:397-406.

Leone, M., Proietti Cecchini, A., Mea, E., Tullo, V., Curone, M., y Bussone, G. (2006). Neuroimaging and pain: a window on the autonomic nervous system. *Neurol. Sci. 27*:S134-S137.

Levesque, J., Eugene, F., Joanette, Y., Paquette, V., Mensour, B., Beaudoin, G., Leroux, J-M., *et al.* (2003). Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol. Psychiatry, 53*:502-510.

Levy, F. (2007). Theories of autism. *Aust. N. Z. J. Psychiatry, 41*:859-868.

Lewis, J.W., Brefczyniski, J.A., Phinney, R.E., Janik, J.J., y DeYoe, E.A. (2005). Distinct cortical pathways for processing tool versus animal sounds. *J. Neurosci. 25*:5148-5158.

Li, C-S.R., Kosten, T.R., y Sinha, R. (2005). Sex differences in brain activation during stress imagery in abstinent cocaine users: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry, 57*:487-494.

Limb, C.J. (2006). Structural and functional neural correlates of music perception. *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell Evol.l Biol. 288A*:435-446.

Lindauer, R.J.L., Booij, J., Habraken, J.B.A., van Meijel, E.P.M., Uylings, H.B.M., Olff, M., Carlier, I.V.E., *et al.* (2007). Effects of psychotherapy on regional cerebral blood flow during trauma imagery in patients with post-traumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *Psychol. Med. 38*:543-554.

Lopez, C., Halje, P., y Blanke, O. (2008). Body ownership and embodiment: Vestibular and niultisensory mechanisms. *Clin. Neuorphysiol. 38*:149-161.

Lorberbaum, J.P., Newman, J.D., Horwitz, A.R., Dubno, J.R., Lydiard, R.B., Hamner, M.B., Bohning, D.E., *et al.* (2002). A potential role for thalamocingulate

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

circuitry in human maternal behavior. *Biol. Psychiatry, 51*:431-445.

Lorberbaum, J.P., Kose, S., Johnson, M.R., Arana, G.W., Sullivan, L.K., Hamner, M.B., Ballenger, J.C., *et al.* (2004). Neural correlates of speech anticipatory anxiety in generalized social phobia. *Neuroreport, 15*:2701-2705.

MacSweeney, M., Campbell, R., Woll, B., Giampietro, V., David, A.S., McGuire, P.K., Calvert, GA., *et al.* (2004). Dissociating linguistic and nonlinguistic gestural communication in the brain. *Neuroimage, 22*:1605-1618.

Maisog, J.M., Einbinder, E.R., Flowers, D.L., Turkeltaub, RE., y Eden, G.F. (2008). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of dyslexia. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1145*:234-259.

Malloy, P., Cimino, C., y Westlake, R. (1992). Differential diagnosis of primary and secondary Capgras delusions. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 5*:83-96.

May, A. (2008). Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain, 137*:7-15.

McCarley, R.W., Shenton, M.E., O' Donnell, B.F., y Nestor, P.G. (1993). Uniting Kraepelin and Bleuler: The psychology of schizophrenia and the biology of temporal lobe abnormalities. *Harvard Rev. Psychiatry, 1*:36-56.

McIntosh, A., y Lawrie, S. (2004). Structural magnetic resonance imaging. In: S.Lawrie, E. Johnstone, and D. Weinberger (eds.) *Schizophrenia from Neuroimaging to Neuroscience.* Oxford: Oxford University Press, pp. 21-57.

McGurk, H., y MacDonald, J. (1976). Hearing lips and seeing voices. *Nature, 264:*746-748.

Mega, M.S., Cummings, J.L., Salloway, S., y Malloy, P. (1997). The limbic system: an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:315-330.

Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Gaser, C., Bottlender, R., Schmitt, G.J.E., McGuire, P., DeckerP., *et al.* (2008). Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res. 102*:150-162

Mendez, M.F. (2001). Generalized auditory agnosia with spared music recognition in a left-hander. Analysis of a case with a right temporal stroke. *Cortex, 37*:139-50.

Mendez, M.F., y Cummings, J.L. (2003). *Dementia: A Clinical Approach*, 3rd ed. New York: Butterworth-Heinemann, p. 206.

Mendez, M.F., Saghafi, S., y Clark, D.G. (2004). Semantic dementia in multilingual patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 16*:381.

Metelman, S.A., y Buchsbaum, M.S. (2007). Very poor outcome schizophrenia: Clinical and neuroimaging aspects. *Int. Rev. Psychiatry, 19*:347-359.

Miall, R.C., y Wolpert, D.M. (1996). Forward models for physiological motor control. *Neural Netw. 9*:1265-1279.

Mobbs, D., Greicius, M.D., Abdel-Azim, E., Menon, V., y Reiss, A.L. (2003). Humor modulates the mesolimbic reward centers. *Neuron, 40*:1041-1048.

Moll, J., de Oliveira-Souza, R., Eslinger, P.J., Bramati, I.E., Mourao-Miranda, J., Andreiuolo, P.A., y Pessoa, L. (2002). The neural correlates of moral sensitivity: a functional magnetic resonance investigation of basic and moral emotions. *J. Neurosci. 22*:2730-2736.

Morgan, K.D., Dazzan, P., Orr, K.G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Lythgoe, D., *et al.* (2007). Grey matter abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis. *Br. J. Psychiatry, Supp 51*:S111-116.

Moro, V., Urgesi, C., Pernigo, S., Lanteri, P., Pazzaglia, M., y Aglioti, S.M. (2008). The neural basis of body form and body action agnosia. *Neuron, 60*:235-246.

Mummery, C.J., Ashburner, J., Scott, S.K., y Wise, R.J. (1999). Funtional neuroimaging of speech perception in six normal and two aphasic subjects. *J. Acoust. Soc. Am. 106*:449-447.

Mycack, P., Kramer, J.H., Boone, K.B., y Biller, B.L. (2001). The influence of right frontotemporal dysfunction on social behavior in frontotemporal dementia. *Neurology, 56*:11-15.

Nagai, M., Kishi, K., y Kato, S. (2007). Insular cortex and neuropsychiatric disorders: A review of recent literature. *Eur. J. Psychiatry. 22*:387-394.

Nahas, Z., Teneback, C., Chae, J-H., Mu, Q., Molnar, C., Kozel, F.A., Walker, J., *et al.* (2007). Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology, 32*:1649-1660.

Nakamura, K., Kawashima, R., Sato, N., Nakamura, A., Sugiura, M., Kato, T., Hatano, K., *et al.* (2000). Functional delineation of the human occipito-temporal areas related to face and scene processing: a PET study. *Brain, 123*:1903-1912.

Nakamura, K., Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Nagumo, S., *et al.* (2001). Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study. *Neuropsychologia, 39*:1047-1054.

Naquvi, N.H., Rudrauf, D., Damasio, H., y Bechara, A. (2007). Damage to the insular disrupts addiction to cigarette smoking. *Science,. 315*:531-534.

Narumoto, J., Ikada, T., Sadato, N., Fukui, K., y Yonekura, Y. (2001). Attention to modulate fMRI activity in human right superior temporal sulcus. *Brain Res. Cogn. Brain Res. 12*:225-231.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nelson, E.E., Leibenluft, E., McClure, E.B., y Pine, D.S. (2005). The social re-orientation of adolescence: A neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology. *Psychol. Med. 35*:163-174.

Nordahl, C.W., Dierker, D., Mostafavi, I., Schumann, C.M., Rivera, S.M., Amaral, D.G., y Van Essen, D.C. (2007). Cortical folding abnormalities in autism revealed by surface-based morphometry. *J. Neurosci. 27*:11725-11735.

O' Donnell, B.F., Vohs, J.L., Hetrick, W.P., Carroll, C.A., y Shekhar, A. (2005). Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol. 53*:45-55.

Olson, I.R., Plotzker, A., y Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain, 130*:1718-1731.

Onitsuka, T., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Kasai, K., Toner, S.K., Frumin, M., *et al.* (2004). Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: An MRI Study. *Am. J. Psychiatry, 161*:1603-1611.

Oppenheimer, S. (1993). The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke, 24*(Suppl. 12): I3-I5.

Pa, J., y Hickok, G. (2008). A parietal-temporal sensory-motor integration area for the human vocal tract: Evidence from an fMRI study of skilled musicians. *Neuropsychologia, 46*:362-368.

Paulesu, E., Frith, C.D., y Frackowiak, R.S.J. (1993). The neural correlates of the verbal component of working memory. *Nature, 362*:342-344.

Peretz, I., y Zatorre, R.J. (2005). Brain organization for music processing. *Annu. Rev. Psychol. 56*:89-114.

Petty, R.G., Barta, P.E., Pearlson, G.D., McGilchrist, I.K., Lewis, R.W., Tien, A.Y., Pulver, A., *et al.* (1995). Reversal of asymmetry of the planum temporale in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 152*:715-721.

Pierce, K., Müller, R-A., Ambrose, J., Allen, G., y Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: Evidence from functional MRI. *Brain, 124*:2059-2073.

Potkin, S.G., Alva, G., Fleming, K., Anand, R., Keator, D., Carreon, D., Doo, M., *et al.* (2002). A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry, 159*:227-237.

Premack, D.G., y Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci. 1*:515-526.

Proverbio, A.M., Zani, A., y Adorni, R. (2008). The left fusiform area is affected by written frequency of words. *Neuropsychologia, 48*:2292-2299.

Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J.C., y McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J. Neurosci. 18*:2188-2199.

Puce, A., y Perrett, D. (2003). Electrophysiology and brain imaging of biological motion. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B. 358*:435-445.

Rademacher, J., Morosan, P., Schleicher, A., Freund, H.J., y Zilles, K. (2001). Human primary auditory cortex in women and men. *Neuroreport, 12*:1561-1566.

Rankin, K.P., Gorno-Tempini, M.L., Allison, S.C., Stanley, C.M., Glenn, S., Weiner, M.W., y Miller, B.L. (2006). Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain, 129*:2945-2956.

Rauschecker, J.P., Tian, B., y Hauser, M. (1995). Processing of complex sounds in the macaque nonprimary auditory cortex. *Science, 268*:111-114.

Redcay, E. (2008). The superior temporal sulcus performs a common function for social and speech perception: Implications for the emergence of autism. *Neurosci. Biobehay. Rev. 32*:123-142.

Reiman, E.M., Raichle, M.E., Robins, E., Mintun, M.A., Fusselman, M.J., Fox, P.T., Price, J.L., *et al.* (1989). Neuroanatomical correlates of a lactate-induced an-xiety attack. *Arch. Gen. Psychiatry, 46*:493-500.

Reiman, E.M., Lane, R.D., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., Davidson, R. J., Friston, K.J., Yun, L.S., *et al.* (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am. J. Psychiatry, 154*:918-925.

Reite, M., Sheeder, J., Teale, P., Adams, M., Richardson, D., Simon, J., Jones, R.H., *et al.* (1997). Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry, 54*:433-440.

Righart, R., y de Gelder, B. (2007). Impaired face and body perception in developmental prosopagnosia. *Proc. Natl Acad. Sci. USA. 104*:17234-17238.

Rimol, L.M., Specht, K., Weis, S., Savoy, R., y Hugdahl, K. (2005). Processing of sub-syllabic speech units in the posterior temporal lobe: an fMRI study. *Neuroimage, 26*:1059-1067.

Rincon, F., Dhamoon, M., Moon, Y., Paik, M.C., Boden-Albala, B., Homma, S., Di Tullio, M.R., *et al.* (2008). Stroke Location and Association With Fatal Cardiac Outcomes: Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke, 39*:2425-2431.

Rocca, M.A., Ceccarelli, A., Faling A., Colombo, B., Tortorella, P., Bernasconi, L., Comi, G., *et al.* (2006). Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke, 37*:1765-1770.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Roder, B., Stock, O., Neville, H., Bien, S., y Rosier, F. (2002). Brain activation modulated by the comprehension of normal and pseudo-word sentences of different processing demands: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage, 15*:1003-1014.

Rolls, E.T. (2006). Brain mechanisms underlying flavour and appetite. *Phil Trans. Roy. Soc. Lond. Sci. 361*:1123-1136.

Roper, S.N., Levesque, M.F., Sutherling, W.W., y Engel, J. Jr. (1993). Surgical treatment of partial epilepsy arising from the insular cortex. *J. Neurosurg. 79*:266-269.

Royet, J-P., Zald, D., Versace, R., Costes, N., Lavenne, F., Koenig, O., y Gervais, R. (2000). Emotional responses to pleasant and unpleasant olfactory, visual, and auditory stimuli: a positron emission tomography study. *J. Neurosci. 20*:7752-7759.

Ruby, P., y Decety, J. (2003). What you believe versus what you think they believe: A neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *Eur. J. Neurosci. 17*:2475-2480.

Saarela, M.V., Hiushchuk, Y., Willaims, A.C., Schurmann, M., Kalso, E., y Hari, R. (2007). The compassionate brain: Humans detect intensity of pain from another's face. *Cereb. Cortex, 17*:230-237.

Saleem, K.S., Kondo, H., y Price, J.L. (2008). Complementary circuits connecting the orbital and medial prefrontal networks with the temporal, insular, and opercular cortex in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol. 506*:659-693.

Sasiekaran,J., De Nil, L.F., Smyth, R., y Johnson, C. (2006). Phonological encoding in the silent speech of persons who stutter. *J. Fluency Disord. 31*:1-21.

Saxe, R., y Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia, 43*:1391-1399.

Schmidt-Wilcke, T., Leinisch, E., Straube, A., Kampfe, N., Draganski, B., Diener, H.C., Bogdahn, U., *et al.* (2007). Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology, 65*:1483-1486.

Schneider, P., Scherg, M., Dosch, H.G., Specht, H.J., Gutschalk, A., y Rupp, A. (2002). Morphology of Heschl's gyrus reflects enhanced activation in the auditory cortex of musicians. *Nat. Neurosci. 5*:688-694.

Schön, D., Rosenkranz, M., Regelsberger, J., Dahmel, B., Büchel, C., y von Leupold.A. (2008). Reduced perception of dyspnea and pain after right insular cortex lesions. *Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178*:1173-1179.

Schonwiesner, M., y Zatorre, R.J. (2008). Depth electrode recordings show double dissociation between pitch processing in lateral Heschl's gyrus and sound onset processing in medial Heschl's gyrus. *Exp. Brain Res. 187*:97-105.

Schultz, R.T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R.K., Anderson, A.W., Volkmar, F., Skudlarski, P., *et al.* (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry, 57*:331-340.

Schunck, T., Erb, G., Mathis, A., Jacob, N., Gilles, C., Namer, I.J., Meier, D., *et al.* (2008). Test-retest reliability of a functional MRI anticipatory anxiety paradigm in healthy volunteers. *J. Magn. Reson. Imaging, 27*:459-168.

Scott, S.K., Blank, C., Rosen, S., y Wise, R.J.S. (2000). Identification of a pathway for intelligible speech in the left temporal lobe. *Brain, 123*:2400-2406.

Scott, S.K., Rosen, S., Lang, H., y Wise, R.J.S. (2006). Neural correlates of intelligibility in speech investigated with noise vocoded speech -a positron emission tomography: study. *J. Acoust. Soc. Am. 120*:1075-1083.

Shapira, N.A., Liu, Y., He, A.E., Bradley, M.B., Lessig, M.C., James, G.A., Stein, D.J., *et al.* (2003). Brain activation by disgust-inducing pictures in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry, 54*:751-756.

Shapleske, J., Rossell, S.L., Woodruff, P.W., y David, A.S. (1999). The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res. Rev. 29*:26-49.

Shapleske, J., Rossell, S.L., Chitnis, X.A., Suckling, J., Simmons, A., Bullmore, E.T., Woodruff, P.W., *et al.* (2002). A computational morphometric MRI study of schizophrenia: effects of hallucinations. *Cereb. Cortex, 12*:1331-1341.

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., y McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr. Res. 49*:1-52.

Shergill, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., y McGuire, P. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am. J. Psychiatry, 157*:1691-1693.

Shulman, G.I., Astafiev, S.V., McAvoy, M.P., d' Avossa, G., y Corbetta, M. (2007). Right TPJ deactivation during visual search functional significance and support for a filter hypothesis. *Cereb. Cortex, 17*:2625-2633.

Schultz, W., Tremblay, L., y Hollerman, J. (1997). Reward processing in primate orbitofrontal cortex and basal ganglia. *Cereb. Cortex, 10*:272-283.

Silani, G., Frith, U., Demonet, J.F., Fazio, F., Perani, D., Price, C., Frith, C.D., *et al.* (2005). Brain abnormalities underlying altered activation in dyslexia: a voxel based morphometry study. *Brain, 128*:2453-2461.

Simmons, A., Strigo, I., Matthews, S.C., Paulus, M.P., y Stein, M.B. (2006). Anticipation of aversive visual

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

stimuli is associated with increased insula activation in anxiety-prone subjects. *Biol. Psychiatry, 60*:402-409.
Simmons, A.N., Paulus, M.P., Thorp, S.R., Matthews, S.C., Norman, S.B., y Stein, M.B. (2008a). Functional activation and neural networks in women with posttraumatic stress disorder related to intimate partner violence. *Biol. Psychiatry, 64*:681-690.
Simmons, A., Matthews, S.C., Feinstein, J.S., Hitchcock, C., Paulus, M.P., y Stein, M.B. (2008b). Anxiety vulnerability is associated with altered anterior cingulate response to an affective appraisal task. *Neuroreport, 19*:1033-1037.
Simos, P.G., Fletcher, J.M., Bergman, E., Breier, J.I., Foorman, B.R., Castillo, E.M., Davis, R.N., *et al.* (2002). Dyslexia-specific brain activation profile becomes normal following successful remedial training. *Neurology, 58*:1203-1213.
Singer, T., Seymour, B., O' Doherty, J., Kaube, H., Dolan, R.J., y Frith, C.D. (2004). Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain. *Science, 303*:1157-1162.
Singer, T., Seymour, B., O' Doherty, J., Stephan, K., Dolan, R.J., y Frith, D.D. (2006). Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature, 439*:466-469.
Sno, H.N. (1994). A continuum of misidentification symptoms. *Psychopathology, 27*:144-147.
Snowden, J.S., Thompson, J.C., y Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain, 127*:860-867.
Solms, M., Kaplan-Solms, K., Saling, M., y Miller, P. (1988). Inverted vision after frontal lobe disease. *Cortex, 24*:499-509.
Southard, E.E. (1910). A study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or scleroses in particular brain regions. *Am. J. Insanity, 67*:119-176.
Stein, M.B., Simmons, A.N., Feinstein, J.S., y Paulus, M.P. (2007). Increased amygdala and insula activation during emotion processing in anxiety-prone subjects. *Am. J. Psychiatry, 164*:318-327.
Stevens, A.A., y Weaver, K.E. (2009). Functional characteristics of auditory cortex in the blind. *Behav. Brain Res. 196*:134-138.
Stoléru, S., Grégoire, M-C., Gerard, D., Decety, J., Lafarge, E., Cinotti, L., Lavenne, F., *et al.* (1999). Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch. Sex. Behav. 28*:1-21.
Suzuki, M., Yuasa, S., Minabe, Y., Murata, M., y Kurachi, M. (1993). Left superior temporal blood flow increases in schizophrenia and schizophreniform patients with auditory hallucination: A longitudinal case study using 123I-IMP SPECT. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 242*:257-261.
Tabert, M.H., Borod, J.C., Tang, C.Y., Lange, G., Wei, T.C., Johnson, R., Nusbaum, A.O., *et al.* (2001). Differential amygdala activation during emotional decision and recognition memory tasks using unpleasant words: an fMRI study. *Neuropsychologia, 39*:556-573.
Thompson, J.C., Clarke, M., Stewart, T., y Puce, A. (2005). Configural processing of biological motion in human superior temporal sulcus. *J. Neurosci. 25*:9059-9066.
Thompson, S.A., Patterson, K., y Hodges, J.R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology, 61*:1196-1203.
Tsukiura, T., Namiki, M., Fujii, T., e Iijima, T. (2003). Time-dependent neural activations related to recognition of people's names in emotional and neutral face-name associative learning: an fMRI study. *Neuroimage, 20*:784-794.
Tzourio-Mazoyer, N., Schonen, S.D., Crivello, F, Reutter, B., Aujard, Y., y Mazoyer, B. (2002). Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage, 15*:454-461.
Uddin, L.Q., Molnar-Szakacs, I., Zaide, I. E., y Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 1*:65-71.
Ungerleider, L.G., y Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. In: D.J.Ingle, M.H. Goodale, and R.J.W.Mansfield (eds.) *The Analysis of Visual Behavior.* Cambridge, MA:M.I.T. Press.
Van den Stock, J., van de Rit, W.A.C., Righart, R., y de Gelder, B. (2008). Neural correlates of perceiving emotional faces and bodies in developmental prosopagnosia: an event-related fMRI-study. *PLoS ONE 3*:e 3195.
Van Lancker Sidtis, D. (2006). Where in the brain is nonliteral language? *Metaphor and Symbol, 21*:213-244.
Virtue, S., Haberman, J., Clancy, Z., Parrish, T., y Jung-Beeman, M. (2006). Neural activity of inferences during story comprehension. *Brain Kes. 1084*:104-114.
Vollm, B.A., Taylor, A.N.W., Richardson, P., Rhiannon, C., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F.L, *et al.* (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage, 29*:90-98.
Vuilleumier, P., Armong, J.L., Driver, J., y Dolan, R.J. (2001). Effects of attention and emotion of face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron, 30*:829-841.
Watkins, K.E., Smith, S.M., Davis, S., y Howell, P. (2008). Structural and functional abnormalities of the motor system in developmental stuttering. *Brain, 131*:50-59.
Westbury, C.F., Zatorre, R.J., y Evans, A.C. (1999). Quantifying variability in the planum temporale: A probability map. *Cereb. Cortex 9*:392-405.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Wise, R.J., Scott, S.K., Blank, S.C., Mummery, C.J., Murphy, K., y Warburton, E.A. (2001). Separate neural subsystems within "Wernicke's are". *Brain, 124*:83-95.

Wright, I.E., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W., David, A.S. Murray, R.M., y Bullmore, E.T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry, 157*:16-25.

Xu, J., Kemeny, S., Park, G., Frattali, C., y Braun, A. (2005). Language in context: emergent features of word, sentence, and narrative comprehension. *Neuroimage, 25*:1002-1015.

Yang, J-C.R, Park, K., Eun, S-J., Lee, M-S., Yoon, J-S., Shin, I-S., Kim, Y-K., *et al.* (2008). Assessment of cerebrocortrical areas associated with sexual arousal in depressive women using functional MR imaging. *J. Sex. Med. 5*:602-609.

Young, M.W., Robinson, I. H., Hellavell, D.J., DePauw, K.F., y Pentland, B. (1992). Cotard delusion after brain injury (case study). *Psychol. Med. 21*:799-804.

Yovel, G., Tambini, A., y Brandman. T. (2008). The asymmetry of the fusiform face area is a stable individual characteristic that underlies the left visual field superiority for faces. *Neuropsychologia, 46*:3061-3068.

Zaehle, T., Geiser, E., Alter, K., Jancke, L., y Meyer, M. (2008). Segmental processing in the human auditory dorsal stream. *Brain Res. 1220*:179-190.

Zaki, J., Ochsner, K.N., Hanelin, J., y Wager, T.D. (2007). Different circuits for different pain: Patterns of functional connectivity reveal distinct networks for processing pain in self and others. *Soc. Neurosci. 2*:275-291.

Zatorre, R.J. (2007). There's more to auditory cortex than meets the ear. *Hear. Res. 229*:24-30.

Zatorre, R.J., Bouffard, M., Ahad, P., y Belin, P. (2002). Where is the "where" in the human auditory cortex. *Nat. Neurosci. 5*:905-909.

Zetzsche, T., Meisenzahl, E.M., Preuss, U.W., Holder, J.J., Leinsinger, G., Hahn, H., Hegeri, U., *et al.* (2001). In-vivo analysis of the human planum temporale: does the definition of PT borders influence the results with regard to cerebral asymmetry and correlation with handedness? *Psychiatry Res. 107*:99-115.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

6 Lóbulo frontal

Introducción

Las esquivas funciones del lóbulo frontal siguen fascinando a neurocientíficos y a neuropsicólogos. Éste tiene un desarrollo impresionante en los humanos, forma más de una tercera parte de toda el área cortical (Damasio y Anderson, 1993), y sus áreas motoras controlan las acciones de nuestro cuerpo. Al parecer, también es responsable de dar forma a nuestras actitudes y organizar las funciones que son características de la conducta humana, como la autorregulación y autoconsciencia, se cree que están bajo el control del lóbulo frontal. De hecho, la corteza frontal proporciona la capacidad del juicio, la cual adapta constantemente el comportamiento para optimizar su resultado.

En la actualidad, existe la controversia entre los investigadores de si el área prefrontal contiene regiones con funciones diferenciadas supeditadas a un módulo ejecutivo general, que proporcione una salida integrada del sistema, o si toda la región prefrontal participa en esta función integradora. La última hipótesis señala que los módulos neurales de las regiones prefrontales son sumamente dinámicos, aunque existen evidencias sobre ambas teorías. Lo más probable es que haya elementos de ambos esquemas y, por tanto que la especialización como la versatilidad contribuyan al funcionamiento apropiado de ésta, la más fascinante de las regiones del cerebro. Aquí se presentan teorías contrarias que son diferentes, pero que no necesariamente se excluyen unas de otras.

Subdivisiones del lóbulo frontal

El lóbulo frontal se encuentra en la parte anterior al surco central y está formado por tres regiones anatómicamente distintas: la dorsolateral, la medial y la orbital (inferior). La corteza motora (áreas de Brodmann [AB 4, AB 6, AB 44 y AB 45]) la conforman la parte posterior de los aspectos dorsolateral y medial. Algunos consideran que el área de Broca (AB 44 y AB 45) y los campos oculares frontales (AB 8) son parte de la corteza motora. El lóbulo frontal anterior al área motora, incluida la corteza orbital, es la corteza prefrontal (figuras 6-1, 6-2 y 6-3).

La corteza motora es responsable del origen de la mayor parte de los axones que forman los tractos cor-

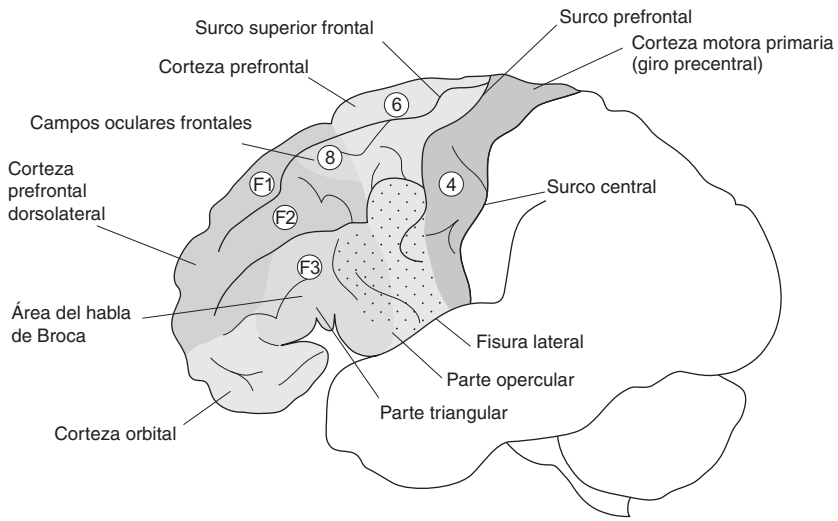


Figura 6-1. Vista lateral de la corteza frontal en la que se indican los giros, los surcos y las áreas funcionales. La corteza prefrontal está representada en esta vista por la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza orbital. El resto de la corteza frontal que aquí se aprecia es la corteza motora. F1, giro frontal superior; F2, giro frontal medio; F3, giro frontal inferior. El área punteada indica la ubicación aproximada de las neuronas especulares en el lóbulo frontal.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ticobulbar y corticoespinal (piramidal). El primero se proyecta al tallo cerebral (el bulbo es el tallo cerebral inferior); el segundo, a la médula espinal. La corteza motora consta de:

- La corteza motora primaria.
- La corteza premotora.
- El área motora suplementaria (AMS).

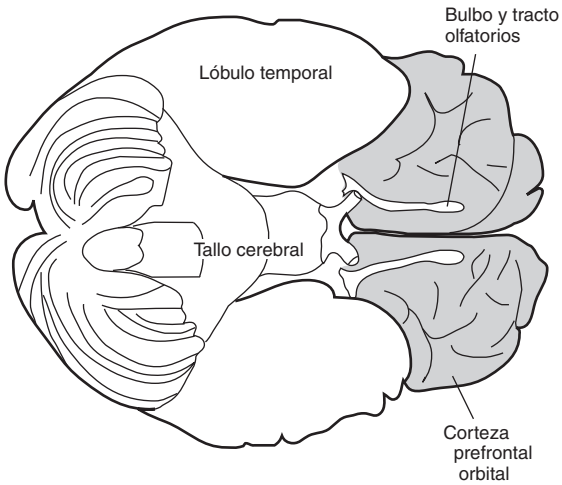


Figura 6-2. Aspecto inferior de la corteza frontal.

- El campo ocular frontal.
- El área del habla de Broca.

La corteza prefrontal está constituida por axones que surgen del núcleo talámico mediodorsal (MD) y consta de:

- La corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL).
- La corteza prefrontal medial (CPFM).
- La corteza orbitofrontal (COF).

Al giro cingulado anterior también lo sirve el núcleo talámico MD y suele incluirse como parte de la corteza prefrontal (figuras 6-3 y 12-1). Si bien se identifican distintos síndromes clínicos con lesiones en cada una de las tres áreas prefontales, en la práctica suele haber una transposición en la sintomatología resultante. La CPFM y la CMS llegan a traslaparse en su función.

La materia gris y la blanca de la corteza prefrontal se desarrollan a ritmos diferentes; la primera aumenta su volumen hasta algún momento entre los 4 y los 12 años de edad, después de lo cual disminuye gradualmente (Giedd *et al.*, 1999). La densidad sináptica baja a medida que se incrementa el volumen de materia gris (Huttenlocher, 1979), mientras el volumen de la materia blanca sigue en aumento más allá de la adolescencia: hasta la edad adulta temprana (Sowell *et al.*, 2001). Se considera que las áreas motoras y sensoriales primarias se mielinizan antes que las áreas de asociación (Fuster, 2002).

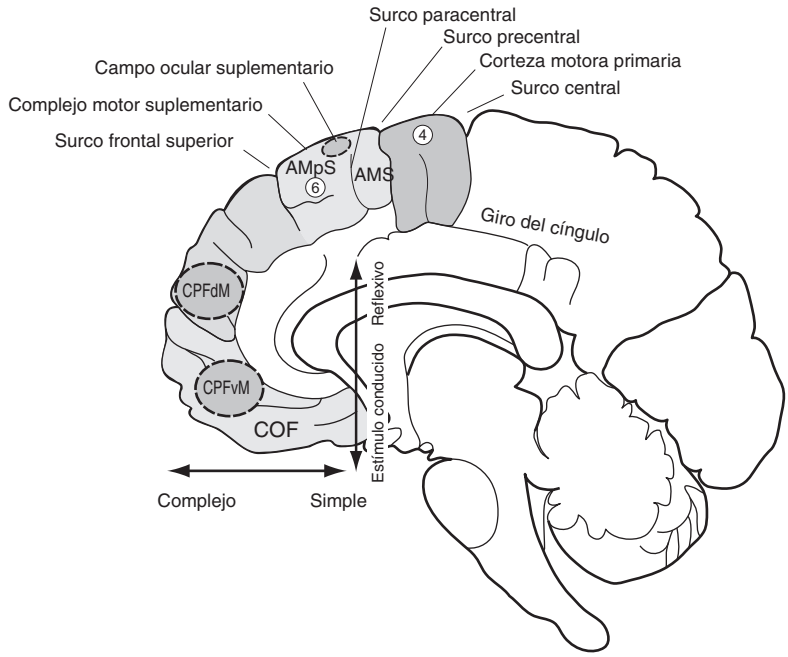


Figura 6-3. Vista medial de la corteza frontal. La corteza prefrontal está representada en esta vista por la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal orbital, incluido el giro recto. La corteza premotora y el complejo motor suplementario representan la corteza motora en la superficie medial. AMS, área motora suplementaria; AMpS, área motora presuplementaria; CPFdM, corteza prefrontal dorsomedial; CPFvM, corteza prefrontal ventromedial; COF, corteza orbitofrontal. Las flechas representan dos dimensiones de un modelo tridimensional de la corteza prefrontal. Ver el texto para conocer los detalles. (Reproducida con autorización de Olsson, A., y Ochsner, K.N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends Cogn. Sci.* 12:65-71.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Corteza motora

Corteza motora primaria

La corteza motora primaria (AB 4) se corresponde con el giro precentral en la superficie lateral de la corteza y se extiende medialmente en la fisura cerebral longitudinal, en donde forma el lóbulo paracentral anterior (figuras 6-1 y 6-3). Cerca de una tercera parte de las fibras que conforman el tracto (piramidal) corticoespinal surgen de cuerpos celulares nerviosos que se hallan en AB 4. El resto del tracto piramidal se origina de cuerpos celulares localizados en otras áreas de la corteza, incluida la corteza premotora, motora suplementaria y somestética (parietal). Los axones de AB 4 también terminan en los núcleos motores del nervio craneal del tallo cerebral, los ganglios basales, la formación reticular y el núcleo rojo, las proyecciones de éste (tracto rubroespinal) junto con el tracto corticoespinal forman el sistema motor descendente lateral principal.

Las neuronas distribuidas por la corteza motora primaria producen un patrón de representación corporal denominado homúnculo motor. La extensión de cada parte corporal sobre la corteza corresponde al grado de control motor que se ejerce sobre cada una de las partes representadas. Por ejemplo, los dedos de las manos, los labios y la lengua están representados por largas regiones de la corteza, en tanto que los dedos de los pies lo están por un área relativamente pequeña. La corteza motora primaria localizada a lo largo de la línea media controla el cuerpo por debajo de la cintura. La corteza motora primaria localizada en la superficie lateral del cerebro controla los músculos del cuerpo que están por encima de la cintura. El control ejercido por la corteza motora primaria mediante el tracto piramidal es mayor sobre la musculatura de la mano. En contraste con las piernas, que funcionan en la locomoción, el rostro, la cabeza y las manos se utilizan para transmitir señales que expresan emoción.

Una lesión en la corteza motora primaria generará una parálisis de la musculatura contralateral. Los músculos afectados al principio están flácidos; luego, en el transcurso de varios días, los reflejos se vuelven rápidos y los músculos manifiestan espasticidad. El control del movimiento grueso reaparece al cabo de varias semanas o meses, pero los movimientos finos, sobre todo los de la mano, suelen perderse en forma permanente (Brodal, 1981).

Viñeta clínica

Un hombre de 65 años de edad experimentó una apoplejía en el hemisferio derecho, que le generó una parálisis en el brazo izquierdo. Después de que se le dio de alta en el hospital, observó que su esposa y otras personas alrededor de él no le respondían como lo habían hecho antes de la apoplejía. Descubrió que estar molesto o tratar de parecer o sonar molesto no tenía ningún efecto en la gente. Tenía que explotar en cólera para transmitir su mensaje. Su esposa le exigió que viera a un psiquiatra. Al examinarlo, se descubrió que el paciente tenía una aprosodia expresiva grave. Era totalmente incapaz de expresar ira, alegría, tristeza, sorpresa o incluso curiosidad.

Corteza premotora

La corteza premotora (AB 6 en la superficie lateral; figura 6-1) recibe la mayor parte de su entrada de la corteza parietal superior (Wise *et al.*, 1997). La enorme cantidad de axones que abandonan la corteza premotora terminan en la corteza motora primaria. Aproximadamente 30% de los axones en el tracto corticoespinal surgen de las neuronas en la corteza premotora. Las acciones de las neuronas corticoespinales premotoras difieren de las neuronas corticoespinales motoras primarias en cuanto a que las primeras controlan la musculatura de las extremidades más proximales.

Muchos axones descienden desde la corteza premotora a través de la cápsula interna hasta la formación reticular del tallo cerebral, en donde influyen en los tractos reticuloespinales, que forman parte del sistema motor descendente medial principal, cuya función es en apoyo de la postura corporal y la locomoción mediante el control axial y proximal de la musculatura de las extremidades.

Las áreas prEmotoras se activan cuando se inician los programas motores o cuando se modifican los programas motores aprendidos. Las neuronas prEmotoras comienzan a dispararse en anticipación a un movimiento. Una clave aprendida puede generar una ráfaga de disparos; de tal manera que la acción de estas neuronas puede representar una repetición o el intento de una determinada respuesta motora. Al parecer, las áreas premotoras participan en la generación de una secuencia motora que viene desde la memoria y que exige un tiempo preciso (Halsband *et al.*, 1993), de la cual se tiene entendido desempeña una función importante en el aprendizaje motor sensorial condicionado. Los pacientes con lesiones en el área premotora manifiestan deficiencias en los movimientos que se orientan visualmente y son incapaces de hacer que correspondan los estímulos visuales con movimientos previamente aprendidos (Halsband y Freund, 1990).

Se ha informado que la visión pasiva de rostros genera la activación del área premotora ventral derecha y que la visión imitativa produce una activación bilateral. Esto indica que el hemisferio derecho posiblemente desempeñe una función importante en la producción de movimientos faciales empáticos (Dimberg y Petterson, 2000; Leslie *et al.*, 2004). Los individuos que obtienen puntuaciones elevadas en las pruebas de empatía también manifiestan el efecto camaleón (Sonnby-Borgström, 2002), es decir, suelen imitar inconscientemente las expresiones faciales del

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

individuo con quien hablan y hasta experimentan el estado anímico de su interlocutor (Levenson *et al.*, 1990).

Los estudios clínicos señalan que la influencia descendente de la corteza premotora es sobre la musculatura axial y proximal de las extremidades. Las lesiones unilaterales en la corteza premotora generan una debilidad moderada en los músculos del hombro y pélvicos contralaterales: la fuerza del antebrazo no se ve afectada, pero se deterioran los movimientos de sujeción cuando dependen de la acción de apoyo del hombro, los movimientos son lentos y hay una perturbación en su estructura cinética; se altera la secuencia proximal-distal normal de la acción muscular, y los movimientos de molinete de los brazos por debajo del nivel del hombro son normales cuando se realizan hacia adelante, pero anormales cuando se intenta realizarlos hacia atrás. Los movimientos de bicicleta de las piernas no se ven afectados (Freund y Hummelsheim, 1984).

Viñeta clínica

Un hombre de 55 años de edad, diestro, empezó a manifestar en forma aguda emisiones verbales titubeantes y que le representaban un gran esfuerzo. Los exámenes mostraron que tenía una dificultad predominante en la soltura articulatoria. Su flujo del habla se veía perturbado por repeticiones sonoras y pausas prolongadas al prepararse para la siguiente emisión. También tenía distorsiones y sustituciones vocálicas frecuentes, resonancia fluctuante y una cualidad vocal vacilante y dura. En contraste, sus capacidades lingüísticas, como la lectura y la escritura, estaban intactas. Las dificultades que presentaba este paciente se debían a una lesión en el área suplementaria derecha. Las imágenes neurológicas revelaron una apoplejía en el hemisferio derecho de origen probablemente embólico, que había afectado la rama pericallosa de la arteria cerebral anterior derecha (figura 6-4). Su deficiencia ilustra la perturbación de rutinas motoras complejas del habla por una lesión en el área suplementaria.

Neuronas especulares

Las neuronas especulares se observaron por primera vez en la corteza premotora de los monos. Los investigadores estaban vigilando determinadas neuronas premotoras y descubrieron que si el mono observaba un movimiento de sujeción particular, realizado por el investigador, se disparaban esas neuronas en la corteza premotora aun cuando el mono no realizara ningún movimiento, si por el contrario hacía un movimiento de sujeción similar, se descargaban las mismas neuronas premotoras. El movimiento del investigador que producía el efecto era particular, en términos de que era un movimiento dirigido hacia una meta. Los movimientos aleatorios de brazos y manos no surtían efecto alguno (Di Pellegrino *et al.*, 1992; Gallese *et al.*, 1996; Rizzolatti *et al.*, 1996a). Se considera que las

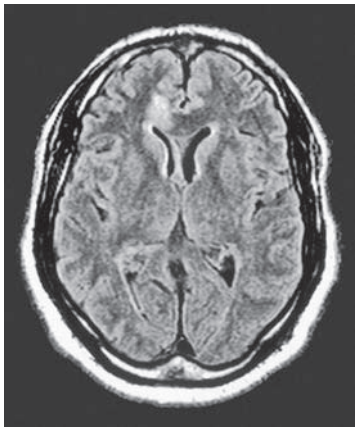


Figura 6-4. Esta imagen por resonancia magnética horizontal (secuencia de recuperación de inversión atenuada por el líquido cefalorraquídeo o secuencia FLAIR) mostró un infarto en la región del área motora suplementaria derecha. (Reproducida con autorización de Mendez y Clark, 2004).

áreas homólogas humanas de las áreas de las neuronas especulares del mono se localizan en el *pars opercularis* del giro frontal inferior (Petrides *et al.*, 2005); sin embargo, en varios estudios no se ha demostrado una actividad convincente de las neuronas especulares en esta región (Makuuchi, 2005; Williams *et al.*, 2006; Jonas *et al.*, 2007). La definición estricta de "neurona especular" exige que la neurona se dispare cuando el sujeto está observando una acción y que lo haga al ejecutar una acción similar, por ejemplo, agarrar una taza (Turella *et al.*, 2009). Una definición más amplia de la neurona especular es que ésta se dispara por "acciones lógicamente relacionadas" (Iacoboni y Mazziotta, 2007).

También se han descubierto neuronas especulares en el lóbulo parietal inferior anterior de los monos (Rizzolatti *et al.*, 2001; Gogassi *et al.*, 2005). Se considera que existe un sistema similar en el humano, ya que los estudios de imagenología han mostrado una activación en su lóbulo parietal inferior lo mismo que en su área premotora ventral y el giro frontal inferior posterior en condiciones de prueba ideadas para activar las neuronas especulares (figuras 4-2 y 6-1) (Rizzolatti y Craighero, 2004).

Se considera que el sistema de neuronas especulares es un mecanismo que utiliza el cerebro para apreciar las acciones de los demás. La activación de dichas neuronas ofrece un programa que puede utilizarse para imitar la acción de otro (Iacoboni *et al.*, 1999; Buccino *et al.*, 2004). Se especula que este sistema es útil en la esfera motora para aprender nuevas habilidades de este tipo, incluido el lenguaje. Dado que sólo se reflejan los movimientos dirigidos hacia una meta, se cree que este sistema es la base de la comprensión de la intención de movimiento del otro, lo que significa que el sistema es la base de los conceptos de empatía, simpatía y otros aspectos de los sentimientos emocionales. Estas emociones son importantes para desarrollar habilidades sociales apropiadas (Fabbri-Destro y Rizzolatti, 2008).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

La relación entre la actividad ictal real del lóbulo frontal y la psicopatología manifestada es compleja, como lo ejemplifica el caso siguiente sobre el que informaron Boone *et al.* en 1988. Una chica de 13 años de edad fue admitida en un hospital psiquiátrico porque su comportamiento se estaba deteriorando. Antes de la hospitalización, prestaba cada vez menos atención y era sexualmente activa con muchas parejas. Se estaba volviendo progresivamente más volátil e impredecible con agresividad verbal y física. También manifestaba un habla apresurada con una producción incoherente y extraña periódica. Tuvo un episodio en el cual se cortó la piel superficial de las muñecas con una navaja. En forma concurrente con el comportamiento cada vez más deteriorado, hubo periodos en los cuales se volteaba brevemente hacia la derecha, se miraba y cogía la ropa. A este episodio lo seguía comúnmente una incontinencia urinaria. Los hallazgos de una tomografía computarizada y de una imagen por resonancia magnética fueron normales. La electroencefalografía demostró una actividad ictal con un pico de 2.5 Hz y complejos de ondas lentas que se originaban principalmente en el lóbulo frontal izquierdo, pero también en ocasiones en las regiones frontales derechas.

Área motora suplementaria y complejo motor suplementario

El complejo motor suplementario (CMS) se encuentra en el lado medial del lóbulo frontal, a lo largo de la fisura cerebral longitudinal (figura 6-3); éste corresponde aproximadamente a AB 6 en la superficie medial, aunque aún se debaten los límites precisos (Wise *et al.*, 1996). Se reconocen dos principales subdivisiones: el área motora presuplementaria (AMpS) y el área motora suplementaria (AMS) (Picard y Strick, 1996; Nachev *et al.*, 2008). Una tercera subdivisión, el campo ocular suplementario (COS), se halla en la unión de estas dos, cerca del surco precentral (figura 6-3), y se considera una extensión motora ocular del AMS.

El CMS recibe fibras aferentes del área somestésica primaria del lóbulo parietal, lo mismo que del lóbulo parietal superior, la corteza prefrontal y el giro cingulado, dichas fibras del tálamo surgen de los núcleos anterior ventral y lateral ventral, lo que hace del CMS un receptor de retroalimentación de los ganglios basales y el cerebelo.

Las fibras eferentes del CMS comprenden las fibras transcorticales recíprocas a las áreas premotora y motora primaria. Por su parte, el AMS también proporciona fibras de proyección al núcleo rojo y la médula espinal, además de hacer una contribución significativa (~10%) al tracto corticoespinal. Muchos de sus axones, como los del área motora primaria, establecen conexiones directas con las neuronas motoras (Dum y Strick, 1996); en contraste, la salida del AMpS y el COS es a la CPFDL. Se que estas dos áreas participan en el control ejecutivo en situaciones de conflicto de respuesta (Nachev, 2006). Las neuronas en el COS no controlan directamente las sacadas, se activan al enfrentar con anticipación errores y conflictos (Schall y Boucher, 2007). Todas las partes del CMS tienen conexiones con los ganglios basales; en tanto, un grupo de fibras especiales del AMpS y el AMS se proyectan en forma directa al núcleo subtalámico de los ganglios basales. Éstas se denominan fibras "hiperdirectas", su activación "eliminaría" rápidamente cualquier actividad en curso en el circuito de los ganglios basales-corticales (Frank *et al.*, 2007).

El CMS se activa antes que el área motora primaria (es decir, cuando el sujeto imagina que realiza una actividad o trata de realizarla) y durante las subrutinas motoras complejas; además genera una secuencia de acciones como parte de un plan motor y participa en la preparación deliberada del movimiento (Grafton *et al.*, 1992a). El CMS y la corteza cingulada anterior se activan en preparación a movimientos internamente generados y a los que da pie el ambiente, lo que indica una asociación con la planeación motora (Sahyoun *et al.*, 2003). Se ha informado que la activación del AMpS es más amplia en el caso de los movimientos autoiniciados (Deiber *et al.*, 1999), esto ha conducido a la idea de que el AMpS se especializa en las acciones que tienen una orientación interna y no en aquéllas a las que da pie el ambiente (Thaler *et al.*, 1995); sin embargo, las evidencias indican que la responsabilidad primaria del CMS es utilizar un programa temporal para secuenciar posibles patrones de acción (Tanji *et al.*, 1985). Se cree que el AMpS más anterior funciona como centro de intercambio de información cognitiva y motivacional, que llega desde las áreas prefrontal y cingulada antes de su distribución al AMS, que se encuentra de manera más posterior (Rizzolatti *et al.*, 1996b). La actividad en el AMpS mejora cuando un individuo presta atención a la tarea que se realizará ("atención a la intención") (Lau *et al.*, 2004). Deiber *et al.* (1999, 2005) informaron que el AMS se activó cuando se provocaron movimientos secuenciales en lugar de repetitivos (fijos).

Asimismo, el CMS produce una nueva secuencia de acciones y se activa cuando debe alterarse una secuencia motora familiar (Nakamura *et al.*, 1999; Parton *et al.*, 2007). El AMpS, en tanto, se activa cuando se realizan tareas motoras poco familiares, por ejemplo, cuando un pianista toca una pieza musical que le es poco familiar (Parsons *et al.*, 2005). Al aprender una nueva secuencia motora, deben inhibirse las secuencias familiares, inhibición que también es producto del CMS. Posiblemente el AMS participe en la memoria procedimental –proceso responsable de la adquisición y el recuerdo de programas motores (p. ej., cómo aprende un novato a sujetar y balancear un palo de golf). Los estudios sobre el flujo sanguíneo señalan que el AMS actúa como ejecutor durante la

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

adquisición y articulación de las habilidades motoras nuevas (Grafton *et al.*, 1992b), y quizá tome parte en procesos más fundamentales como la inhibición previa a la atención de entradas sensoriales irrelevantes o redundantes (supresión sensorial) (Grunwald *et al.*, 2003).

Las deficiencias clínicas que se derivan de una cirugía (resección de tumores) o de un infarto en la arteria cerebral anterior producen una lesión en el CMS, donde una o ambas arterias pueden verse afectadas, así como estructuras circundantes como el área prefrontal dorsomedial, el cuerpo calloso anterior y el giro cingulado (capítulo 12), lesión que puede producir negligencia motora (Laplane *et al.*, 1977; Krainik *et al.*, 2001), que se caracteriza por una subutilización del lado contrario a la lesión sin defectos en la fuerza, los reflejos o la sensibilidad. Los pacientes que se han visto afectados en forma más grave llegan a presentar mutismo acinético, caso en el que es posible que el paciente esté mudo o manifieste un habla marcadamente reducida; a este evento lo acompaña una acinesia o debilidad, sobre todo del lado derecho; la comprensión permanece normal y el habla puede regresar; sin embargo, se reduce el habla espontánea y proposicional. Los efectos iniciales son profundos, pero luego de varios meses se da una recuperación rápida, aunque los defectos del habla se recuperan lentamente, lo cual puede llevar varios años. No obstante, incluso después de este tiempo, es posible que se observen errores en movimientos complejos repetitivos de la mano (alternándose entre supinación y pronación) (Bleasel *et al.*, 1996; Nagaratnam *et al.*, 2004). El síndrome de la mano extraña se ha informado en algunos casos (capítulo 14; Feinberg *et al.*, 1992).

Campo ocular frontal

El campo ocular frontal tradicional se situa en la corteza frontal dorsolateral y corresponde al AB 8 (figuras 2-3 y 6-1). La parte que de éste participa realmente en la generación de los movimientos oculares parece que se localiza en las profundidades de la unión del surco paracentral y el surco frontal superior (Rosano *et al.*, 2003). El campo ocular frontal contribuye a los movimientos oculares voluntarios, pero no necesariamente al inicio de todos los tipos de movimientos de los ojos; también se proyecta a la formación reticular pontina paramediana (FRPP), que es el centro pontino de la mirada lateral, y al mesencéfalo (núcleo intersticial rostral del fascículo longitudinal medial [riFLM], que es el centro en el mesencéfalo de la mirada vertical).

Existen básicamente dos movimientos oculares importantes generados por la corteza. La sacada es un movimiento rápido, cuya función consiste en restablecer la posición del ojo al nuevo objetivo; durante ésta, se inhiben las señales visuales que van de la retina a la corteza. El segundo movimiento ocular es la búsqueda. Los movimientos oculares propios de éste ocurren una vez que el objetivo de interés se coloca en la fóvea. La búsqueda permite que el ojo dé seguimiento a un objeto en movimiento.

Los movimientos oculares sacádicos son los únicos movimientos de los ojos que se conjugan voluntariamente (Buttner-Ennever, 1988). La corteza parietal posterior traza la posición y el movimiento ("el dónde") de todos los objetivos visuales en forma simultánea y proporciona esta información al tallo cerebral (colículo superior). Las cortezas parietal y temporal también dan al campo ocular frontal información sobre la identidad ("el qué") de cada uno de los objetivos. La corteza frontal actúa como ejecutivo y elige un objetivo de entre todos los disponibles, luego genera y desencadena una sacada para que los ojos se muevan hacia el objetivo seleccionado. Existe una relación íntima entre la función de la CPFDL y el campo ocular frontal en el control voluntario del movimiento ocular, que es uno de los órdenes superiores de procesamiento cognitivo en los primates, incluidos los humanos (Goldberg y Bruce, 1986).

El campo ocular suplementario, la CPFDL y el giro cingulado anterior también desempeñan una función importante en los movimientos oculares. Sus contribuciones individuales no están claras, pero se considera que desempeñan un papel medular en la planeación de los movimientos oculares en respuesta a la información sobre la localización de un objetivo, recibida desde el lóbulo parietal (Johnson y Everling, 2008; Medendorp *et al.*, 2008). El giro cingulado anterior se activa cuando aumentan las exigencias de la tarea (Johnson y Everling, 2007). Cabe destacar que la función de la CPFDL consiste en agregar una pulsión excitatoria a las neuronas de fijación o en el colículo superior, cuya acción suprime las neuronas relacionadas con la sacada (Kaneda *et al.*, 2008). La disfunción del seguimiento ocular (DSO) al parecer es un rasgo determinado genéticamente, indicador de esquizofrenia. Según una hipótesis, la DSO refleja una disfunción de la CPFDL (Gooding y Talent, 2001).

Movimientos oculares sacádicos (bruscos)

Las sacadas son movimientos oculares rápidos que se utilizan para restablecer la posición de los ojos en un objetivo nuevo; su principio de generación se funda en un sistema básico de circuitos que se encuentra en buena medida en el tallo cerebral y cuya supervisión la ejercen los lóbulos parietal y frontal. Hay dos clases importantes de sacadas, unas son las que se desencadenan en forma automática por la aparición repentina de un objetivo visual externo y otras son las que se desencadenan internamente, regidas por órdenes (es decir, son voluntarias) hacia un sitio recordado incluso en la oscuridad. Las sacadas pueden medirse en términos de latencia, velocidad y exactitud. Hay dos tareas en relación con las sacadas, que revelan infor-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mación sobre el sistema básico de circuitos de éstas y el control de la supervisión; en ambas, el sujeto se fija en un objetivo central. Una prosacada se genera hacia un objetivo periférico cuando el objetivo central se difumina; es una prueba del sistema básico de circuitos. Por el contrario, una antisacada pone a prueba la función de los controles de supervisión, sobre todo los del lóbulo frontal. Para prepararse para una antisacada, al sujeto se le instruye para que observe la ubicación del objetivo periférico cuando éste aparece, pero que inhiba una sacada hacia su ubicación; se le informa que no vea el objetivo cuando éste aparece, pero que genere una sacada hacia una ubicación equidistante y en dirección contraria al objetivo periférico.

Desde hace tiempo, se reconoce que los pacientes con esquizofrenia tienen anormalidades en el control de los movimientos oculares (Diefendorf y Dodge, 1908). Los movimientos oculares sacádicos han sido el enfoque de estudio y se han documentado algunas anormalidades.

La evaluación de los pacientes con esquizofrenia por medio de pruebas básicas como las tareas prosacadas visualmente orientadas que miden la latencia de la sacada, la velocidad promedio y pico, el aumento y la posición final del ojo, en la mayor parte de los casos ha revelado que estos factores están dentro de límites normales (Krebs *et al.*, 2001; Thampi *et al.*, 2003). Sin embargo, pruebas más sofisticadas, como la tarea antisacada, han revelado una tasa de error de 20 a 75% entre los pacientes con esquizofrenia (Gooding y Basso, 2008). Los resultados de las pruebas indican que los pacientes entienden las instrucciones y están motivados (Gooding y Talent, 2001; Polli *et al.*, 2008), y que hacen gran número de miradas hacia el objetivo periférico en lugar de generar una sacada en la dirección contraria (Harris *et al.*, 2006); además producen menos respuestas correctas y cometen significativamente más errores de dirección cuando generan una sacada lejos del objetivo (Reuter *et al.*, 2005; Radant *et al.*, 2007). Es interesante señalar que, según se informa, algunos componentes del desempeño de la antisacada mejoran en los pacientes que toman risperidona y nicotina (Burke y Reveley, 2002; Hutton, 2002; Larrison-Faucher *et al.*, 2004). En individuos con rasgos y/o síntomas esquizotípicos, se informa sobre errores en la tarea antisacada (Ettinger *et al.*, 2005; Gooding *et al.*, 2005; Loan y O´Driscoll, 2005).

Han sido menos los estudios de sacadas informados sobre otras poblaciones de pacientes psiquiátricos y han sido equívocos los resultados de los estudios en los que participan pacientes adultos con el trastorno por déficit de atención por hiperactividad, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y la depresión mayor; incluso suele informarse sobre aumento en los errores en la tarea antisacada (Maruff *et al.*, 1999; Gooding *et al.*, 2004; Carr *et al.*, 2006; Winograd-Gurvich *et al.*, 2006).

Estos hallazgos señalan que en todos los grupos evaluados está intacto el sistema básico de circuitos que genera las sacadas. La tarea antisacada impone exigencias en los sistemas de control de los movimientos oculares de orden superior, y se piensa que los errores en ésta representan una disfunción en el CPFDL (McDowell y Clementz, 2001; Gooding y Basso, 2008). Se han informado de mayores tasas de errores en los sujetos con un reducido volumen de materia gris en la corteza frontal superior medial derecha, lo que incluye el campo ocular frontal y el campo ocular suplementario (Bagary *et al.*, 2004; Tsunoda *et al.*, 2005); además, se ha visto que los errores de antisacada en la esquizofrenia representan deterioros en la memoria de trabajo, lo que comprende elementos de inhibición (Hutton *et al.*, 2004).

Área del habla de Broca

El área del habla de Broca ocupa las AB 44 y AB 45 en el giro frontal inferior y consta del *pars opercularis* y el *pars triangularis* (figuras 2-3 y 6-1). Se le considera parte de la corteza prefrontal y la integran la corteza prefrontal heteromodal y la corteza premotora. Esta región se especializa en la producción del habla en el lado dominante de la corteza, y su principal canal de información proviene del área de Wernicke, a través del fascículo arqueado, área que corresponde a la región posterior del giro temporal superior (AB 22). Las fibras que se originan en las células del área de Broca se proyectan a la región facial de la corteza motora primaria, que controla directamente los músculos del habla. El área comparable a la de Broca en la corteza no dominante es responsable del componente emocional y melódico del habla (Joseph, 1988).

El área del habla de Broca se activa durante la producción del habla manifiesta y encubierta, lo mismo que cuando un individuo imita el habla de otra persona (figura 6-5; Smith *et al.*, 1992; Sukhwinder *et al.*, 2000). Las evidencias indican que esta región se activa durante el habla interna en los sujetos normales y puede ser crucial en las alucinaciones verbales que experimentan los pacientes con esquizofrenia (McGuire *et al.*, 1993, 1996). En pacientes con lesiones en el área de Broca y en otras regiones de la CPFDL se perciben deterioros en la soltura verbal. El área de Broca participa en la recuperación de palabras lo mismo que en la soltura verbal (Caplan *et al.*, 2000), la cual activa las AB 44 y AB 45 izquierdas; en tanto que el procesamiento semántico activa en forma preferente sólo el AB 45 (Amuts *et al.*, 2004).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

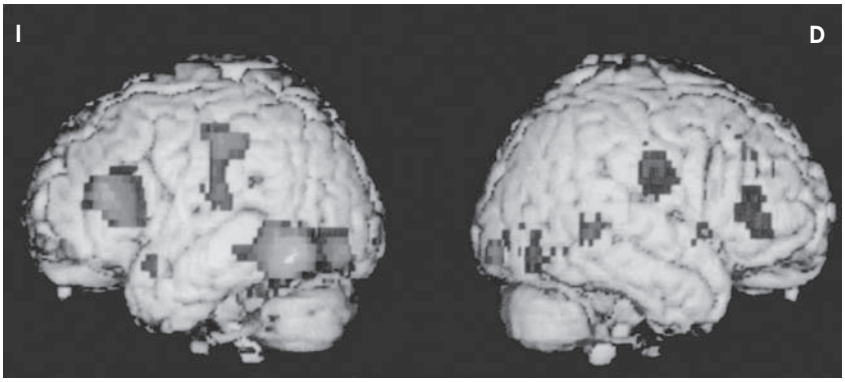


Figura 6-5. Imágenes por resonancia magnética funcional que demuestran una mayor activación ante palabras que ante series de letras consonantes durante una tarea de detección de características visuales no lingüísticas. Las imágenes ilustran una red lingüística para la lectura en el hemisferio izquierdo, la cual probablemente incluya regiones temporales-occipitales léxicas y para formas de palabras visuales, una región parietal inferior para la codificación fonológica y el área de Broca en el lóbulo frontal inferior. El hemisferio derecho también participa, aunque en un grado menor que el hemisferio izquierdo. Ver lámina de color al final capítulo 12. Price, C.J., Howard, D., Patterson, K., Warburton, E.A., Friston, K., y Frackowiak, R.S.J. (1998). A functional neuroimaging description of two deep dysiexi patients. *J. Cogn. Neurosci.* 10:303-315.)

Una lesión en el área de Broca en el lado dominante genera una incapacidad para producir el habla (afasia motora o expresiva), aunque mantiene la capacidad para entender la escritura y el habla. Con la recuperación, aprende a hablar con dificultad, produciendo sólo sustantivos y verbos claves, y deja fuera adjetivos y adverbios modificadores. La misma corteza en el lado no dominante se considera que es responsable de la información musical del habla (prosodia). Una lesión en ese lugar genera una aprosodia expresiva en la cual el paciente es incapaz de modular efectivamente el habla (es decir, el habla se vuelve monótona, sin expresiones faciales).

La depresión suele acompañar a la afasia de Broca y a otras afasias en la soltura verbal. Parte de este padecimiento es resultado de un daño en el hemisferio izquierdo y no sólo una reacción a la pérdida psicosocial (Benson y Ardila, 1993). La depresión grave se correlaciona con lesiones frontales izquierdas profundas, sobre todo si la lesión incluye la extremidad anterior de la cápsula interna (Starkstein *et al.*, 1987). El flujo sanguíneo al área de Broca disminuye en pacientes en los que se provoca un trastorno de estrés postraumático (TEPT). Al comparar la corteza prefrontal, se registró tanto en el lado derecho como en el izquierdo una reducción importante en el volumen de AB 44 y 45, en pacientes con esquizofrenia (Buchanan *et al.*, 1998).

Viñeta clínica

Un hombre de 67 años de edad, diestro, con una demencia frontotemporal (DFT) fue hospitalizado porque había sufrido un cambio gradual en la personalidad. Vendió su exitoso negocio, dejó de pagar las facturas y contrajo grandes deudas por mercancías que compró a través de una red de televisión de compras caseras. Se volvió impulsivo y desinhibido, acariciaba a su esposa en público, se les insinuaba sexualmente a sus hijas y emitía comentarios racistas inusitados en las reuniones sociales. Al mismo tiempo, se volvió distraído e hiperactivo, con comportamientos compulsivos, como jalarse reiteradamente los bellos de los brazos (tricotilomanía), y manifestaba un comportamiento hiperoral, como comer en forma excesiva. El paciente cumplía con los criterios de una DFT, probablemente de naturaleza familiar. Sus antecedentes familiares resultaron positivos pues su padre y abuelo paterno habían sufrido una demencia similar. Las exploraciones que se le realizaron mediante una tomografía por emisión de positrón único demostraron una hipoperfusión extensa en ambos lóbulos frontales, más amplia en el hemisferio derecho (figura 6-6). Sus cambios de personalidad iniciales, que incluían juicio deficiente, desinhibición y conductas inapropiadas, correspondían a una afectación de la corteza prefrontal orbital.

Corteza prefrontal

La corteza prefrontal se define en términos generales como la corteza que recibe las fibras del núcleo DM del tálamo; se divide en una región dorsolateral (figura 6-1), una orbital (inferior) (figura 6-2) y una medial (figura 6-3), regiones que reciben fibras del núcleo talámico DM, el cual transmite información de la corteza temporal, la corteza piriforme y la amígdala, con quien también tiene conexiones recíprocas. Las subdivisiones orbital y dorsomedial de la corteza prefrontal se incluyen como parte de la corteza de asociación límbica. La región dorsolateral funciona en la esfera cognitiva y aborda la percepción, la memoria y la planeación motora; en tanto, la función de las regiones orbital y medial consiste en servir de apoyo al comportamiento social y emocional. La salida prefrontal a los ganglios basales y a las regiones motoras frontales (AB 6 y 4) también indica una función significativa de la corteza prefrontal en el comportamiento

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.



Figura 6-6. La exploración del paciente mediante una tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodeoxiglucosa mostró un hipometabolismo destacado de los lóbulos frontales. Observar la casi ausencia de actividad en la parte anterior del cerebro. (Reproducida con autorización de Mendez *et al.*, 1997.)

motor. La salida de la corteza prefrontal al sistema límbico adopta rutas tanto directas como indirectas; la indirecta surge por medio del giro cingulado, fibras prefrontales que se distribuyen a muchas regiones corticales a través de su largo trayecto alrededor del cuerpo calloso.

Viñeta clínica

Una estudiante de 17 años de edad practicaba en forma competitiva el piano y el ballet. Sus calificaciones eran sobresalientes. No tenía antecedentes personales o familiares de problemas psiquiátricos. Un sábado por la noche salió con los amigos y sufrió un accidente. Se cayó de la parte trasera de una camioneta de reparto y aterrizó con la cabeza. En la escena del accidente, estaba alerta y orientada, pero se sentía aturdida. En la sala de urgencias, los exámenes neurológicos y de una tomografía computarizada fueron normales. Se le observó durante dos horas y se le dio de alta. A la madre de la paciente se le dijo que su hija estaba bien y que debía regresar a la escuela y continuar con todas sus actividades el lunes. Durante las siguientes semanas, la paciente era incapaz de tocar el piano o bailar ballet en la escuela, aunque no tenía problemas para practicar en casa. Sus calificaciones bajaron. Empezó a deprimirse y trató de suicidarse. Las pruebas neuropsicológicas mostraron que la paciente tenía un problema para desempeñarse en presencia de interferencias (es decir, una dificultad para mantener una disposición mental). Esto es evidencia de daño en la región prefrontal. La paciente respondió bien a la terapia antidepresiva. La deficiencia en su lóbulo frontal se resolvió espontáneamente con el tiempo debido a una práctica continua sin presiones.

Las neuronas prefrontales responden en situaciones que reflejan relaciones asociativas aprendidas entre tareas cuya meta es relevante. Al parecer forman ensambles que representan aspectos comunes entre las experiencias pasadas que han demostrado ser eficaces para la consecución de una determinada meta (Miller, 2000). Las áreas prefrontales participan en el almacenamiento y la recuperación, lo que se vincula con aspectos secuenciales y temporales (Goel *et al.*, 1997). Esta planeación y la capacidad de la corteza prefrontal para reordenar la secuencia y la complejidad de la misma le han ganado a la corteza prefrontal el título de "órgano de la creatividad" (Fuster, 2002).

Un incremento en el flujo sanguíneo en los lóbulos frontales se ha asociado con la introversión. Por el contrario, los extrovertidos muestran un menor flujo sanguíneo en los lóbulos frontales y el hipocampo. Estos hallazgos señalan que los introvertidos experimentan una cognición basada en el lóbulo frontal, lo que incluye recordar sucesos del pasado, hacer planes para el futuro o resolver problemas (Johnson *et al.*, 1999).

Los pacientes con lesiones en la corteza frontal izquierda muestran una frecuencia más elevada de depresión que los pacientes con lesiones posteriores o pacientes con lesiones en el hemisferio derecho anterior o posterior (Morris *et al.*, 1992; Starkstein y Robinson, 1993). Los estudios sobre la metabolización de la glucosa tanto en adolescentes como en adultos con antecedentes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad muestran una disminución en el metabolismo en las áreas frontales anteriores izquierdas (Zametkin *et al.*, 1990; Ernst *et al.*, 1994).

La inhibición de la transmisión glutamatérgica en los lóbulos prefrontales se correlaciona con la disfunción cognitiva que se aprecia en pacientes con esquizofrenia. Se especula que esta inhibición es responsable de la desregulación de la dopamina en el cuerpo estriado (Breier, 1999).

El daño bilateral generalizado a los lóbulos prefrontales puede producir cambios conductuales graves, quienes esto padecen se vuelven apáticos y manifiestan una desinhibición del comportamiento impulsivo, parecen desconcentrados (abulia) y manifiestan lentitud y falta de espontaneidad en el habla, el pensamiento y la expresión emocional. Los movimientos de los pacientes con problemas en el lóbulo frontal son lentos (bradicinesia) y muestran un modo de andar "magnético": lento e incierto (ataxia frontal o apraxia de la marcha). En contraste, su comportamiento puede cambiar, y es posible que se vuelvan irritables y se pongan eufóricos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se ha descrito un fascinante síndrome prefrontal llamado síndrome de dependencia ambiental (SDA) (Lhermitte, 1986). Se observó a dos pacientes con lesiones focales unilaterales en el lóbulo frontal en el consultorio de un médico, en una sala de lectura, en un auto, en un jardín y al visitar un departamento. En cada situación los pacientes adoptaban un comportamiento apropiado al ambiente, como tratar al médico como un paciente al estar en el consultorio del doctor. Su comportamiento era desconcertante, como si en el ambiente hubiera la orden implícita de responder a la situación en la que se hallaban, luego entonces, el SDA supone un trastorno en la autonomía personal.

Tanto la región orbitofrontal, como la región temporal anterior (capítulo 4), están en estrecha proximidad de las protuberancias óseas. Ambas son vulnerables a las lesiones, sobre todo cuando se transmite una aceleración rotacional en la cabeza mientras ésta se mueve libremente (Levin y Kraus, 1994). La lesión puede incluir un daño en la materia blanca, que puede ser difuso y no detectable aun usando una imagen estructural. Un daño orbitofrontal solo o combinado con uno en el polo temporal puede generar cambios conductuales complejos. La corteza prefrontal orbital puede dañarse por un traumatismo o por tumores (p. ej., meningiomas). Dado que las lesiones en esta área afectan funciones psicológicas complejas, el deterioro neuropsicológico puede pasar desapercibido durante años. Cambios sutiles en la personalidad pueden ser el único inidio del desarrollo final de síntomas de presión intracraneal crecientes, lo que comprende convulsiones en el caso de una lesión que ocupe un espacio determinado. El daño extenso a la corteza orbital atempera las reacciones emocionales y es posible que el paciente se sienta tranquilo y en silencio. Si se les estimula lo suficiente, los animales y los humanos responden en forma irritable y aversiva (Butter *et al.*, 1968), así sea que las respuestas sociales están ausentes o son inapropiadas; las madres humanas con lesiones orbitales descuidan o les pegan a sus hijos, o ambas cosas, sin la menor provocación (Broffman, 1950); los monos con lesiones orbitales se separan de su grupo social (Myers *et al.*, 1973).

El sujeto pseudopsicopático por lo común ha sufrido una lesión orbital prefrontal, paciente que se ve distraído fácilmente por estímulos irrelevantes; también hay una motilidad excesiva y sin rumbo, desinhibición y postura hipomaniaca, e incluso pueden desarrollarse tendencias paranoides. El sujeto seudodeprimido a menudo ha sufrido una lesión en la región prefrontal dorsomedial. Hay una disminución general de la consciencia y un estado de apatía con una falta básica de pulsión o debilidad de ésta. En casos extremos, esto puede conducir a un síndrome acinético-abúlico y al mutismo.

Viñeta clínica

Una mujer de 52 años de edad presentó un cambio de personalidad durante 2 o 3 semanas caracterizado por desinterés, desapego y disminución en la capacidad para resolver problemas. Era maestra de escuela y ya no podía planear sus lecciones, procesar la retroalimentación de sus alumnos o dar seguimiento a sus labores. Los exámenes generales y neurológicos que se le realizaron fueron normales, excepto en el caso de la evaluación de su condición mental, la cual mostró una producción verbal disminuida, una iniciación motora menguada, falta de interés y capacidades deficientes para establecer secuencias y cambiar de disposición. La imagen por resonancia magnética (IRM) mostró una masa dural aumentada en las convexidades cerebrales izquierdas con un desdibujamiento de los surcos en ambos lóbulos frontales (figura 6-7). La biopsia de la lesión reveló cambios consistentes con una neurosarcoidosis dural. Los cambios de personalidad de la paciente eran producto de la presión de la masa neurosarcoide en su corteza prefrontal dorsolateral. Se le dio un tratamiento para la neurosarcoidosis con corticosteroides (prednisona). Un mes después del inicio de la terapia, una segunda exploración por RM mostró disminuciones en la lesión dural, y pruebas neuropsicológicas repetidas mostraron mejoras coincidentes en todos los indicadores de la función frontal.

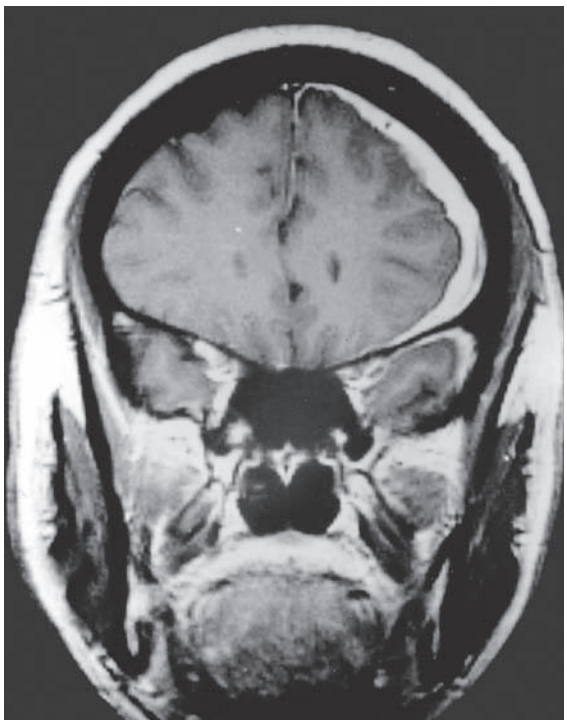


Figura 6-7. Imagen por resonancia magnética que muestra una masa dural aumentada en las convexidades cerebrales izquierdas del lóbulo frontal dorsolateral, que generó cambios de personalidad en una paciente (Mendez y Zander, 1992).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

Un hombre de 59 años de edad fue admitido en un hospital psiquiátrico en un estado hipersexual sumamente saludable. Tenía antecedentes de meningiomas subfrontales que se le extirparon quirúrgicamente dos años antes de su presentación en el hospital psiquiátrico. El paciente manifestó que después de la cirugía su deseo por tener actividades sexuales aumentó de una vez a la semana a 3 o 4 veces al día. El coito con frecuencia duraba más de una hora y se le dificultaba alcanzar el orgasmo. Fuera de una ausencia del olfato, su examen neurológico era normal. Una exploración por TC reciente reveló lucencias frontales mediales basales bilaterales consistentes con viejos infartos (Miller *et al*., 1986).

Corteza prefrontal dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) se extiende entre la fisura cerebral longitudinal y la fisura lateral por encima y por debajo de la superficie lateral del cerebro centrada en AB 46, respectivamente. Recibe la entrada de la corteza motora lo mismo que del área de unión temporoparietal multimodal. En contraste con la corteza orbital, las conexiones de la CPFDL la colocan en posición de evaluar y regular la información proveniente del sistema sensorial somático que puede utilizar la corteza motora para producir una respuesta. La CPFDL se ha descrito como un lugar "en donde se juntan pasado y futuro". Busca retrospectivamente en el tiempo para generar recuerdos a partir de la entrada sensorial y lo proyecta hacia delante para armar un plan motor de acción (Fuster, 1995).

La CPFDL participa activamente en la memoria de trabajo, que es el acto de traer a la mente y procesar cantidades limitadas de información, por ejemplo, leer y recordar un número telefónico o resolver un problema de matemáticas "en la cabeza" (Baddeley, 1992; Goldman-Rakic, 1997). Estudios indican que los sucesos que tienen lugar en la CPFDL forman dicha memoria (Goldman-Rakic, 1996). Las áreas de Brodmann 6, 8 y 9 se activan en forma preferente cuando se debe actualizar y revisar continuamente una tarea en la memoria de trabajo para su secuenciación temporal (Wager y Smith, 2003).

Se reconocen dos componentes de la memoria de trabajo, el de corto plazo opera en cuestión de segundos; el otro representa el procesamiento ejecutivo y opera sobre información recuperada desde su almacén, donde diferentes regiones frontales se asocian para este fin. El uso de material verbal activa el área de Broca y las áreas suplementaria y motora izquierdas, al tiempo que recurrir a información espacial activa el área premotora derecha. Cabe destacar que dos formas de procesamiento ejecutivo son la atención selectiva y la administración de tareas, ambas activan las cortezas cingulada anterior y la dorsolateral (Smith y Jonides, 1999). Así, la memoria de trabajo y la atención se relacionan estrechamente, por ejemplo, si anticipamos un rostro amistoso dentro de una multitud de extraños, debemos mantener el recuerdo visual del rostro familiar listo mientras prestamos atención a los diferentes individuos que hay en la multitud.

La CPFDL muestrea y regula el flujo de información que va a la corteza motora por medio de conexiones directas con dicha corteza y de conexiones indirectas con los núcleos mediodorsal y reticular del tálamo, el cual regula y dirige la información sensorial a la corteza (Yingling y Skinner, 1977). En contraste, las proyecciones de la región prefrontal orbital a la corteza motora regulan la excitación y controlan el grado de influencia que ejerce el sistema límbico en el comportamiento motor. La CPFDL vigila y ajusta la conducta, sus partes más superiores dirigen el comportamiento en términos de claves secuenciales o temporales (Knight *et al.*, 1995), mientras que las más inferiores regulan el comportamiento en términos de claves espaciales. Es importante mencionar que las neuronas asociadas con la memoria (~40% del total) disminuyen su tasa de disparo con el tiempo después de un estímulo. En contraste, las neuronas asociadas con la codificación de una respuesta motora (~60% del total) aumentan su tasa de disparo a medida que se aproxima el momento de actuar (Quintana y Fuster, 1992).

Las representaciones simbólicas recuperadas a partir de la memoria de largo plazo, lo mismo que de las claves sensoriales actuales se "esbozan" en la CPFDL en función de la memoria de trabajo (figura 6-8), ésta permite que las representaciones se manipulen y asocien con otras ideas junto con información entrante a fin de orientar el comportamiento. No hay un lugar en el que opera un procesador ejecutivo central; en cambio, el procesamiento visoespacial se da por toda la CPFDL. La memoria de trabajo de rostros y objetos tiene lugar en regiones más laterales e inferiores de la corteza prefrontal, por su parte la codificación semántica y las representaciones verbales se encuentran en regiones frontales más inferiores, insulares y anteriores (Goldman-Rakic y Selemon, 1997). La actividad en la corteza prefrontal inferior izquierda se correlaciona con la recuperación de palabras y fue más activa en el caso de las palabras recordadas que en el de las olvidadas. Cuanto más activa es la región, mejor es el desempeño de la memoria (Reynolds *et al.*, 2004).

Una segunda hipótesis reconoce un gradiente dorsoventral similar, pero distingue entre tipos de procesamiento más que tipos de material. En este planteamiento, la corteza frontal superior participa en la vigilancia y la manipulación de la información, en tanto que la corteza dorsolateral más ventral es responsable de la recuperación durante el almacenamiento de corto plazo (Owen, 2000). Evidencias más recientes sustentan esta segunda hipótesis (Wager y Smith, 2003).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

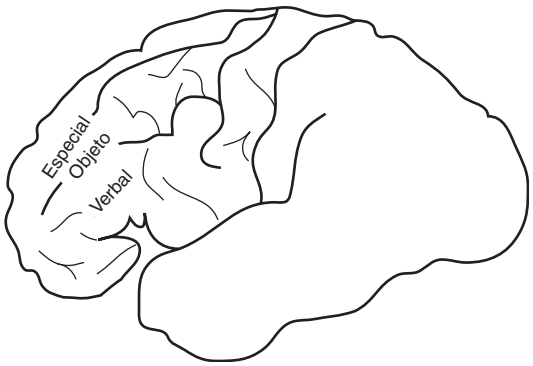


Figura 6-8. Ubicación aproximada de la memoria de trabajo para el procesamiento visoespacial (espacial), para las características de rostros u objetos (objetos) y para la codificación semántica y los procesos verbales (verbales) en la corteza prefrontal. Comparar con la figura 6-10.

Los comportamientos que se orientan hacia una meta, relacionados con la planeación de corto plazo (p. ej., martillar), activan el giro frontal medio izquierdo, el supramarginal, el temporal inferior y el occipital medio. Se ha descubierto que la actividad en AB 46 se asocia con acciones voluntarias, como los movimientos de los dedos y las palabras generadas libremente; asimismo, se sugiere que la activación de la CPFDL refleja la selección de una sola acción a partir de muchas posibles (Lau *et al.*, 2004).

Las lesiones en el área dorsolateral ocasionan anormalidades en funciones psicológicas complejas, que se clasifican como deficiencias de las funciones ejecutivas. El paciente muestra dificultades en la planeación, retroalimentación, aprendizaje, secuenciación, establecimiento, mantenimiento y modificación de una conducta establecida; la capacidad para organizar los sucesos en una secuencia temporal es la que se ve más afectada. Llegan a apreciarse muestras de perseverancia, comportamientos ligados a estímulos y ecopraxia (Sandson y Albert, 1987); en este sentido, es necesario conocer la Prueba de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test)*, valiosa para evaluar la condición del área en cuestión (Drewe, 1974); durante la prueba, el flujo sanguíneo hacia la CPFDL aumenta, aunque el incremento no se percibe en pacientes esquizofrénicos. (Weinberger *et al.*, 1986). El desempeño en esta prueba se ve afectado en forma más adversa cuando hay fuertes lesiones dorsolaterales o dorsomediales (Milner, 1995), en este caso el paciente puede presentar desinterés general, apatía, rango de atención reducido, falta de reactividad emocional y dificultad para prestar atención a estímulos importantes; no obstante, suele reconfortarlo el hecho de seguir rutinas y procesos de pensamiento establecidos (Fuster, 1996). Es posible que se aprecie una reducción en la soltura verbal si la participación del área dorsolateral izquierda es significativa, disminución propia de los pacientes con la enfermedad de Parkinson (Gurd y Ward, 1989). Se considera que esto es resultado de proyecciones dopaminérgicas deterioradas hacia la CPFDL en esta población (Amuts *et al.*, 2004).

Los pacientes con lesiones dorsolaterales son capaces de ordenar las palabras dentro de un enunciado, pero no las logran secuenciar apropiadamente cuando describen un plan de acción. Al parecer las lesiones prefrontales producen deterioros en la planeación de largo plazo, en tanto que las parietales inferiores producen daños en la ejecución de secuencias de corto plazo (Sirigu *et al.*, 1998). Las lesiones en el área dorsolateral izquierda afectan el habla semántica, la cual exige búsquedas dentro de categorías (p. ej., nombrar frutas o autos) (Gurd *et al.*, 2002). En contraste, el habla de secuencias sobreaprendidas (p. ej., nombrar días de la semana) no activa la CPFDL, pero sí el área izquierda de Broca (Bookheimer *et al.*, 2000).

Anderson *et al.* (2004) informaron que, en un estudio, los sujetos que lograban reprimir adecuadamente recuerdos no emocionales indeseados mostraban una activación cortical prefrontal dorsolateral bilateral con la reactivación del hipocampo derecho. El grado de desactivación del hipocampo se correlacionaba con la magnitud de la represión. Estos resultados sustentan el concepto de un proceso de represión activo. En otro estudio, la adecuada supresión de recuerdos emocionales también mostró una activación prefrontal bilateral, pero se dio junto con una supresión de la actividad en la amígdala (Ochsner *et al.*, 2002).

Corteza prefrontal ventrolateral

La corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL) comprende AB 44 y 45 y el aspecto lateral de AB 47. Esto incluye el *pars opercularis*, el *pars triangularis*, el *pars orbitalis* y el área del habla de Broca (figura 6-1). Se tiene mejor conocimiento de la CPFVL izquierda, que participa en el procesamiento semántico, en tanto que la derecha se vincula con los aspectos emocionales de los rostros (Marumo *et al.*, 2009). La CPFVL izquierda es importante en el control de la memoria y ofrece una integración y función ejecutiva multimodales que subyacen al comportamiento dirigido a la meta. Recibe la información de la memoria semántica de las áreas temporales lateral e inferior (Zhang *et al.*, 2004; Croxson *et al.*, 2005), información que es resultado de un flujo ascendente, aunque también es posible que la CPFVL la seleccione en forma descendente. Si los datos disponibles en el momento son insuficientes, la parte anterior de la CPFVL exige, en forma descendente, información adicional a la corteza temporal. La acción de la CPFVL consiste en interpretar la información utilizando un proceso de selección competitiva que puede activarse incluso antes de la consecución de la etapa de recuperación. Esto indica que el procesamiento en la CPFVL se da en paralelo y no en series con otras áreas corticales (Badre *et al.*, 2006)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mediante un proceso en dos etapas; la primera opera en forma descendente para ofrecer un acceso controlado a la memoria; la segunda es un proceso de selección posterior a la recuperación, cuya acción es resolver la competencia entre las representaciones simultáneamente activas (Badre y Wagner, 2007).

Según un informe, la CPFVL y la amígdala forman parte de una red que vigila y elige respuestas ante las amenazas (Hariri *et al.*, 2003). En este informe, los adolescentes con el trastorno de ansiedad generalizada, comparados con sujetos de control, manifestaron una mayor activación de la corteza prefrontal ventrolateral en respuesta a imágenes de rostros iracundos y un sesgo en la atención de alejamiento de dichos rostros: los autores plantearon que es posible que la CPFVL participe en la manifestación de los síntomas de ansiedad y, por medio de conexiones con la amígdala, tal vez regule las respuestas a los estímulos que provocan ansiedad, reduciendo con ello la gravedad de los síntomas (Monk *et al.*, 2006).

Corteza orbitofrontal

La corteza orbitofrontal (COF) se define como la superficie ventral del lóbulo frontal desde el giro recto en la superficie ventral hasta la convexidad ventrolateral, lateralmente, y desde el límen de la ínsula posteriormente hasta el polo frontal; esto incluye a AB 11 y 12 y la parte medial de AB 47, el área de Brodmann 13 suele incluirse aunque por lo general se designa como parte de la ínsula, su inclusión como parte de la COF subraya la estrecha relación de ésta y la ínsula anterior. Si bien algunos autores incluyen a AB 24, AB 25 y AB 32, estas áreas se reconocen más a menudo como CPFM o como parte del giro cingulado anterior, incluido el giro cingulado anterior subgenual (Phillips *et al.*, 2003).

La COF recibe la entrada de la corteza de asociación temporal, la amígdala y el hipotálamo, lo que la convierte en el centro de integración superior para el procesamiento emocional; también recibe entradas del sistema visual, el gusto, el olfato y las regiones somatosensoriales; hacia su parte lateral posterior se localiza la corteza gustativa secundaria (Rolls, 1990), región que guarda relación con la olfatoria medial (Rolls *et al.*, 2003a). En otro sentido, la entrada visual al parecer llega a esta región por medio de estructuras que hay en el lóbulo temporal, mientras que las entradas somatosensoriales y auditivas llegan desde las regiones sensoriales primarias. La ínsula está conectada en forma similar a la COF y las regiones más posteriores de ésta reciben una fuerte entrada de la amígdala (Price *et al.*, 1991).

En sentido general, la COF tiene que ver con la apreciación de emociones propias o de los demás en términos de recompensa positiva o negativa; por ejemplo, se informa que la actividad se asocia con el pesar anticipado (Coricelli *et al.*, 2005). Pensar en los sentimientos de los otros (adopción de una perspectiva emocional) también genera la activación de la COF (Hynes *et al.*, 2006). Por otro lado, se estima que hay diferencias de funcionamiento entre la COF medial y lateral, la primera se activa a menudo durante la anticipación de recompensas (Cox *et al.*, 2005; Galván *et al.*, 2005; Ursu y Carter, 2005; Kim *et al.*, 2006), al ver rostros atractivos (O´Doherty *et al.*, 2003; Ishai, 2007; Winston *et al.*, 2007) o al disfrutar del chocolate (Small *et al.*, 2003); la segunda se activa durante la ausencia de recompensa (Markowitsch *et al.*, 2003; Ursu y Carter, 2005), al experimentar un olor o contacto desagradable (Rolls *et al.*, 2003a, b), al ver imágenes aversivas (Nitschke *et al.*, 2006) y al comer chocolate en exceso (Small *et al.*, 2003).

Una de las funciones primarias de la COF es la adquisición de conductas apropiadas y la inhibición de comportamientos inapropiados sobre la base de las contingencias de recompensa (Elliot *et al.*, 2000, 2004). La COF medial se relaciona con los procesos cognitivos y emocionales y la sensación de recompensa al hacer una elección correcta; luego entonces, elegir entre recompensas probables pequeñas y recompensas improbables grandes activa la COF (Rogers *et al.*, 1999), la cual modula las respuestas conductuales y viscerales a los estímulos que provocan emociones; su estrecha relación con las cortezas olfatoria y gustativa la pone en posición de evaluar y elegir los elementos alimenticios. Puede establecer y recordar las reglas que conducen a una recompensa visceral/emocional y calcula las proporciones de riesgo/recompensa al elegir los comportamientos, función que se amplía más allá de la selección de alimentos e incluye muchos aspectos del comportamiento social. La COF evalúa lo destacado emocionalmente de los estímulos y elige las respuestas conductuales sobre la base del nivel de recompensa que proporciona la respuesta. Tiene la capacidad para redirigir el comportamiento si cambia el nivel de probabilidad de la recompensa (Rolls y Grabenhorst, 2008). Por su parte, la COF medial desempeña una función medular en el sistema de circuitos de las emociones positivas. Las regiones de la COF lateral tienen mayor participación en la inhibición de respuestas más familiares cuando la respuesta novedosa menos familiar produce una recompensa (Zald y Kim, 1996). Una característica particular de la COF es la supresión de las señales distractoras internas y externas durante la realización del comportamiento actual (Fuster, 1996); también en ella las señales olfatorias convergen con las señales gustativas para crear las representaciones del sabor, y otras señales sensoriales convergen con el sabor y ahí también se dan las asociaciones visuales con el gusto (Rolls, 1997). Esto se refleja por su activación en respuesta al contacto placentero y doloroso, el gusto gratificante y aversivo y el olor (Rolls, 2000).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La COF recibe información sobre los rostros. Las neuronas de la región orbitofrontal que responden a los rostros pueden transmitir información sobre lo que se ve (Rolls *et al.*, 2005). Se ha demostrado que los rostros atractivos producen la activación de la COF medial, la cual aumenta con una expresión sonriente (O´Doherty *et al.*, 2003). Algunas de las neuronas en la COF que responden a los rostros al parecer son sensibles a las expresiones y movimientos faciales. En un estudio, los individuos investigados mostraron una mayor activación en la COF medial ante los rostros más atractivos, en tanto que los individuos homosexuales del estudio manifestaron una mayor activación ante los rostros atractivos del mismo sexo que ante los rostros atractivos del sexo opuesto (Ishai, 2007). Estos hallazgos se relacionan con las funciones del reforzamiento social, pues las expresiones faciales son cruciales para transmitir la aprobación o desaprobación social. Es probable que la mayor parte de las asociaciones desarrolladas en esta región ocurran en forma subconsciente o inconsciente (automática), ya que esta área desempeña una función importante al reexperimentar emociones. A la mayoría de los pacientes con lesiones en esta área les resulta difícil reexperimentar emociones, a excepción del miedo, y se les dificulta atribuir un tono emocional a las imágenes (Bechara *et al.*, 2000).

La COF desempeña un papel predominante en la mediación de la excitación (Joseph, 1996) y también se plantea que regula la experiencia de ansiedad (Gray, 1987). El control inhibitorio sobre la emoción y el comportamiento social surge de la CPFM y el orbital. La inhibición ayuda a prevenir la distracción y es la base del componente del enfoque de la atención sensorial selectiva (Fuster, 2002).

Los actos de vergüenza social imaginaria producen una activación significativa de la COF izquierda (AB 10 y 47) (Berthoz *et al.*, 2002), y se ha informado que la misma región se activa al ver rostros molestos (Blair *et al.*, 1999; Kesler y West *et al.*, 2001). Se vio que la actividad aumentó bilateralmente cuando a una muestra de madres se les pidió que vieran imágenes de sus propios bebés de 3 a 5 meses de edad, en comparación las de otros bebés de la misma edad (Nitschke *et al.*, 2004). En otros estudios, los sujetos varones y mujeres que vieron extractos de películas eróticas manifestaron una mayor actividad bilateral en la CPFM y la COF, lo mismo que en el estriado ventral (núcleo acúmbeo) y la amígdala (Redoute *et al.*, 2000; Karama *et al.*, 2002).

Las lesiones en la región orbital generan un síndrome caracterizado por la desinhibición, la cual varía desde la falta de tacto social hasta la comisión de actos antisociales. Los pacientes con lesiones en la COF son emocionalmente inestables, irritables e impulsivos. Al parecer no reconocen lo inapropiado de sus actos. Esto puede deberse en parte a que sufren un deterioro en su capacidad para interpretar y responder a voces emocionales o a expresiones faciales (Hornak *et al.*, 2003; Shaw *et al.*, 2005). El paciente con una lesión en la COF puede ser hiperactivo, incluso hipomaniaco, sobre todo si la lesión afecta la COF posterior. Si bien la agresividad sexual manifiesta es rara, sí son frecuentes la preocupación sexual y los comentarios sexuales inapropiados. Posiblemente pierda el interés por la apariencia y la higiene personal, coma en exceso y muestre una falta de preocupación por los demás (Fuster, 2008). Los síntomas pueden aparecer en forma esporádica, acompañados a menudo por irritabilidad, distracción y comportamiento infantil (puerilismo) (Clark y Manes, 2004). La desinhibición de los controles sociales normales suele verse cuando los pacientes manifiestan un comportamiento social inapropiado; llegan a entregarse a comportamientos arriesgados y peligrosos, lo que indica que son incapaces de sopesar riesgos y recompensas; se distraen con facilidad y a menudo son incapaces de terminar las tareas porque son atraídos estímulos comúnmente insignificantes. A los pacientes con lesiones en la COF se les ha comparado con consumidores de fármacos. Eligen la recompensa instantánea por encima de la espera, y llegan a tener grandes dificultades para tomar decisiones, en parte porque son incapaces de anticipar las posibles consecuencias negativas de sus acciones inmediatas. También suelen asumir riesgos ya sea que el resultado produzca o no una recompensa positiva. Las lesiones a edad temprana tienen efectos mayores.

La apatía se aprecia después de una lesión en la COF, aunque se asocia comúnmente con una lesión amplia en el aspecto lateral. El estado de ánimo deprimido puede derivarse de lesiones que afectan las superficies anterior y lateral, sobre todo las lesiones del lado izquierdo. Los pacientes apáticos o deprimidos evitarán el contacto social.

La corteza prefrontal medial, la red cerebral por defecto y el cerebro social

La CPFM incluye AB 10 en el aspecto medial, el cingulado anterior (AB 24 y 32) y AB 8 y 9 de la corteza prefrontal en el aspecto medial (Buckner *et al.*, 2008). Algunos autores incluyen AB 25, que también se identifica como el giro cingulado subgenual infralímbico. Las principales conexiones de la CPFM son con el giro cingulado posterior, el área retroesplenial, el giro temporal posterior y la formación hipocampal. Se vincula estrechamente con la ínsula anterior, el polo temporal, el lóbulo temporal medial y el hipocampo, el lóbulo parietal inferior y la amígdala. Estas conexiones la relacionan con la memoria de largo plazo, lo mismo que con las emociones procesadas por medio del sistema límbico.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La red cerebral por defecto incluye la CPFM y es un grupo de estructuras interconectadas que se activan cuando el cerebro descansa. El precúneo, la corteza retroesplenial y el cingulado posterior forman un núcleo posterior y en ocasiones se les denomina "corteza posteromedial" (Cavanna y Trimble, 2006).

La red cerebral por defecto se activa tónicamente durante el estado de reposo basal de divagación mental (Mason *et al.*, 2007). Cuando se les cuestiona, los sujetos informan que mientras descansan recuerdan el pasado, prevén sucesos futuros y consideran los pensamientos y perspectivas de otras personas (Buckner y Carroll, 2007). El subsistema del lóbulo temporal medial se activa durante la recuperación de recuerdos episódicos que posiblemente proporcionen "los componentes de la exploración mental" (Wagner *et al.*, 2005; Buckner *et al.*, 2008).

Se considera que la CPFM participa en el proceso de razonamiento que uno hace sobre el contenido de los pensamientos de otra persona (mentalización) relacionados con uno (Gallagher y Frith, 2003). Otros componentes de la red de mentalización son los polos temporales, el surco temporal superior posterior y el estriado ventral. Quizá la CPFM participa en el análisis y la apreciación del yo mental, lo mismo que la condición mental de los demás (Uddin *et al.*, 2007), pues se activa en respuesta a información sobre otra persona, que es relevante social o emocionalmente. Se activa en individuos que oyen adjetivos socialmente relevantes como "curioso" o "amistoso", pero no con adjetivos abstractos como "celestial" o con palabras que se refieren a partes corporales ("hígado") o a partes de objetos ("pedal") (Mitchell *et al.*, 2006).

A la CPFM, junto con el giro cingulado anterior, la amígdala, la ínsula, el surco temporal superior y la unión temporoparietal se les ha definido como el "cerebro social" (figura 6-9; Frith, 2007; Blakemore, 2008) (ver también el cerebro social en el capítulo 5). El cerebro social nos permite interactuar con los demás. La CPFM y el giro cingulado subgenual adyacente se activan cuando los sujetos piensan en los estados mentales propios y de los otros durante situaciones sociales (mentalización) (McCabe *et al.*, 2001), lo que a su vez activa la COF (Hynes *et al.*, 2006). En un contexto social, la amígdala pre-juzga rostros, expresiones faciales, etc., sobre la base de la experiencia previa con rostros similares. El polo temporal reúne y almacena información sobre personas y situaciones sociales que se han encontrado en el pasado. Esta remembranza se aplica a la situación social actual y genera el recuerdo de sentimientos (p. ej., confianza, vergüenza, etc.) relacionados con situaciones similares del pasado (Damasio *et al.*, 2004). Las neuronas especulares, que se localizan en muchas áreas del cerebro, nos permiten experimentar los sentimientos de los otros cuando se mueven, sienten dolor, placer, etc. (Wicker *et al.*, 2003; Rizzolatti y Craighero, 2004; Jackson *et al.*, 2005). Solemos incluso imitar sus acciones, por ejemplo, bostezamos cuando bostezan (Chartrand y Bargh, 1999). Buena parte de esto se junta en el surco temporal superior posterior y la unión temporoparietal, es aquí donde se evalúan el cuerpo, los movimientos de las extremidades y de los ojos del otro, determinamos la trayectoria del movimiento o la dirección de la mirada y adoptamos la perspectiva de la otra persona (p. ej., ¿qué están viendo?, ¿a qué le temen?) (Pelphrey *et al.*, 2004; Frith, 2007). Todo esto se utiliza para juzgar el riesgo y la recompensa de realizar conductas alternas que podríamos elegir como exitosas en una situación social.

La CPFM puede subdividirse en la parte ventral y dorsal. Algunos autores incluyen secciones del giro cingulado anterior en ambas partes (Phillips *et al.*, 2003), y éstas no sólo responden a estímulos ambientales, sino que también operan en forma descendente para determinar la relevancia personal.

Corteza prefrontal dorsomedial

El componente dorsomedial de la corteza prefrontal (CPFdM) se encuentra dentro de un arco que se extiende descendentemente desde el CMS hasta el componente orbital de la corteza prefrontal (figura 6.3). Contiene partes de AB 9, 10 y 32 y se halla en forma dorsal y anterior a buena parte del giro cingulado, aunque muchos autores incluyen el giro cingulado anterior como parte de la CPFdM (figuras 2-3, 6-3 y 12-1). A toda esta región la irriga sobre todo la arteria cerebral anterior, por lo que los aneurismas en esta arteria son una causa común de daño en el lóbulo frontal medial, de modo tal que la corteza afectada puede incluir también el área motora suplementaria.

La CPFdM tiene conexiones particularmente fuertes a través de una red que comprende los giros cingulados anterior y posterior (Gusnard *et al.*, 2001); también es el objetivo de las señales provenientes desde la ínsula anterior. Esta red cuenta con una actividad basal elevada y se considera que se activa en forma independiente de los estímulos externos (Fransson, 2005), pues, de hecho, aquí está ausente la entrada sensorial (Price, 2007). Se piensa que la función de la CPFdM consiste en participar en la introspección y se ha demostrado que se activa al reflexionar sobre las intenciones que hay detrás de las acciones y sus consecuencias, y cuando se perdonan las transgresiones de los demás (Farrow*et al.*, 2001; Gallagher *et al.*, 2002). La introspección comprende recuerdo, autorreflexión y evaluación (Schimitz y Johnson, 2007).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

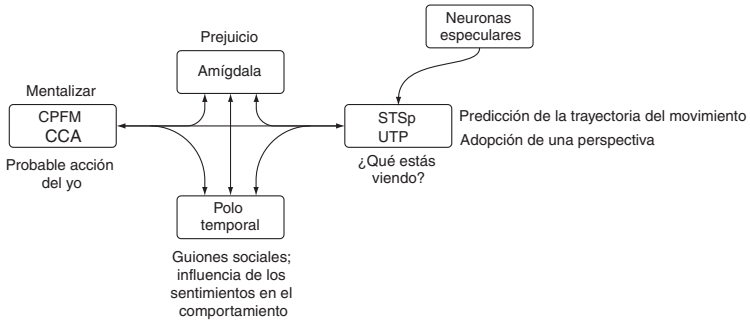


Figura 6-9. El cerebro social. La amígdala almacena las expectativas basadas en la experiencia pasada (juicio previo). Las neuronas especulares de varias áreas del cerebro reaccionan a las acciones de los demás que reflejan sus movimientos y sensaciones. El surco temporal superior posterior (STSp) y la unión temporoparietal (UTP) vigilan a los demás y determinan la importancia social de su mirada y movimientos. La corteza prefrontal medial (CPFM) y la corteza cingulada subgenual (CCAsg) explican la mentalización, es decir, los pensamientos y emociones propios y de los demás y la influencia que éstos pueden tener en el yo y en los otros. El polo temporal ayuda a aplicar el conocimiento general de las situaciones sociales a la situación social actual.

La CPFdM es importante en la motivación y el inicio de la actividad (figura 6-10). Es sensible a la mirada y, en un estudio, se activó cuando los sujetos evaluaban el aspecto emocional de ésta (Wicker *et al.*, 2003), mientras que al parecer un área más ventral lo hizo en el procesamiento de las emociones. La CPFdM suele activarse mediante las tareas de la teoría de la mente (Happé *et al.*, 1996; Brunet *et al.*, 2000).

La CPFdM regula nuestras propias respuestas emocionales en dos sentidos. En primer lugar, permite que uno se concentre en el comportamiento de otro y evalúe las intenciones, los sentimientos de los demás y la situación social, así como que determine el significado de las intenciones o sentimientos de los otros. Se ha demostrado que este simple hecho interrumpe los juicios negativos en los que sobre ellos media la amígdala. En segundo lugar, la CPFdM permite que uno se concentre en su propia participación en una situación emocionalmente cargada y que imagine la posición propia desde el punto de vista de una tercera persona desapegada emocionalmente. Se especula que esta actividad también module la actividad generada por la amígdala (Olsson y Ochsner, 2008).

La CPFdM también responde a los estímulos interoceptivos y exteroceptivos, sobre todo los que se relacionan con las situaciones sociales. La CPFdM se activa durante la percepción de dolor propia y de los demás, y responde a información que representa un escenario más complejo en tres lugares (triático): "tú, yo y esto" (Saxe, 2006), lo que significa que vigila las acciones, sensaciones y personalidades de los demás, lo mismo que nuestras propias respuestas sociales a un determinado contexto o situación (Winston *et al.*, 2002; Cunningham *et al.*, 2004; Iacoboni y Depretto, 2006; Todorov *et al.*, 2006). Al parecer desempeña una función única en la percepción de lo que los demás perciben de uno (Ochsner *et al.*, 2005). Brunet *et al.* (2003) descubrieron en una investigación que la CPFdM de los sujetos de control se activó bilateralmente al ver imágenes de personas, en tanto que los pacientes con esquizofrenia que vieron las mismas imágenes no mostraron ninguna activación en ningún lado de la CPFdM.

La cognición social/emocional se ha organizado en un patrón tridimensional en la corteza prefrontal (figura 6-3) (Olsson y Ochsner, 2008), a lo largo de su eje medial-lateral, las áreas corticales intermedias se interconectan con centros viscerales que incluyen a la amígdala y al cuerpo estriado. Y en tanto que las áreas intermedias tienen que ver con estados internos, las laterales, interconectadas con los centros visoespaciales, se relacionan con representaciones generadas externamente.

El eje anterior-posterior que comprende las cortezas prefrontal y cingulada intermedias sigue el grado de complejidad del estado mental; de tal modo que las representaciones menos complejas se procesan en la corteza cingulada anterior; conforme el procesamiento avanza por el eje, las representaciones se vuelven más complejas, proporcionando consciencia y juicios sobre el significado de los estados mentales afectivos. La tercera dimensión de la corteza prefrontal se extiende desde la superficie inferior, donde se dan procesos generados por estímulos hacia las regiones superiores en donde ocurre la especulación reflexiva del estado mental.

En un estudio, se activó la CPFdM, junto con el tálamo, cuando a un grupo de 12 mujeres se les pidió que recordaran sucesos emocionales recientes, lo que también ocurrió con áreas cerebrales adicionales al ver una serie de transparencias que provocaban emociones. La activación era independiente de la naturaleza de la emoción: alegría, tristeza, disgusto. Una experiencia similar reveló la activación en la CPFdM y la corteza cingulada, pero sólo del lado derecho (Teasdale *et al.*, 1999). Los autores señalaron que la CPFdM y el tálamo son importantes en la apreciación de la emoción en ausencia de una entrada sensorial concurrente (Lane *et al.*, 1997; Reiman *et al.*, 1997).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

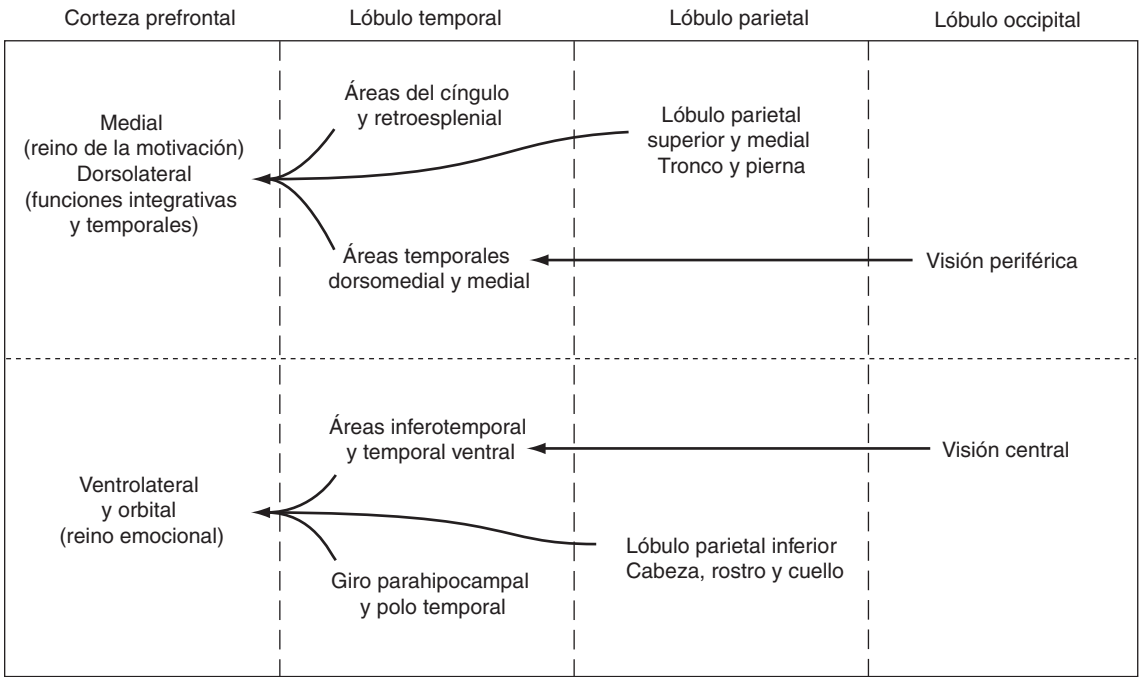


Figura 6-10. Las áreas prefrontales dorsolateral y medial reciben la entrada de los lóbulos temporal dorsal y parietal superior y partes del lóbulo occipital que median en la visión periférica. Este sistema dorsal al parecer funciona en el campo motivacional y la planeación, asociado estrechamente con el tronco y las extremidades inferiores, y con la ubicación de un objeto en el espacio (el "dónde"). Las áreas prefrontales ventrolateral y orbital reciben la entrada de los lóbulos temporal inferior y parietal inferior y partes de la corteza occipital que median en la visión central. Este sistema ventral al parecer funciona en el campo emocional, asociado estrechamente con la cabeza, el rostro y el cuello, y con la identificación de un objeto (el "qué") (por Pandya, D. N., y Yeterian, E. H. 1990. *Prefrontal cortex in relation to other cortical areas in rhesus monkey: Architecture and connections.* En H. N. M. Uylings, C. G., Van Eden, J. P. C., DeBruin, M. A., Corner y M. G. P., Feenstra (eds.) *The Prefrontal Cortex: Its Structure, Function and Pathology.* Ámsterdam: Elsevier, pp. 63-94).

El paciente que sufre una lesión en la CPFdM (que puede incluir partes del CMS) se muestra apático, manifiesta falta de movimiento espontáneo e inmediatamente después de la aparición de la lesión a menudo presenta mutismo acinético. Si la lesión se extiende de manera posterior y afecta la corteza motora primaria, se aprecia una paresia de la extremidad inferior. El paciente a menudo no puede responder a las órdenes, con frecuencia presenta incontinencia, pero este problema parece serle indiferente.

Corteza prefrontal ventromedial

La corteza prefrontal ventromedial (CPFvM) se localiza por debajo de la CPFdM y ocupa partes de AB 10, 12 y 32 (figura 6-3). Llega a extenderse posteriormente e incluir regiones del giro cingulado anterior subgenual infralímbico (AB 25). Una diferencia clave en relación con la CPFdM es que la CPFvM recibe la entrada de todas las modalidades sensoriales. Funciona en el aprendizaje por asociación de estímulo y reforzamiento básico, que comprende claves sociales y emocionales, y tiene conexiones con el giro cingulado anterior ventral, la ínsula, la amígdala y el núcleo acúmbeo. La función de estas estructuras consiste en identificar la valencia y el tono emocional de los estímulos tanto interoceptivos como exteroceptivos. La función de la CPFvM con respecto a estas otras estructuras es determinar el grado de relevancia que tienen para uno de los estímulos, por lo que es posible que recurra a la experiencia para predeterminar la importancia personal de los estímulos actuales o los que se anticipan (Schmitz y Johnson, 2007). La CPFvM Responde cuando un individuo experimenta empatía, un componente de la cognición social (Saxe, 2006); en un informe se demostró que junto con la unión temporoparietal bilateral, se activó cuando a los sujetos se les pidió que adoptaran la perspectiva de otro en una situación que conllevaba contenido emocional o cognitivo; la activación fue más intensa en la COF y la CPFvM ante escenarios con contenido emocional (Hynes *et al.*, 2006). Se llegó a la conclusión de que la CPFvM se activa cuando se adopta una perspectiva en situaciones que suponen aspectos empáticos y simpáticos de la emoción, sobre todo en situaciones que exigen un razonamiento más consciente y esforzado

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

(Hynes *et al.*, 2006), así pues, puede que sea la base del proceso en el que utilizamos nuestros pensamientos, sentimientos y deseos como aproximación a los de otras personas para inferir el estado mental del otro: "tú y yo" (Jackson *et al.*, 2006; Jenkins *et al.*, 2008).

Por último, se ha propuesto que la CPFvM está donde reside la capacidad para desarrollar las teorías de la mente. El comportamiento social humano se caracteriza por la capacidad única de hacer inferencias respecto de los estados mentales, las necesidades, los sentimientos y las intenciones de los demás (la llamada teoría de la mente) (Happaney *et al.*, 2004). Datos más recientes indican que en la teoría de la mente cognitiva y afectiva posiblemente medien diferentes regiones. Si bien es posible que para desarrollar una teoría de este tipo la CPFvM tenga que mediar, tal vez sea necesaria una región más amplia de la corteza prefrontal, que incluye la corteza dorsolateral (Shamay-Tsoory y Aharon-Peretz, 2007).

Sobre la base de la naturaleza de las conexiones de la CPFvM con la entrada y salida sensoriales a las regiones de control viscerales autónomas, lo mismo que a otras regiones límbicas y corticales frontales, Antonio Damasio (1994) propuso una hipótesis que se conoce como "hipótesis del marcador somático" y la cual arroja datos sobre el proceso de toma de decisiones en los humanos. La hipótesis del marcador somático indica que estructuras en la CPFvM albergan representaciones de las asociaciones entre ciertas situaciones complejas y las sensaciones o emociones viscerales vinculadas previamente con esas situaciones. Los recuerdos reales no se albergan ahí, de modo que un daño en esta región no afectará a los recuerdos mismos, pero sí afectará al vínculo que existe entre ellos. Cuando un individuo experimenta una situación similar a una experimentada en el pasado, se activa la región ventromedial y se recuerda la experiencia visceral/emocional ligada a esa situación previa. El recuerdo puede ser una experiencia visceral real de emociones y sentimientos o sólo una representación cognitiva. Este proceso de evocación funciona como limitación sobre el proceso de razonamiento que enfrenta múltiples opciones y elecciones de respuesta. Ciertas elecciones se eliminan o respaldan, lo que hace disminuir así la cantidad de elecciones disponibles. En ausencia de este proceso hipotético, se ecualizan cada vez más las opciones y los resultados, y el proceso de elección dependerá por completo de procesos lógicos. Esta estrategia podría ser muy lenta y no tomar en cuenta la experiencia previa.

Los pacientes con un daño en la CPFvM presentan un deterioro grave en la toma de decisiones sociales y personales (Damasio, 1994); éstos han preservado en gran parte las capacidades intelectuales, pero es probable que tengan dificultades para planear su jornada de trabajo, lo mismo que para elegir amigos, compañeros o actividades adecuados. Sus elecciones no son personalmente ventajosas, más bien inadecuadas y por lo común los conducen a pérdidas financieras, en la posición social, de la familia y los amigos.

Los individuos con lesiones que afectan la CPFvM obtienen puntuaciones anormalmente bajas en las escalas de autocalificación de empatía emocional, pero no en las escalas de empatía cognitiva. La degeneración de la CPFvM en la variante frontal de la demencia temporal frontal se correlaciona con una disminución rápida en el interés empático (Lough *et al.*, 2006).

Redes prefrontales

Hay dos redes asociadas con la corteza prefrontal. La acción de ambas consiste en regular el comportamiento emocional e interactuar entre sí. La "red prefrontal orbital" (sistema ventral) se centra en la COF; por su parte, la red orbital recibe la entrada de la corteza de asociación sensorial de los lóbulos parietal y temporal, al igual que de las cortezas olfatoria y gustativa que conforman la corteza orbital posterior. La red incluye también a la ínsula, la amígdala y el cuerpo estriado ventral (núcleo acúmbeo). Si se considera en su conjunto, puede interpretarse históricamente que esta red constituye el fundamento de la evaluación de los alimentos (sabor, apariencia, textura). Se reconoce que la red prefrontal orbital evalúa los estímulos sensoriales, identifica los componentes emocionalmente destacados y, en respuesta, genera un estado afectivo apropiado. También indica a otras áreas (hipotálamo y tallo cerebral) que activen respuestas apropiadas. El sistema orbital forma un circuito córtico-estriado-talámico-cortical, con conexiones con el putamen ventromedial y el núcleo caudado lateral (Price, 2007; Saleem *et al.*, 2008). Este sistema integra los aspectos sensoriales y emocionales y asigna características como recompensa, aversión y valor relativo a la entrada sensorial (Drevets *et al.*, 200). De particular interés es la estrecha conexión que guarda con las cortezas prefrontal dorsolateral y ventromedial. Se ha propuesto que la red prefrontal orbital permite regular en forma voluntaria, descendente y esforzada el comportamiento emocional (Ochsner y Gross, 2007; Phillips *et al.*, 2008).

Se considera que la función de la CPFDL bilateralmente, junto con el giro cingulado anterior derecho

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y la corteza parietal derecha, es apoyar la supresión voluntaria de la atención al estímulo emocionalmente destacado o la inhibición de la respuesta emocional. Se especula que las acciones se realizan por medio de rutas que comprenden a la COF.

La "red prefrontal medial" (sistema dorsal) se centra en la corteza prefrontal medial, recibe la entrada de la región del giro temporal superior que se encuentra en la parte anterior al giro de Heschl lo mismo que del surco temporal superior posterior. La red medial comprende el hipocampo, la CPFDL y el giro cingulado anterior dorsal, y tiene estrechos lazos con la amígdala y la ínsula (Price, 2007; Saleem *et al.*, 2008). A diferencia de la red orbital, la red medial recibe poca entrada sensorial, envía fibras al hipotálamo y el mesencéfalo, incluida la sustancia gris periacueductal. La red prefrontal medial integra la información visceromotora y ofrece un control automático de la emoción, que consiste en alejar la atención del estímulo emocional o reasignar los aspectos emocionalmente más notables (Phillips *et al.*, 2003, 2008).

La corteza prefrontal medial es fundamental para la "red prefrontal medial", recibe la entrada de la región del giro temporal superior, lo mismo que del surco temporal superior, además incluye a la CPFDL y al giro cingulado; está estrechamente conectada con la amígdala, el hipotálamo y la ínsula (Price, 2007; Saleem *et al.*, 2008). A diferencia de la red orbital, recibe poca entrada sensorial y se activa durante el procesamiento autorreferencial (es decir, la valoración de estímulos relacionados con la propia persona). La CPFDL y el giro cingulado posterior se activan en forma conjunta, esto puede representar la recuperación de la memoria autobiográfica. La activación conjunta de los tres ofrece una vigilancia de los conflictos entre el yo real y una norma interna. La interacción con la CPFDL indica el control cognitivo que permite dirigir la atención hacia otra parte o reasignar aspectos emocionalmente destacados (Phillips *et al.*, 2003, 2008). Las conexiones de la CPFM con la amígdala y el hipotálamo permiten la expresión automática de las emociones (p. ej., el rubor).

Consideraciones conductuales

El flujo sanguíneo hacia el cerebro disminuye en el caso de la depresión mayor en los pacientes ancianos aproximadamente en la misma medida que en la enfermedad de Alzheimer (Baxter *et al.*, 1985). Las reducciones son evidentes sobre todo en las cortezas parietal, temporal superior y frontal (Sackeim *et al.*, 1990). Las exploraciones mediante tomografías por emisión de positrones en pacientes con depresión mayor revelan una disminución en el metabolismo en la CPFDL, donde en los pacientes con depresión primaria también disminuye el flujo sanguíneo (Baxter *et al.*, 1989; Bench *et al.*, 1992; Dolan *et al.*, 1992). Se ha informado de incrementos en el hipometabolismo y la hipoperfusión a niveles normales después de una terapia farmacológica exitosa, pero no después de una infructuosa (Maybrg, 1997). La corteza prefrontal dorsolateral por lo común es fácil de evaluar mediante una tomografía computarizada (TC) y es la región del lóbulo prefrontal que se muestrea por medio de una electroencefalografía (EEG) de rutina. Los pacientes deprimidos manifiestan hipometabolismo en la corteza prefontal anterolateral derecha (Baxter *et al.*, 1989).

En un estudio, los pacientes con esquizofrenia mostraron una activación prefrontal anormal, sobre todo en respuesta a tareas que exigen una función ejecutiva, como la memoria de trabajo (Manoach *et al.*, 2000). Pfefferbaum *et al.* (2001) descubrieron que los sujetos alcohólicos mostraron una menor activación de AB 9, 10 y 45 cuando se les comparó con sujetos normales en una tarea visual espacial que exigía el uso de la memoria de trabajo. Al mismo tiempo, dichos sujetos mostraron una mayor activación en AB 47, lo que indica que estaban utilizando la corriente del "qué" más inferior y la memoria declarativa en comparación con la corriente del "cuándo" más dorsal que utilizan los sujetos control. Quienes estaban en un riesgo elevado de alcoholismo manifestaron menor activación bilateral de AB 40 y 44 y del giro frontal inferior cuando se les comparó con los sujetos de bajo riesgo (Rangaswamy *et al.*, 2004).

El procesamiento de la información en los lóbulos prefrontales dorsolaterales de los pacientes esquizofrénicos es deficiente. Esto se correlaciona con el hallazgo de que en la corteza prefrotal de los cerebros de pacientes con esquizofrenia hay una densidad de neuronas anormalmente elevada; este aumento en la densidad corresponde a una disminución ligera no significativa en el grosor cortical (Selemon *et al.*, 1995). Se ha demostrado que la región dorsolateral izquierda tiene un menor flujo sanguíneo cerebral que corresponde a la pobreza psicomotora que se aprecia en la esquizofrenia (Liddle *et al.*, 1992). Los síntomas negativos de la esquizofrenia se correlacionan con una disminución en la utilización de la glucosa en la corteza frontal y parietal (Tamminga *et al.*, 1992). El trastorno de pensamiento en la esquizofrenia posiblemente represente la descomposición de la memoria de trabajo y se especula que se correlaciona con anormalidades en la CPFDL (Goldman-Rakic, 1996). Se ha especulado además que esa creciente densidad se debe a una reducción en el neuropilo, lo que indica una disminución en la cantidad de sinapsis (es decir, una poda sináptica excesiva; Glantz y Lewis, 1993; Tamminga, 1999).

En la adolescencia normalmente se aprecia una poda sináptica en la corteza frontal, precedida de al-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

gún modo por la muerte de células (Huttenlocher, 1979). Un resultado natural de esta poda quizá sea un procesamiento de palabras más eficaz; sin embargo, se especula que una poda sináptica excesiva genera el habla alucinada que se ve en los pacientes con esquizofrenia (Hoffman y McGlashan, 1997). Es posible que la protección que ofrecen los estrógenos explique la aparición de la esquizofrenia a edad tardía en las mujeres (Seeman, 1997).

También se tiene registro de una disminución en las neuronas intersticiales que se encuentran en la materia blanca del giro frontal medio de la CPFDL de los esquizofrénicos (Akbarian *et al.*, 1996), esta disminución refleja un patrón de migración anormal durante el segundo trimestre del embarazo.

No cabe la menor duda de que para que nuestro comportamiento en la sociedad sea normal el funcionamiento prefrontal debe permanecer esencialmente intacto. Mediante la integración de la entrada sensorial, el tono emocional y la motivación de las fuentes corticales, subcorticales y límbicas, la corteza prefrontal interviene en forma crucial en el inicio y la orientación del comportamiento.

Otras consideraciones conductuales

Esquizofrenia

Se ha informado una cantidad cada vez mayor de sinapsis axoespinosas (225%), de una disminución en las sinapsis axodendríticas (-40%) en el lóbulo frontal y de una merma en las terminales de los axones GABAérgicos en la corteza prefrontal dorsolateral de los pacientes con esquizofrenia (Woo *et al.*, 1998). Abi-Dargham *et al.* (2002) informaron que el enlace de dopamina D_1 aumentó en la corteza prefrontal y se correlacionó con un desempeño deficiente de la memoria de trabajo.

Cuando hay una patología de la región prefrontal en la esquizofrenia se pronostica una mayor liberación de dopamina en el cuerpo estriado (Bertolino *et al.*, 2000; Meyer-Lindenberg *et al.*, 2002); esto puede darse por la activación de las rutas glutamatérgicas corticoestriales (Carlsson y Carlsson, 2006). Se cree que la liberación de dopamina en el cuerpo estriado transmite la asignación de una valencia positiva o negativa a indicios o claves que por lo demás son neutrales (Schultz, 2006; Kéri, 2008).

Se ha planteado la teoría de que los síntomas positivos de la esquizofrenia se deben a un exceso de actividad del sistema mesolímbico o a una cantidad excesiva de los receptores de dopamina tipo D_2 (los receptores tipo D_2 comprenden a los subtipos de receptores D_2-, D_3- y D_4-; capítulo 3). Esto es porque todos los fármacos antipsicóticos clínicamente efectivos son antagonistas de los receptores de dopamina tipo D_2 (Nestler, 1997). Los síntomas negativos posiblemente se deban a una pérdida de funcionamiento del sistema mesocortical. Se ha especulado que hay un incremento en la actividad del sistema mesolímbico, que responde a los medicamentos antipsicóticos (receptores tipo D_2); y una disminución en la actividad en el área prefrontal, que no responde a los fármacos antipsicóticos.

El mayor desarrollo del sistema de dopamina en evolución se debe a la creciente abundancia de receptores D_1 en la corteza prefrontal (Lidow *et al.*, 1991). Los investigadores proponen que la transmisión dopaminérgica en la corteza prefrontal modula el sistema de circuitos neuronales de tal forma que aumentan las señales entrantes significativas y se atenúa al mismo tiempo el ruido entrante irrelevante (Winterer *et al.*, 2006). Hay cantidades reducidas de receptores de dopamina tipo D_1, que incluyen los subtipos de receptores D_1- y D_5- en la corteza prefrontal de los pacientes con esquizofrenia. Se considera que la dopamina es importante en la memoria de trabajo en gran medida por la acción de los receptores tipo D_1. La cantidad reducida de receptores tipo D_1 posiblemente sea la base de las deficiencias comunes a los pacientes con esquizofrenia. La reducción en la densidad de los receptores tipo D_1 que se encuentra en las dendritas de las células piramidales posiblemente sea responsable de la reducción en el grosor cortical (Selemon *et al.*, 1995).

Se ha informado un exceso de actividad de la CPFM y el giro cingulado posterior en pacientes con esquizofrenia en estado de reposo, lo que apunta a una introspección excesiva. Se descubrió que los síntomas positivos (alucinaciones, delirios y pensamientos confusos) se correlacionan con una actividad cada vez mayor en la corteza prefrontal medial y el giro cingulado posterior (Garrity *et al.*, 2007; Harrison *et al.*, 2007; Zhou *et al.*, 2007).

La actividad metabólica de la corteza prefrontal ventrolateral en los pacientes esquizofrénicos no fue diferente de los sujetos control cuando se les examinó durante tareas de la memoria de trabajo (Manoach *et al.*, 2000; MacDonald y Carter, 2003); sin embargo, al presentarles tareas ejecutivas o de memoria de trabajo hubo una hipoactivación en la corteza prefrontal dorsolateral acompañada por una hiperactivación en el polo cingulado anterior y frontal izquierdo en relación con los sujetos control (Hazlett *et al.*, 2000; Glahn *et al.*, 2005; Regland *et al.*, 2007). Durante el recuerdo episódico, se informó tanto un aumento como una disminución en la actividad. Los estudios publicados siguen siendo confusos. Algunos autores descubrieron que la hipoactividad en el área prefrontal izquierda era predominante (Hofer *et al.*, 2003; Reichemberg

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

y Harvey, 2007); en cambio, era más probable una disminución en la actividad durante la codificación de recuerdos episódicos, sobre todo del lado derecho (Barch, 2005). Las diferencias en los resultados entre los estudios realizados en distintas condiciones señalan que la actividad frontal es ineficiente (Keshavan *et al.*, 2008).

En un estudio, al ver imágenes de personas, la CPFdM de los sujetos de control se activó bilateralmente, no obstante, los pacientes con esquizofrenia que vieron las mismas imágenes no mostraron ninguna activación en ningún lado de la CPFdM (Brunet *et al.*, 2003).

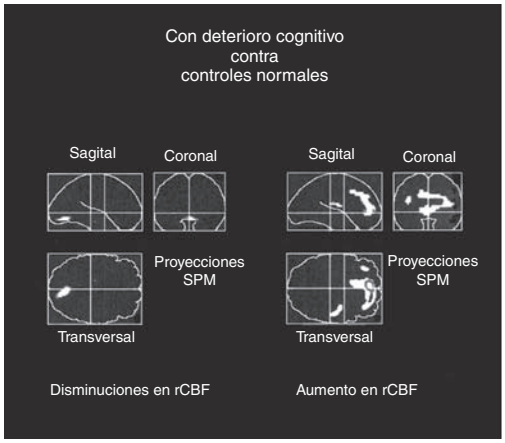


Figura 6-11. Mapas paramétricos estadísticos (MPE) que muestran disminuciones significativas ($p<0.05$ corregidas por Bonferroni) (izquierda) y aumentos (derecha) en el flujo sanguíneo cerebral relativo (FJCr). Las áreas claras representan diferencias matemáticas entre los pacientes con deterioro cognitivo relacionado con la depresión y los sujetos control. Los pixeles en los que hay un cambio significativo se han proyectado en interpretaciones de cortes sagitales, coronales y transversales del volumen cerebral estándar de Talairach y Tournoux. (Reproducida con autorización de Dolan, R.J., Ebench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Friston, K.J. y Frackowiak, R.S.J., 1992. Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 55*:768-773.)

Depresión

Se ha informado de una disminución significativa en la densidad de células gliales y en la cantidad de éstas en la COF de pacientes con antecedentes de depresión mayor o trastorno bipolar: se redujo el tamaño, mas no la cantidad de las células de las neuronas (Torrey *et al.*, 2000; Cotter *et al.*, 2002). Se ha observado disminución en la densidad de células gliales y reducción en el tamaño de las neuronas en la corteza dorsolateral (AB 9), lo mismo que en la corteza orbitofrontal (Rajkowska *et al.*, 1999, 2001).

En estudios de imagenología, se ha demostrado que la disminución en la actividad de la corteza prefrontal de los pacientes con depresión unipolar o bipolar en comparación con sujetos de control es uno de los hallazgos más consistentes. Los giros superior, medio e inferior de la CPFDL se ven particularmente afectados (Ketter *et al.*, 2001; Brooks *et al.*, 2009). El efecto es posible que aparezca bilateralmente (Ketter *et al.*, 2001) o sólo del lado derecho o izquierdo (Cohen *et al.*, 1989). Los pacientes deprimidos manifiestan una hiperfrontalidad, cuyo efecto está más macado en la región orbital medial que en la región dorsolateral (Ho *et al.*, 1997). Una disminución en el flujo sanguíneo al polo frontal medial es al parecer la anormalidad crucial en el deterioro cognitivo relacionado con la depresión (pseudodemencia depresiva; figura 6-11) y posiblemente se asocie con estados emocionales como el retraimiento y la apatía (Dolan *et al.*, 1992; Ho *et al.*, 1997). En la depresión no medicada se reduce la actividad en la CPFdM (Drevets *et al.*, 2002), el tamaño de las neuronas y la densidad de las células gliales (Uranova *et al.*, 2004).

También se ha informado sobre un aumento en el metabolismo en los lóbulos frontales (Drevets *et al.*, 2002; Ketter y Drevets, 2002), así como que la actividad en la corteza prefrontal orbital, la CPFvL y la ínsula es anormalmente mayor en pacientes deprimidos no medicados cuando están en estado de reposo (Drevets, 2001, 2003); pero la actividad en estas regiones disminuyó con una terapia antidepresiva (Drevets *et al.*, 2002). También se han informado de alteraciones en la actividad de otras áreas, incluido el giro cingulado anterior, la amígdala, la ínsula y el cuerpo estriado ventral (Drevets *et al.*, 1997; Kimbrell *et al.*, 2002). En un informe, la actividad aumentó en los sujetos con trastornos de ansiedad durante los estados inducidos de ansiedad y obsesión (Charney, 2002); y, en otro estudio, disminuyó en sujetos que estaban bajo un tratamiento antidepresivo (Drevets y Raichle, 1998).

El metabolismo aumentó en todo el cerebro durante el sueño de movimientos oculares no rápidos (no-MOR) en la depresión mayor (+30%), lo cual sustenta la teoría de la depresión por excitación excesiva. Se han visto incrementos regionales en los lóbulos occipital, temporal, parietal y frontal. En comparación, se informó sobre un aumento en el flujo sanguíneo durante un periodo de tristeza pasajera en individuos saludables (Mayberg, 1997) y en pacientes con fobia simple durante un periodo de provocación (Rauch *et al.*, 1995). Un aumento en la activación de la red prefrontal medial se correlaciona con uno en el autoenfoque y el control cortical (Lemogne *et al.*, 2009). Se informó de gran disminución en la perfusión en el lóbulo frontal inferior de una mujer que desarrolló catatonia durante un episodio depresivo (Galynker *et al.*, 1997).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los pacientes que sufren depresión y la enfermedad de Parkinson o la de Huntington tienen un menor metabolismo tanto en la corteza prefrontal orbital como en el núcleo caudado. La depresión se ha diagnosticado en 60% de los pacientes con lesiones frontales anteriores (Cummings, 1993); esto es congruente con un principio neuropsiquiátrico según el cual hay una relación contingente mas no anatómica obligatoria con los síntomas conductuales especificados. Las lesiones anteriores izquierdas aumentan la vulnerabilidad del paciente a la depresión, pero la incidencia de la depresión posiblemente también requiera factores ambientales o psicosociales. Esto contrasta con la mayor parte de los síndromes neurológicos, en los que es común que haya una relación obligatoria (Cummings, 1993). En los pacientes activamente deprimidos por lo regular hay una disminución en la actividad prefrontal izquierda en las tomografías por emisión de positrones. La disminución es más pronunciada si el paciente informa que está más deprimido el día de la exploración (Ketter *et al.*, 1994).

Trastorno bipolar

Los pacientes deprimidos con trastorno bipolar mostraron una disminución en el metabolismo en la CPFDL, la COF lateral, la ínsula anterior y el cuerpo estriado ventral; ésta es mayor del lado izquierdo que del derecho (Martinot *et al.*, 1990; Ketter *et al.*, 2001; Brooks *et al.*, 2009). También se ha informado que el giro cingulado anterior muestra una disminución en el metabolismo en pacientes con el trastorno bipolar y el trastorno depresivo mayor (Drevets *et al.*, 1997, 2007; Brooks *et al.*, 2009). A una disminución en el metabolismo del giro cingulado anterior subgenual la acompañó una reducción en el volumen de la materia gris y una reducción en las células gliales, pero no una pérdida de neuronas (Orgür *et al.*, 1998), y la densidad de las neuronas parecía mayor debido a la pérdida del neuropilo. La pérdida se observó en forma temprana en la enfermedad y en adultos jóvenes que tenían un elevado riesgo familiar (Hirayasu *et al.*, 1999; Botteron *et al.*, 2002; Boes *et al.*, 2007). Se ha informado que el giro cingulado anterior subgenual posterior (corteza infralímbica) muestra un aumento en la materia gris después de dos años de tratamiento naturista (Coryell *et al.*, 2005; Drevets y Savitz, 2008).

Se ha informado una reducción en la actividad en la COF derecha en sujetos maniacos en comparación con sujetos control (Rubinsztein *et al.*, 2001; Blumberg *et al.*, 2003; Elliot *et al.*, 2003). Los pacientes con una duración más prolongada del episodio de manía mostraron una menor actividad orbitofrontal derecha (Altshuler *et al.*, 2005a). Durante una tarea que normalmente activa la amígdala, se observó una mayor actividad en ésta en los sujetos maniacos en comparación con los sujetos control (Altshuler *et al.*, 2005b).

Se ha propuesto que una red anterior que comprende conexiones recíprocas entre la COF derecha y la amígdala de forma bilateral es disfuncional en el trastorno bipolar. La reducción en la actividad orbitofrontal derecha puede generar impulsividad o un estado anímico inestable por la desregulación del circuito inhibitorio prefrontal de la amígdala (Strakowski, 2002; Blumberg *et al.*, 2003; Altshuler *et al.*, 2005a). Hay evidencias de que los conductos de la COF reducen su volumen (Kieseppa *et al.*, 2003; Adler *et al.*, 2004), sin embargo, no está claro para los investigadores si estos conductos se conectan con la amígdala.

Trastorno obsesivo-compulsivo

Una disminución en el volumen de la COF es el hallazgo morfológico más consistente del que tiene noticias en el caso del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (Choi *et al.*, 2004; Kang *et al.*, 2004; Atmaca *et al.*, 2006, 2007; Menzies *et al.*, 2008). Se ha informado sobre un aumento en la densidad de la materia gris en la COF izquierda (Kim *et al.*, 2001) y se descubrió que el metabolismo aumenta en la COF lo mismo que en la totalidad de los hemisferios cerebrales, los núcleos caudales y los giros cingulados en pacientes con TOC. El aumento puede ser en respuesta a una reducción en la inhibición estriatal y, por tanto, refleja un intento de parte de la COF por inhibir las obsesiones y las compulsiones (Baxter *et al.*, 1990). Se ha demostrado que al aumento del metabolismo en la COF lo acompaña un incremento similar en el giro cingulado anterior bilateral. Después de un tratamiento farmacológico exitoso, se apreció una disminución significativa en el metabolismo de la COF, y la disminución en la región de la COF derecha se correlacionó directamente con dos indicadores de mejoramiento del TOC (Swedo *et al.*, 1992).

Van den Heuvel *et al.* (2005) descubrieron en un estudio que cuando a los sujetos que en estado de reposo tenían una mayor actividad en la corteza premotora, el giro cingulado anterior, la CPFDL, el precúneo, la corteza parietal lateral y el putamen se les presentó una tarea que exigía planear aspectos en los que intervenía el funcionamiento ejecutivo, presentaron una menor actividad en esas áreas. Se considera que esto refleja una menor respuesta en el circuito CPFDL-estriatal en el TOC, de la que la COF es un componente del circuito orbitofronto-estriatal (Menzies *et al.*, 2008). Los modelos del TOC reflejan los resultados de estudios que demuestran cambios en la activación de las áreas prefrontales en respuesta a la actividad en el núcleo caudado del cuerpo estriado (capítulo 7).

Trastorno de estrés postraumático

Se ha descubierto que la corteza prefrontal medial es menos activa en los pacientes con trastorno de estrés

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

postraumático (TEPT) en varios estudios (Semple *et al.*, 2000; Shin *et al.*, 2001; Bremner, 2002), pero no en otros (Mirzaei *et al.*, 2001; Osuch *et al.*, 2001; Pissiota *et al.*, 2003; Lindauer *et al.*, 2008). El TEPT se caracteriza por reacciones anormales a estímulos que provocan miedo, incluso algunos pacientes manifiestan respuestas hiperactivas en las esferas autonómicas y emocionales; otros muestran fenómenos disociativos, como síntomas de embotamiento emocional, amnesia psicogénica, despersonalización y desrealización (Falconer *et al.*, 2008). Los individuos con TEPT que presentan una respuesta de hiperexcitación a narrativas traumáticas, con respuestas autonómicas y emocionales mayores, tienen actividad reducida en la corteza prefrontal medial y el giro cingulado anterior, en comparación con los sujetos control (Lanius *et al.*, 2001). Los pacientes con TEPT que manifiestan una respuesta disociativa muestran una mayor actividad en la corteza prefrontal medial y el giro cingulado anterior. Se piensa que las áreas activadas en el TEPT disociativo reflejan una regulación emocional y una inhibición de las redes emocionales límbicas cada vez mayores (Lanius *et al.*, 2002). Liberzon y Scripada (2008) señalan que la CPFdM permite una reactividad acentuada a los estímulos emocionales sobresalientes y no logra reevaluar la reacción (en su modelo, la CPFvM no logra reducir el temor condicionado). Por otro lado, se informó que una estimulación magnética transcraneana concentrada en la corteza prefrontal dorsolateral derecha ejerció un efecto terapéutico en 10 pacientes con TEPT (Cohen *et al.*, 2004).

Trastorno de personalidad limítrofe

Los tres principales síntomas del trastorno de personalidad limítrofe (TPL) son la impulsividad, la inestabilidad emocional y la perturbación en las relaciones interpersonales. Las áreas cerebrales que muestran una reducción en el metabolismo y reducciones de volumen en los pacientes con TPL incluyen la corteza prefrontal orbital, el giro cingulado, el hipocampo y la amígdala (Soloff *et al.*, 2000; Rusch *et al.*, 2003; Schmahl *et al.*, 2003). Se descubrió que las reducciones en el volumen de la COF izquierda (24%) y de la amígdala (23 a 25%) se correlacionan y conducen a la hipótesis fronto-límbica (Tebartz *et al.*, 2003), lo que provocó la idea de que la reducción en los volúmenes se correlacionaba con la impulsividad y el comportamiento agresivo (Soloff *et al.*, 2003; Tebartz *et al.*, 2003). Se especula que una disminución en el metabolismo que se apreció en la CPFDL de pacientes con TPL corresponde a sentimientos crónicos de despersonalización e irrealidad (De la Fuente *et al.*, 1997).

Se ha observado una menor capacidad de síntesis de la serotonina en el giro temporal superior posterior, el giro cingulado anterior y la corteza frontal medial (Leyton *et al.*, 2001). Se cree que la reducción en la actividad en la COF se asocia con la impulsividad y la agresividad en el TPL (Soloff *et al.*, 2003), y que la reducción en los niveles de serotonina de la COF posiblemente también sea un factor que contribuye (Siever *et al.*, 1999). Se tiene registro de que una reducción en el volumen y en la actividad metabólica de la amígdala puede ser responsable del deterioro en el procesamiento emocional y la inestabilidad emocional de quienes sufren el TPL (Lyoo, 2005).

En los sujetos con este padecimiento, se observó un aumento en el metabolismo en la CPFvL y la corteza prefrontal medial izquierda, lo mismo que bilateralmente en la amígdala al ver imágenes aversivas y rostros tristes, neutros y temerosos, pero no rostros felices (Donegan *et al.*, 2003; Herpertz *et al.*, 2001). Una tarea que exigía una inhibición de respuesta produjo un aumento en la actividad del área prefrontal en sujetos control; al enfrentar la misma tarea, los pacientes con TPL manifestaron una actividad más generalizada que se extendió a los giros frontal inferior, medio y superior y a la corteza cingulada anterior (Vollm *et al.*, 2004).

Siever *et al.* (1999) señalaron que la modulación serotonérgica disminuyó en los pacientes con TPL como resultado de una menor respuesta metabólica a la aplicación de un agente liberador de serotonina (fenfluramina D, L) en comparación con los sujetos control. Esto se localizó en la COF medial (AB 9, 10 y 11). Se indicó que la disminución en la actividad se asocia con la impulsividad y la agresividad (Soloff *et al.*, 2003).

Trastornos de espectro autista

En el autismo no hay consistentes anormalidades estructurales en el lóbulo frontal; sin embargo, los estudios conductuales han indicado que hay un vínculo entre la hiperplasia del lóbulo frontal y el autismo. Se descubrió que el tamaño del lóbulo frontal se correlacionó inversamente con el tamaño del vermis cerebelar en un grupo de 42 niños autistas (3 a 9 años) (Harper y Courchesne, 2000); asimismo, se sabe que hay una anormalidad en la estructura de la minicolumna del lóbulo frontal (Casanova *et al.*, 2002).

Existe una teoría sobre el autismo según la cual algunos síntomas de este trastorno se deben a un deterioro en la teoría de la mente (Penn, 2006). Las estructuras de esta teoría comprenden la CPFM y algunas de sus tareas generan una activación anormal del lóbulo frontal en los sujetos con trastorno de espectro autista (TEA) (Castelli *et al.*, 2002). Se ha informado que la atención conjunta, la capacidad para seguir los

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

gestos de los demás, el interés compartido por los objetos y el cambio apropiado de la mirada durante la interacción con otros son aspectos disfuncionales en los niños con autismo (Whalen y Schreibman, 2003). Estas tareas dependen de un funcionamiento normal de la COF, la corteza prefrontal medial y las áreas de la CPFDL (Henderson *et al.*, 2002). La memoria de trabajo, también asociada con la CPFDL, está deteriorada en el TEA (Luna *et al.*, 2002).

Se señala que el autismo y el síndrome de Asperger suponen una desregulación del sistema de circuitos límbico-orbitofrontales (Bachevalier y Loveland, 2006), que varias regiones en la red cerebral por defecto se ven afectadas en el TEA, y que el volumen de la CPFdM se reduce (Abell *et al.*, 1999; McAlonan *et al.*, 2005). En comparación con los sujetos control, se ha informado que la actividad en la red por defecto disminuye en forma significativa en los individuos con TEA. Un deterioro social más grave se correlacionó con mayor actividad atípica de la CPFvM y el giro cingulado posterior (Kennedy *et al.*, 2006).

Es probable que la dificultad que tienen los niños autistas para relacionarse con las demás personas refleje una disfunción en su sistema de neuronas especulares. Los estudios neurofisiológicos y de imagenología cerebral han proporcionado algunas evidencias en favor de esta hipótesis (Dapretto *et al.*, 2006; Oberman y Ramachandran, 2007). Parece que los niños autistas tienen un área fusiforme para la cara y un sistema de neuronas especulares funcionales (Calvo-Merino *et al.*, 2005); no obstante, son sensibles sólo a los individuos con los que están familiarizados (p. ej., padres, guardianes, hermanos): muestran mejoría en el contacto visual, en físico y en las habilidades para la interacción social al interactuar con un individuo familiar en contraposición con alguien que no les resulta familiar (Knoott *et al.*, 1995; Oberman *et al.*, 2008).

Demencia frontotemporal

La patología en la demencia frontotemporal (DFT) está más localizada en las regiones temporales frontal y anterior que en la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, en ella se ven más perturbaciones conductuales (p. ej., desinhibición, hipersexualidad, irritabilidad, depresión, apatía).

Convulsiones

Resulta particularmente difícil diagnosticar los ataques epilépticos del lóbulo frontal, pero son comunes y suelen ser secundarios a los traumatismos encefálicos; pueden ser breves, ocasionales o engañosos y malinterpretarse como pseudoataques. Las amplias conexiones de la corteza prefrontal orbital con las estructuras límbicas (principalmente la amígdala y el hipocampo) vía fascículo uncinado ayudan a entender la dificultad que representa distinguir entre los diferentes sucesos ictales que ocurren en esas áreas. Se han descrito risa, llanto, gemidos y automatismos verbales en el caso de lesiones del giro frontal superior y el giro cingulado. Además, se han informado gestos complejos como frotarse el cuerpo, reacomodarse la ropa, el automatismo sexual, los cambios de estado anímico, deambular y la agitación en el caso de las lesiones en el lóbulo frontal. Finalmente, los estados de ataque frontal no convulsivos pueden producir perturbaciones conductuales prolongadas (Riggio y Harner, 1992).

Resulta difícil evaluar las lesiones en la corteza prefrontal orbital mediante procedimientos como la EEG, debido a su proximidad con los ojos. Los movimientos oculares generan alteraciones en los datos importantes que disfrazan las anormalidades en las EEG.

Condiciones misceláneas

Se ha informado de una disminución en la actividad metabólica en la COF y, sobre todo, en el hemisferio izquierdo, durante la abstinencia prolongada de la cocaína (Volkow *et al.*, 1992). También se reporta una disminución en el flujo sanguíneo cerebral en la COF y la CPFDL en pacientes con depresión, y una en el flujo sanguíneo en la corteza prefrontal orbital en los pacientes fóbicos cuando se les presentan estímulos fobogénicos visuales (figura 4-6).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Fuster. J.M. (2008). *The Prefrontal* Cortex. 4th Ed. New York: Academic Press.

Jasper, H.H., Riggio, S., y Goldman-Rakic, P.S. (1995). *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology* (vol. 66). New York: Raven Press.

Lunders, H.O. (1996). *Supplementary Sensorimotor Area. Advances in Neurology* (vol. 70). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Perecman, E. (1987). *The Frontal Lobes Revisited*. New York: IRBN Press.

Roberts, A.C., Robbins, T.W., y Weiskrantz, L. (2000). *The Prefrontal Cortex. Executive and Cognitive Functions*. New York: Oxford University Press.

Stuss, D.T., y Benson, D.F. (1986). *The Frontal Lobes*. New York Raven Press.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Uylings, H.B.M., Van Eden, C.G., DeBruin, J.P.C., Corner, M.A., y Feenstra, M.G.P. (1990). *The Prefrontal Cortex. Its Structure, Function and Pathology. Progress in Brain Research* (vol. 85). Amsterdam: Elsevier.

REFERENCIAS

Abell, F., Krams, M., Ashburner, J., Passingham, R., Friston, K., Frackowiak, R.S.J., Happe, R., *et al.* (1999). The neuroanatomy of autism: A voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport. 10*:1647-1651.

Abi-Dargham, A., Mawlawi, O., Lombardo, I., Gil, R., Martinez, D., Huang, Y., Hwang, D.R., *et al.* (2002). Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J. Neurosci. 22*:3708-3719.

Adier, C.M., Holland, S.K., Schmithorst, V., Wilke, M., Weiss, K.L., Pan, H., y Strakowski, S.M. (2004). Abnormal frontal white matter tracts in bipolar disorder: A diffusion tensor imaging study. *Bipolar Disord. 6*:197-203.

Aganova, E.Z., y Uranova, N.A. (1992). Morphometric analysis of synaptic contacts in the anterior limbic cortex in the endogenous psychoses. *Neurosci. Behav. Physiol. 22*:59-65.

Akbarian, S., Kim, J.J., Potkin, S.G., Hetrick, W.P., Bunney, W.P., y Jones, E.G. (1996). Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:425-436.

Altshuler, L.L., Bookheimer, S.Y., Townsend, J., Proenza, M.A., Eisenberger, N., Sabb, F., Mintz, J., *et al.* (2005a). Blunted activation in orbitofrontal cortex during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry. 58*:763-769.

Altshuler, L., Bookheimer, S., Proenza, M.A., Townsend, J., Sabb, F., Firestine, A., Bartzokis, G., *et al.* (2005b). Increased amygdala activation during mania: A functional magnetic resonance imaging study. *Am. J. Psychiatry. 162*:1211-1213.

Amuts, K., Weiss, P.H., Mohlberg, H., Pieperhoff, P., Eickhoff, S., Gurd, J.M., Marshall, J.C., *et al.* (2004). Analysis of neural mechanisms underiying verbal fluencyin cytoarchitectonically defined stereotaxic space -the roles of Brodmann's areas 44 and 45. *Neuroimage. 22*:42-56.

Anderson, M.C., Ochsner, K.N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S.W., Glover, G.H., *et al.* (2004). Neural systems underiying the suppression of unwanted memories. *Science. 303*:232-235.

Atmaca, M., Yildirim, G., Ozdmir, H., Yildirim, H., Ozdemir, H., Aydin, A., Tezcan, E., *et al.* (2006). Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 30*:1051-1057.

Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., y Poyraz, K. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 31*:46-52.

Bachevalier, J., y Loveland, K. (2006). The orbitofrontal-amygdala circuit and self-regulation of social-emotional behavior in autism. *Neurosci. Biobehav. Rev. 30*:97-117.

Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science. 235*:556-559.

Badre, D., y Wagner, A.D. (2007). Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia. 45*:2883-2901.

Badre, D., Poldrack, R.A., Pare-Blagoev, E.J., Insler, R., y Wagner, A.D. (2006). Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron. 47*:907-918.

Bagary, M.S., Hutton, S.B., Symms, M.R., Barker, G.J., Mutsatsa, S.H., y Barnes, T.R.E. (2004). Structural neural networks subserving oculomotor function in first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry. 56*:620-627.

Barch, D.M. (2005). The cognitive neuroscience of schizophrenia. *Annu. Rev. Clin. Psychol. 1*:321-353.

Baxter, L.R., Jr. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 15*:87-884.

Jr., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Schwartz, J.M., Gerner, R.H., Selin, C.E., y Sumida, R.M. (1985). Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders -studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F18. *Arch. Gen. Psychiatry. 42*:441-447.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Phelps, M.E., Mazziotta, J.E., Guze, B.H., Selin, C.E., y Gerner, R.H. (1989). Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry. 46*:243-50.

Baxter, L.R., Jr., Schwartz, J.M., Guze, B.H., Bergman, K., y Szuba, M.P. (1990). PET imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression. *J. Clin. Psychiatry. 51*(Suppl.):61-69.

Bechara, A., Damasio, H., y Damasio, A.R. (2000). Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb. Cortex. 10*:295-307.

Bench, C.J., Dolan, R.J., Friston, K.J., Brown, R., y Scott, L. (1992). The anatomy of melancholia: A positron emission tomography study of primary depression. *Psychol. Med. 3*:602-615.

Benson, D.F., y Ardila, A. (1993). *Depression in aphasia*. In: S.E. Starkstein, and R.G.Robinson (eds.) *Depression in Neurologic Disease.* Baltimore: Johns Hopkins Press, pp. 152-164.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Berthoz, S., Armony, J.L., Blair, R.J.R., y Dolan, R.J. (2002). An fMRI study of intentional and unintentional (embarrassing) violations of social norms. *Brain. 125*:1696-1708.

Bertolino, A., Breier, A., Callicott, J.H., Adler, C., Mattay, V.S., Shapiro, M., Frank, J.A., *et al.* (2000). The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylasparate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia. *Neuropsycopharmacology. 22*:125-132.

Blair, R.J., Morris, J.S., Frith, C.D., Perrett, D.I., y Dolan, R.J. (1999). Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain. 122*:883-893.

Blakemore, S.-J. (2008). The social brain in adolescence. *Nat. Rev. Neurosci. 9*:267-276.

Bleasel, A., Comair, Y., y Luders, H.O. (1996). Surgical ablations of the mesial frontal lobe in humans. In: H.O.Lunders (ed.) *Supplementary Sensorimotor Area*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 217-235.

Blumberg, H.P., Leung, H.C., Skudlarski, R, Lacadie, C.M., Fredericks, C.A., Harris, B.C., Charney, D.S., *et al.* (2003). A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: State- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch. Gen. Psychiatry. 60*:601-609.

Boes, A.D., McCormick, L.M., Coryell, W.H., y Nopoulos, P. (2007). Rostral anterior cingulate cortex volume correlates with depressed mood in normal healthy children. *Biol. Psychiatry. 63*:391-397.

Bookheimer, S.Y., Zetiro, T.A., Blaxton, T.A., Gaillard, P.W., y Theodore, W.H. (2000). Activation of language cortex with automatic speech tasks. *Neurology. 55*:1151-1157.

Boone, K.B., Miller, B.L., Rosenberg, L., Durazo, A., McIntrye, M., y Weil, M. (1988). Neuro psychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizure. *Neurology. 38*:583-586.

Botteron, K.N., Raichle, M.E., Drevets, W.C., Heath, A.C., y Todd, R.D. (2002). Volumetric reduction left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biol. Psychiatry. 51*:342-344.

Breier, A. (1999). Cognitive deficit in schizophrenia and its neurochemical basis. *Br. J. Psychiatry. 174*(Suppl. 37):16-18.

Bremner, J.D. (2002). Neuroimaging of childhood trauma. *Semin. Clin. Neurospychiatry. 7*:104-112.

Brodal, A. (1981). *Neurological Anatomy.* New York: Oxford University Press.

Broffman, M. (1950). The lobotomized patient during the first year at home. In: M.Greenblatt, R. Arnot, and H.C. Solomon (eds.) *Studies in Lobotomy.* Orlando, FL: Grune and Stratton.

Brooks, J.O. III, Wang, P-W., Bonner, J.C., Rosen, A.C., Hoblyn, J.C., Hill, S.J., y Ketter, T.A. (2009). Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. *J. Psychiatric Res. 43*:181-188.

Brunet, E., Sarfati, Y. Hardy-BayIe, M.C., y Decety, J. (2000). A PET investigation of the attibution of intentions with a nonverbal task. *Neuroimage. 11*:157-166.

Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-BayIe, M.C., y Decety, J. (2003). Abnormalities of brain function during a nonverbal theory of mind task in schizophrenia. *Neuropsychologia. 41*:1574-1582.

Buccino, G., Vogt, S., Ritzl, A., Fink, G.R., Zilles, K., Freund, H.J., y Rizzolatti, G. (2004). Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: An event related fMRI study *Neuron. 42*:323-334.

Buchanan, R.W., Vladar, K., Barta, P.E., y Pearlson, G.D. (1998). Structural evaluation of the prefrontal cortex in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 155*:1049-1055.

Buckner, R.L., y Carroll, D.C. (2007). Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci. 11*:49-57.

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., y Schacter, D.L. (2008). The brain's default network. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1124*:1-38.

Burke, J.G., y Reveley, M.A., (2002). Improved antisaccade performance with risperidone in schizophrenia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 72*:449-454.

Butter, C.M., Mishkin, M., y Mirsky, A.F. (1968). Emotional response toward humans in monkeys with selective frontal lesions. *Psychol. Behav. 4*:163-171.

Buttner-Ennever, J.A. (1988). Neuroanatomy of the oculomotor system. *Reviews of Oculomotor Research* (vol. 2). New York: Elsevier.

Calvo-Merino, B., Glaser, D.E., Grezes, J., Passingham, R.E., y Haggard, P. (2005). Action observation and acquired motor skills: An fMRI studywith expert dancers. *Cereb. Cortex. 15*:1243-1249.

Caplan, D., Alpert, N., Waters, G., y Olivieri, A. (2000). Activation of Broca's area by syntactic processing under conditions of concurrent articulation. *Hum. Brain Mapp. 9*:65-71.

Carlsson, A., y Carlsson, M.L. (2006). A dopaminergic deficit hypothesis of schizophrenia: The path to discovery. *Dialogues Clin. Neurosci. 8*:137-142.

Carper, R.A., y Courchesne, E. (2000). Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain. 123*:836-844.

Carr, L.A., Nigg, J.T., y Henderson, J.M. (2006). Attentional versus motor inhibition in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychology. 20*:430-441.

Casanova, M.F., Buzhoeveden, D.P., Switala, A.E., y Roy, E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology. 58*:428-432.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Castelli, F., Frith, C., Happé, F., y Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain. 125*:1839-1849.

Cavanna, A.E., y Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain. 129*:564-583.

Charney, D.S. (2002). The Neurobiology of mood disorders. *Arch. Neurol. 59*:326.

Chartrand, T.L., y Bargh, J.A. (1999). The chameleon effect: The perception-behavior link and social interaction. *J. Pers. Soc. Psychol. 76*:893-910.

Choi, J.S., Kang, D.H., Kim, J.J., Ha, T.H., Lee, J.M., Youn, T., Kim, I.Y., *et al.* (2004). Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J. Psychiatr. Res. 38*:193-199.

Clark, L, y Manes, F. (2004). Social and emotional decision-making following frontal lobe injury. *Neurocase. 10*:398-403.

Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., y Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry. 161*:515-524.

Cohen, R.M., Semple, W.E., Gross, M., Nordahl, T.E., King, A.C., Pickar, D., y Post, R.M. (1989). Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacology. 2*:241-254.

Coricelli, B., Critchley, H.D., Joffily, M., O' Doherty, J.R, Sirigu, A., y Dolan, R. (2005). Regret and its avoidance: A neuroimaging study of choice behavior. *Nat. Neurosci. 8*:1255-1262.

Coryell, W., Nopoulos, R, Drevets, W., Wilson, T., y Andreasen, N.C. (2005). Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: Diagnostic specificity and prognostic implications. *Am. J. Psychiatry. 162*:1706-1712.

Cotter, D.R., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., y Everall, I.P. (2002). Reduced neuronal size and glial cell density in area 9 of the dorsolateral prefrontal cortex in subjects with major depressive disorder. *Cereb. Cortex. 12*:386-394.

Cox, S.M., Andrade, A., y Johnsrude, I.S. (2005). Learning to like: A role for human orbitofrontal cortex in conditioned reward. *J. Neurosci. 25*:2733-2740.

Croxson, P.L., Johansen-Berg, H., Behrens, T.E., Robson, M.D., Pinsk, M.A., Gross, C.G. Richter, W., *et al.* (2005). Quantitative investigation of connections of the prefrontal cortex in the human and macaque using probabilistic diffusion tractography. *J. Neurosci. 25*:8854-8866.

Cummings, J.L. (1993). The neuroanatomy of depression. *J. Clin. Psychiatry. 54*(Suppl.):14-20.

Cunningham, W.A., Raye, C.L., y Johnson, M.K. (2004). Implicit and explicit evaluation: fMRI correlates of valence, emotional intensity, and control in the processing of attitudes. *J. Cogn. Neurosci. 16*:1717-1729.

Damasio, A.R. (1994). *Descartes' Error: Emotion, Reason, and the Human Brain.* New York: Grist/Putnam.

Damasio, A.R., y Anderson, S.W. (1993). *The frontal lobes*. In: K.M. Heilman and E.Valenstein (eds.) *Clinical Neuropsychology* (3rd ed.). New York: Oxford University Press.

Damasio, H., Tranel, D., Grabowski, T., Adolphs, R., y Damasio, A. (2004). Neural systems behind word and concept retrieval.*Cognotion. 92*:179-229.

Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., Scott, A.A., Sigman, M., Bookheimer, S.Y, y Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectum disorders. *Nat. Neurosci. 9*:28-30.

De La Fuente, J.M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlan, I., Bobes, J., y Mendlewicz, J. (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res.* 31:531-541.

Deiber, M-P., Honda, M., Ibañez, V., Sadato, N., y Hallett, M. (1999). Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. *J. Neurophysiol. 81*:3065-3077.

Deiber, M-P., Ibañez, V., Caldara, R., Andrey, C., y Hauert, C-A. (2005). Programming effectors and coordination in bimanual in-phase mirror finger movements. *Cogn. Brain Res. 23*:374-386.

Di Pellegrino, G., Fadiga, L., Fogassi, L, Gallese, V., y Rizzolatti, G. (1992). Understanding motor events: A neurophysiological study. *Exp. Brain Res. 91*:176-180.

Diefendorf, A.R., y Dodge, R. (1908). An experimental study of ocular reaction of the insane from photographic records. *Brain. 31*:451-489.

Dimberg, U., y Petterson, M. (2000). Facial reactions to happy and angry facial expressions: evidence for right hemisphere dominance. *Psychophysiology. 37*:693-696.

Dolan, R.J., Bench, C.J., Brown, R.G., Scott, L.C., Friston, K.J., y Frackowiak, R.S.J. (1992). Regional cerebral blood flow abnormalities in depressed patients with cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 55*:768-773.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Donegan, N.H., Sanislow, C.A., Blumberg, H.P., Fulbright, R.K., Lacai, C., Skudlarski, R, Gore, J.C., *et al.* (2003). Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: Implications for emotional dysregulation. *Biol. Psychiatry. 54*:1284-1293.

Drevets, W.C. (2001). Neuroimaging and neuropathological studies of depression: Implications for the cognitive emotional manifestations of mood disorders. *Curr. Opin. Neurobiol. 11*:240-249.

Drevets, W.C. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders In: *The Amygdala in Brain Function: Basic and Clinical Approaches. Ann. N. Y. Acad. Sci.* New York:New York Academy of Sciences.

Drevets,W.C., y Raichle, M.E. (1998). Reciprocal suppression of regional cerebral blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition. *Cogn. Emot. 12*:353-385.

Drevets, W.C., y Savitz, J. (2008). The subgenual anterior cingulate. *CNS Spectr. 13*:663-678.

Drevets, W.C., Price, J.L, Simpson, J.R., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., y Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature. 386*:824-827.

Drevets, W.C., Bogers, W., y Raichle, M.E. (2002). Functional anatomical correlates of antidepressant drug treatment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur. Neuropsychopharmacol. 12*:527-544.

Drevets, W.C., Ryan, N., Bogers, W., Birmaher, B., Axelson, D., y Dahl, R. (2007). *Subgenual prefrontal cortex volume decreased in healthy humans at high familial risk for mood disorders.* Abstract present at: Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Oct. 23, 2007, San Diego, CA.

Drevets, W.C., Price, J.L, y Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct. Funct. 21*:93-118.

Drewe, E.A. (1974). The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Cortex. 10*:159-170.

Dum, R.P., y Strick, P.L. (1996). Spinal cord terminations of the medial wall motor areas in macaque monkeys. *J. Neurosci. 16*:6513-6529.

Elliot, R., Dolan, R.J., y Frith, D.D. (2000). Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies. *Cereb. Cortex. 10*:308-317.

Elliot, R., Newman, J.L., Longe, O.A., y Deakin, J.F. (2003). Differential response patterns in the striatum and orbitofrontal cortex to financial reward in humans: A parametric functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. 23*:303-307.

Elliot, R., Ogilvie, A., Rubinsztein, J.S., Calderon, G., Dolan, R.J., y Sahakian, B.J. (2004). Abnormal ventral frontal response during performance of an affective go/no go task in patients with mania. *Biol. Psychiatry. 55*:1163-1170.

Ernst, M., Liebenauer, L.L., King, C., Fitzgeraid, G.A., Cohen, R.M., y Zametkin, A.J. (1994). Reduced brain metabolism in hyperactive girls. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 33:858-868.

Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T.J., Flak, V., Sharma, T., Davis, R.E., y Corr, P.J. (2005). Saccadic eye movements, schizotypy, and role of neuroticism. *Biol. Psychol. 68*:61-78.

Fabbri-Destro, M., y Rizzolatti, G., (2008). Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology. 23*:171-179.

Falconer, E.M., Felmingham, K.L., Allen, A., Clark, C.R., McFarlane, A.C., Williams, L.M., y Bryant, R.A. (2008). Developing an integrated brain, behavior and biological response profile in posttraumatic stress disorder (PTSD). *J. Integr. Neurosci. 7*:439-456.

Farrow, T.F., Zheng, Y., Wilkinson, I.D., Spence, S.A., Deakin, J.F., Tarrier, N., Griffiths, P.D., *et al.* (2001). Investigating the functional anatomy of empathy and forgiveness. *Neuroreport. 12*:2433-2438.

Feinberg, T.E., Schindler, R.J., Flanagan, N.G., y Haber, L.D. (1992). Two alien hand syndromes. *Neurology. 42*:19-24.

Fogassi, L., Ferrari, P.F., Gesierich, B., Rozzi, S., Chersi, F., y Rizzolatti, G. (2005). Parietal lobe: From action organization to intention understanding. *Science. 308*:662-667.

Frank, M.J., Samanta, J., Moustafa, A.A., y Sherman, S.J. (2007). Hold your horses: Impulsivity, deep brain stimulation, and medication in parkinsonism. *Science. 318*:1309-1312.

Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: An fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum. Brain Mapp. 26*:15-29.

Freund, H. J., y Hummelsheim, H. (1984). Premotor cortex in man: evidence for innervation of proximal limb muscles. *Exp. Brain Res. 53*:479-482.

Frith, C.D. (2007). The social brain? *Phil. Trans. Roy. Lond. B. Soc. 362*:671-678.

Fuster, J.M. (1995). Memory and planning. Two temporal perspectives of frontal lobe function. In: H.H. Jasper, S. Riggio, and P.W. Goldman-Rakic (eds.) *Epilepsy and the Functinal Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology* (vol. 66), New York: Raven Press.

Fuster, J.M. (1996). Frontal lobe syndromes. En: B. Fogel, R.B. Schiffer, y S.M. Rao (eds.) *Neuropsychiatry*. Baltimore, Md.: Williams y Wilkins, pp. 407-413.

Fuster, J.M. (2002). Frontal lobe and cognitive development. *J. Neurocytology. 31*:373-385.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Fuster, J.M. (2008). *The Prefrontal Cortex* (4th ed.). New York: Academic Press.

Gallagher, H.L., y Frith. C.D. (2003). Functional imaging of "theory of mind." *Trends Cogn, Sci. 7*:77:83.

Gallagher, H.L., Jack, A.L., Roepstorff, A., y Frith, C.D. (2002). Imaging the intentional stance in a competitive game. *Neuroimage 16*:814.821.

Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., y Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain 119*:593-609.

Galvan, A., Hare, T.A., Davidson, M., Spicer, J., Glover, G., y Casey, B.J. (2005). The role of ventral frontostriatal circuitry in reward-based learning in humans. *J. Neurosci, 25*:2733-2740.

Galynker, I.I. Weiss, J. Ongseng, F. y Finestone, H. (1997). ECT treatment and cerebral perfusion in catatonia. *J. Nucl. Med. 38*:251-254.

Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., Lloyd, D., Kiehl, K.A., y Calhoun, V.D. (2007). Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 164*:450-457.

Giedd, J.N. Blumenthal, J., Jeffries, N.O. Castellanos, F.X., Liu, H. Zijdenbos, A. Paus, T. Evans, A.C. y Rapaport, J.L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neurosci. 2*:861-863.

Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., and Velligan, D.I. (2005). Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studines of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 25:60-69.

Glanz, L.A. y Lewis, D. A. (1993). Synaptophysin immunoreactivity is selectively decreased in the prefrontal cortex of schizophrenic subjects (abstract). *Soc. Neurosci. Abstr. 19*:201.

Goel, V., Grafman, J., Tajik, J., Gana, S., y Danto, D. (1997). A study of the performance of patients with frontal lobe lesions in a financial planning task. *Brain 120*:1805-1822.

Goldberg, ME., and Bruce, C.J. (1986). The role of the arcuate frontal eye fileds in the generation of saccadic eye movements. *Prog. Brain Res. 64*:143-154.

Goldman-Rakic, P. (1997). Space and time in the mental universo. *Nature 386*:559-560.

Goldman-Rakic, P.S. (1996). Dissolution of cerebral cortical mechanisms int subjects with shizophremia In: S.J. Watson. (ed.) *Biology of Schizophremia and Affective Disease.* Washington D.C.: American Psychiatric Press.

Goldman-Rakic, P.S. y Selemon, L.D. (1997). Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr. Bull. 23*:437-458.

Gooding, D.C., y Talent, K.A. (2001). The association between antisaccade task and working memory task performance in schizophrenia and bipolar disorder. *J. Nerv. Ment. Dis. 189*:8-16.

Gooding, D.C., y Basso, M.A. (2008). The tell-tale tasks: A review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain Cogn. 68*:371-390.

Gooding, D.C., Mohapatra, L., y Shea, H.B. (2004). Temporal stability of saccadic task performance in schizophrenia and bipolar patients. *Psychol, Med. 34*:921-932.

Gooding, D.C., Shea, H.B., y Matts, C.W. (2005). Saccadic performance in questionnaire-identified schizotypes over time. *Psychiatr. Res. 133*:173-186.

Grafton, S.T., Mazziotta, J.C., Woods, R.P., y Phelps, M.E. (1992a). Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain 115*:565-587.

Grafton, S.T. Mazziotta, J.C. Presty, S. Friston, K.J. Frackwiak, R.S.J. y Phelps, M.E. (1992b). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J. Neurosci. 12*:2542-2548.

Gray, J.A. (1987). *The psychology of fear and stress.* New York: Oxford University Press.

Grunwald, T., Bouteros, N.N., Pezer, N., von Oertzen, T., Fernandez, G., Schaller, C., y Eliger, C.E. (2003). Neural substrates of sensory gating within the human brain. *Biol. Psychiatry. 53*:511-519.

Gurd, J.M., y Ward, C.D. (1989). Retrieval from semantic and letter-initial categories in patients with parkinson's disease. *Neuropsychologia 27*:743-746.

Gurd, J.M., Amunts, K., Weiss, P.H., Zafiris, O., Zilles, K., Marshall, J.C., y Fink, G.R. (2002). Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain 125*:1024-1038.

Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulman, G.L., y Raichle, M.F. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98*:4259-4264.

Halsband, U., y Freund, H.J. (1990). Premotor cortex and conditional motor learning in man. *Brain. 113*:207-222.

Halsband, U., Ito, N., Tanji, J., y Freund, H.J. (1993). The role of premotor cortex and the supplementary motor area in the temporal control of movement in man. *Brain. 116*:243-266.

Happaney, K., Zelanzo, P.D., y Stuss, D.T. (2004). Development of orbitofrontal function: Current themes and future directions. *Brain Cogn. 55*:1-10.

Happé, F., Ehlers, S., Fletcher, P., Frith, U., Johansson, M., y Gillberg, C. (1996). Theory in the mind of the

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport. 8*:197-201.

Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., y Weinberger, D.R. (2003). Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. *Biol. Psychiatry. 53*:494-501.

Harris, M.S.H., Reilly, J.L., Keshavan, M.S., y Sweeney, J.A. (2006). Longitudinal studies of antisaccades in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia. *Psychol. Med. 36*:485-494.

Harrison, B.J., Yücel, M., Pujol, J., y Pantelis, C. (2007). Task-induced deactivation of midline cortical regions in schizophrenia assessed with fMRI. *Schizophr. Res. 91*:82-86.

Hazlett, E.A., Buchsbaum, J.S., Jeu, L.A., Nenadic, I., Fleischman, M.B., Shihabuddin, L., Haznedar, M.M., *et al.* (2000). Hypofrontality in unmedicated schizophrenia patients studied with PET during performance of a serial verbal learning task. *Schizophr. Res. 43*:33-46.

Henderson, L.L, Yoder, P., Yale, M., y McDuffie, A. (2002). Getting the point: Electrophysiological correlates of protodeclarative pointing. *Int. J. Dev. Neurosci. 20*:449-458.

Herpertz, S.C., Dietrich, T.M., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S.G., Willmes, K., Thron, A., *et al.* (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: A functional MRI study *Biol. Psychiatry. 50*:292-298.

Hirayasu, Y, Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Kwon, J.S., Wible, C.G., Fischer, I.A., Yurgelun-Todd, D., *et al.* (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first episode psychosis. *Am. J. Psychiatry. 156*:1091-1093.

Ho, A.P., Gillis, J.C., Buchsbaum, M.S., Wu, J.C., Abel, L., y Bunney, W.E. (1997). Brain glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in major depression: A positron emission tomography study. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:645-652.

Hofer, A., Weiss, E.M., Golaszewski, S.M., Siedentopf, C.M., Brinkhoff, C., Kremser, Felber, C., y Fleischhacker, W.W. (2003). Neural correlates of episodic encoding and recognition of words in unmedicated patients during an acute episode of schizophrenia: A functional MRI study. *Am. J. Psychiatry. 160*:1802-1808.

Hoffman, R.E., y McGlashan, T.H. (1997). Synaptic elimination, neurodevelopment, and the mechanism of hallucinated "voices" in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 154*:1683-1689.

Holahan, A.-L.V., y O' Driscoll, G.A. (2005). Antisaccade and smooth pursuit performance in positive- and negative-symptom schizotypy. *Schizophr. Res. 76*:43-54.

Hornak, J., Bramham, J., Rolls, E.T., Morris, R.G., O'Doherty, J., Bullock, P.R., y Polkey, C.E. (2003). Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain. 126*:1691-1712.

Huttenlocher, P.R. (1979). Synaptic density in the human frontal cortex -developmental changes and effects of aging. *Brain Res. 163*:195-205.

Hutton, S.B. (2002). Improved antisaccade performance in schizophrenia with risperidone. Commentary. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 72*:429.

Hutton, S.B., Huddy, V., Barnes, T.R.E., Robbins, T.W., Crawford, T., Kennard, C., y Joyce, E.M. (2004). The relationship between antisaccades, smooth pursuit, and executive dysfunction in first-episode schizophrenia. *Biol. Psychiatry. 56*:553-559.

Hynes, C.A., Baird, A.A., y Grafton, S.T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia. 44*:374-383.

Iacoboni, M., y Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci. 7*:942-951.

Iacoboni, M., y Mazziotta, J.C. (2007). Mirror neuron system: basic findings and clinical applications. *Ann. Neurol. 62*:213-218.

Iacoboni, M., Woods, R.P., Brass, M. Bekkering, H., Mazziotta, J.C., y Rizzolati, G. (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science. 286*:2526-2528.

Ishai, A., (2007). Sex, beauty and the orbitofrontal cortex. *Int. J. Psychophysiol. 63*:181-185.

Jackson, P.L., Meltzoff, A.N., y Decety, J. (2005). How do we perceive the pain of others? A window into the neural processes involved in empathy. *Neuroimage. 24*:771-779.

Jackson, P.L., Brunet, E., Meltzoff, A.N., y Decety, J. (2006). Empathy examined through the neural mechanisms involved in imagining how I feel versus how you feel pain. *Neuropsychologia. 44*:752-761.

Jenkins, A.C., Macrae, C.N., y Mitchell, J.P. (2008). Repetition suppression of ventromedial prefrontal activity during judgments of self and others. *Pro. Nat. Acad. Sci. USA. 105*:4507-4512.

Johnson, D.L, Wiebe, J.S., Gold, S.M., Andreasen, N.C., Hichwa, R.D., Watkins, G.L., y BolesPonto, L.L. (1999). Cerebral blood flow and personality: A positron emission tomography study. *Am. J. Psychiatry. 156*:252-257.

Johnson, K., y Everling, S. (2007). Primate prefrontal cortex sends cue, delay, saccade, and post-saccade activity to the superior colliculus. *Eur. J. Neurosci. 26*:1381-1385.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Johnson, K., y Everling, S. (2008). Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and voluntary saccades in non-human primates. *Brain Cogn. 68*:271-283.

Jonas, M., Sieber, H.R., Biermann-Ruben, K., Kessler, K., Bäumer, T., Büchel, C., Schnitzler, A., *et al.* (2007). Do simple intransitive finger movements consistently activate frontoparietal mirror neuron areas in humans? *Neuroimage. 36*:T44-T53.

Joseph, R. (1996). *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology* (2nd ed.). New York: Plenum Press.

Joseph, R. (1988). The right cerebral hemisphere: Emotion, music, visual-spatial skills, body-image, dreams and awareness. *J. Clin. Psychol. 44*:630-673.

Kaneda, K., Phongphanphanee, P, Katoh, T., Isa, K., Yanagawa, Y., Obata, K., y Isa, T. (2008). Regulation of burst activity through presynaptic and postsynaptic GABA(B) receptors in mouse superior colliculus. *J. Neurosci. 28*:816-827.

Kang, D.H., Kim, J.J., Choi, J.S., Kim, Y.I., Kim, C.W., Youn, T., Han, M.H., *et al.* (2004). Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 16*:342-349.

Karama, S., Lecours, A.R., Leroux, J-M., Bourgouin, P., Beaudoin, G., Joubert, S., y Beauregard, M. (2002). Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum. Brain Mapp. 16*:1-13.

Kennedy, D.P., Redcay, E., y Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: Resting functional abnormalities in autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 103*:8275-7280.

Keri, S., (2008). Interactive memory systems and category learning in schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev. 32*:206-218.

Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., y Nasrallah, H.A. (2008). Schizophrenia, "just the facts": What we know in 2008. Part III; Neurobiology. *Schizophr. Res. 106*:89-107.

Kesler/West, M.L., Andersen, A.H., Smith, C.D., Avison, M.J., Davis, C.E., *et al.* (2001). Neural substrates of facial emotion processing using fMRI. *Cog. Brain Res. 11*:213-226.

Ketter, T., George, M., Ring, H., Pazzaglia, P., Marangel, L., Kimbrell, T., y Post, R. (1994). Primary mood disorders: Structural and resting functional studies. *Psychiatr. Ann. 24*:642-647.

Ketter, T.A., y Drevets, W.C. (2002). Neuroimaging studies of bipolar depression: Functional neuropathology, treatment effects, and predictors of clinical response. *Clin. Neurosci. Res. 2*:182-192.

Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Dunn, R.T., Speer, A.M., Benson, B.E., Willis, M.W., *et al.* (2001). Effects of mood and subtype on cerebral glucose metabolism in treatment-resistant bipolar disorder. *Biol. Psychiatry. 49*:97-109.

Kieseppa, T., van Erp, T.G., Haukka, J., Partonen, T., Cannon, T.D., Poutanen, V.P., Kaprio, J., *et al.* (2003). Reduced left hemispheric white matter volume in twins with bipolar disorder. *Biol. Psychiatry. 54*: 896-905.

Kim, J-J., Lee, M.C., Kim, J., Kim, I.Y., Kim, S.I, Han, M.H., Chang, K-H., *et al.* (2001). Grey matter abnormalities in obsessive -compulsive disorder: Statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br. J. Psychiatry. 179*:330-334.

Kim, H., Shimojo, S., y O'Doherty, J.P. (2006). Is avoiding an aversive outcome rewarding? Neural substrates of avoidance learning in the human brain. *PLoS Biol. 4*:e233.

Kimbrell, T.A., Ketter, T.A., George, M.S., Little, J.T, Benson, B.E., Willis, M.W, Herscovitch, P., *et al.* (2002). Regional cerebral glucose utilization in patients with a range of severities of unipolar depression. *Biol. Psychiatry. 51*:237-252.

Knight, R.T., Grabowecky, M.E, y Scabini, D. (1995). Role of human prefrontal cortex in attention control. In: H.H. Jasper, S. Riggio, and P.W. Goldman-Rakic (eds.) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology* (vol. 66). New York: Raven Press.

Knott, R, Lewis, C., y Williams, T. (1995). Sibling interaction of children with learning disabilities: A comparison of autism and Down's syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry. 36*:965-976.

Krainik, A., Lehericy, S., Duffau, H., Vlaicu, M., Poupon, F., Capelle, L., Cornu, P., *et al.* (2001). Role of the supplementary motor area in motor deficit following medial frontal lobe surgery. *Neurology. 57*:871-878.

Krebs, M.-O., Gut-Fayand, A., Amado, I., Dabn, D., Bourdel, M.-C., Poirier, M.-F., y Berthoz, A. (2001). Impairment of predictive saccades in schizophrenia. *Neuroreport. 12*:465-469.

Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., y Davidson, R.J. (1997). Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust. *Am. J. Psychiatry. 154*:926-933.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Densmore, M.C., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S., *et al.* (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *Am. J. Psychiatry. 158*:1920-1922.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Boksman, K., Densmore, M., Gupta, M., Gati, J.S., y Menon, R. (2002). Brain activation during script-driven imagery induced

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

dissociative responses in PTSD: a functional MRI investigation. *Biol. Psychiatry. 52*:305-311.

Laplane, D., Talairach, J. Meininger, V, Bancaud, J., y Orgogozo, J.M. (1977). Clinical consequences of corticectomies involving the supplementary motor area in man. *J. Neurol. Sci. 34*:301-314.

Larrison-Faucher, A.L., Matorin, A.A., y Sereno, A.B. (2004). Nicotine reduces antisaccade errors in task impaired schizophrenic subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 28*:505-516.

Lau, H.C., Rogers, R.D., Haggard, P., y Passingham, R.E. (2004). Attention to intention. *Science. 303*:1208-1210.

Lemogne, C., le Bastard, G., Mayberg, H., Volle, E., Bergouignan, L., Lehéricy, S., Allilaire, J-F., *et al.* (2009). In search of the depressive self: extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci. 4*:305-312.

Leslie, K.R., Johnson-Frey, S.H., y Grafton, S.T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage. 21*:601-607.

Levenson, R.W., Ekman, P., y Friesen, W.V. (1990). Voluntary facial action generates emotion-specific autonomic nervous system activity. *Psychophysiology. 27*:363-384.

Levin, H., y Kraus, M.F. (1994). The frontal lobes and traumatic brain injury. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 6*:443-454.

Leyton, M., Okazawa, H., Diksic, M., Paris, J., Rosa, P., Mzengeza, S., Young, S.N., *et al.* (2001). Brain regional alpha-[llC]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. *Am. J. Psychiatry. 158*:775-782.

Lhermitte, F. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. *Ann. Neurol. 19*:335-343.

Liberzon, I., y Sripada, C.S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review. *Prog. Brain Res. 167*:151-169.

Liddle, P.R., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., y Frackowiak, R.S.J. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. 160*:179-186.

Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W, y Rakic, P. (1991). Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: Quantitative autoradiographic analysis using [3H]raclopride, [3H]spiperone and [3H]SCH23390. *Neuroscience. 40*:657-671.

Lindauer, R.J.L., Booij, J., Habraken, J.G.A.,van Meijel, E.P.M., Uylings, H.B.M., Olff, M., Carlier, I.V.E., *et al.* (2008). Effects of psychotherapy on regional cerebral blood flow during trauma imagery in patients with post-traumatic stress disorder: A randomized clinical trial. *Psychol. Med. 38*:543-554.

Lough, S., Kipps, C.M., Treise, C., Watson, P., Blair, J.R., y Hodges, J.R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia. 44*:950-958.

Luna, B., Minshew, N.J., Garver, K.E., Lazar, N.A., Thulborn, K.R., Eddy, W.F., y Sweeney, J.A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism: An fMRI study of spatial working memory. *Neurology. 59*:834-840.

Lyoo, I.K. (2005). Structural and functional imaging of patients with borderline personality disorder. In: M.C.Zanarini (ed.) *Borderline Personality Disorder.* New York: Taylor & Francis, pp. 305-333.

Lyoo, I.K., Han, M.H., y Cho, D.Y. (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder: A functional MRI study. *Biol. Psychiatry. 50*:292-298.

MacDonald, A.W, III, y Carter, C.S. (2003). Event-related FMRI study of context processing in dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol. 112*:689-697.

Makuuchi, M. (2005). Is Broca's area crucial for imitation? *Cereb Cortex. 15*:563-570.

Manoach, D.S., Gollub, R.L., Benson, E.S., Searl, M.M., Goff, D.C., Halpern, E., Saper, C.B., *et al.* (2000). Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol. Psychiatry. 48*:99-109.

Markowitsch, H.J., Vandekerckhove, M.M., Lanfermann, H., y Russ, M.O. (2003). Engagement of lateral and medial prefrontal areas in the ecphory of sad and happy autobiographical memories. *Cortex. 39*:643-665.

Martinot, J.L., Hardy, R, Feline, A., Huret, J.D., Mazoyer, B., Attar-Levy, D., Pappata, S., *et al.* (1990). Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: A confirmation. *Am. J. Psychiatry. 147*:1313-1317.

Maruff, P., Purcell, R., Tyler, R, Pantelis, C., y Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Med. 29*:1377-1385.

Marumo, K., Takizawa, R., Kawakubo, Y., Onitsuka, T., y Kasai, K. (2009). Gender difference in right lateral prefrontal hemodynamic response while viewing fearful faces: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Neurosci. Res. 63*:89-94.

Mason, M.F., Norton, M.I., VanHorn, J.D., Wegner, D.M., Grafton, S.T., y Macrae, N. (2007). Wandering minds: The default network and stimulus-independent thought. *Science. 315*:393-395.

Mayberg, H.S. (1997). Limbic-cortical dysregulation: A proposed model of depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:471-481.

McAlonan, G.M., Cheung, V., Cheung, C., Suckling, J., Lam, G.Y., Tai, K.S., Yip, L., *et al.* (2005). Mapping the brain in autism: A voxel-based MRI study of volume-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tric differences and intercorrelations in autism. *Brain. 128*:268-276.

McCabe, K., Houser, D., Ryan, L., Smith, V., y Trouard, T. (2001). A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98*:11832-11835.

McDowell, J.E., y Clementz, B.A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biol. Psychol. 57*:5-22.

McGuire, P.K., Shah, G.M.S., y Murray, R.M. (1993). Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet. 342*:703-706.

McGuire, P.K., Silberswieg, D.A., Murray, R.M., David, A.S., Frackowiak, R.S.J., y Firth, C.D. (1996). Functional anatomy of inner speech and auditory verbal imagery. *Psychol. Med. 26*:29-38.

Medendorp, W.P., Beurze, S.M., Van Pelt, S., y Van Der Werf, J. (2008). Behavioral and cortical mechanisms for spatial coding and action planning. *Cortex. 44*:587-597.

Mendez, M.F., y Zander, B.A. (1992). Reversible frontal lobe dysfunction from neurosarcoidosis. *Psychosomatics. 33*:215-217.

Mendez, M.F., y Clark, D.G. (2004). Aphemia-like syndrome from a right supplementary motor area lesión. *Clin. Neurol. Neurosurg. 106*: 337-339.

Mendez, M.F., Bagart, B., y Edwards-Lee, T. (1997). Self-injurious behavior in frontotemporal dementia. *Neurocase, 3*:231-236.

Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., y Bullmore, E.T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci. Biobehav. Rev. 32*:525-549.

Meyer-Lindenberg, A., Miletich, R.S., Kohn, P.D., Esposito, G., Carson, R.E., Quarantelli, M., Weinberger, D.R., *et al.* (2002). Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat. Neurosci. 5*:267-271.

Miller, B.L., Cummings, J.L, McIntyre, H., Ebers, G., y Grode, M. (1986). Hypersexuality or altered sexual preference following brain injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 49*:867-873.

Miller, E.K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nat. Rev. Neurosci. 1*:59-65.

Milner, B. (1995). Aspects of human frontal lobe function. In: H.H. Jasper, S. Riggio, and P.W.Goldman-Rakic (eds.) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe,* New York: Raven Press.

Mirzaei, S., Knoll, P., Keck, A., Preitler, B., Gutierrez, E., Umek, H., Kohn, H., *et al.* (2001). Regional cerebral blood flow in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Neuropsychobiology. 43*:260-264.

Mitchell, J.R, Macrae, C.N., y Banaji, M.R. (2006). Dissociable medial prefrontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron. 50*:655-663.

Monk, C.S., Nelson, E.E., McClure, E.B., Mogg, K., Bradley, B.P., Leibenluft, E., Blair, R.J.R., *et al.* (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am. J. Psychiatry. 163*:1091-1097.

Morris, P.L.P, Robinson, R.G., y Raphael, B. (1992). Lesion location and depression in hospitalized stroke patients. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 5*:75-82.

Myers, R.E., Swett, C., y Miller, M. (1973). Loss of social group affinity following prefrontal lesions in free-ranging macaques. *Brain Res. 64*:257-269.

Nachev, P. (2006). Cognition and medial frontal cortex in health and disease. *Curr. Opin. Neurol. 19*:586-592.

Nachev, P., Kennard, C., y Husain, M. (2008). Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat. Rev. Neurosci. 9*:856-869.

Nagaratnam, N., Nagaratnam, K., Ng, K., y Diu, P. (2004). *J. Clin. Neurosci. 11*:25-30.

Nakamura, K., Sakai, K., y Hikosaka, O. (1999). Effects of local inactivation of monkey medial frontal cortex in learning of sequential procedures. *J. Neurophysiol. 82*:1063-1068.

Nestier, EJ. (1997). Schizophrenia: An emerging pathophysiology. *Nature. 385*:578-579.

Nitschke, J.B., Nelson, E.E., Rusch, B.D., Fox, A.S., Oakes, T.R., y Davidson, R.J. (2004). Orbitofrontal cortex tracks positive mood in mothers viewing pictures of their newborn infants. *Neuroimage. 21*:583-592.

Nitschke, J.B., Sarinopoulos, I., Mackiewicz, K.L., Schaefer, H.S., y Davidson, R.J. (2006). Functional neuroanatomy of aversion and its anticipation. *Neuroimage. 29*:109-116.

Oberman, L.M., y Ramachandran, V.S. (2007). The simulating social mind: The role of the mirror neuron system and simulation in the social and communicative deficits of autism spectrum disorders. *Psychol. Bull. 133*:310-327.

Oberman, L.M., Ramachandran, V.S., y Pineda, J.A. (2008). Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: The mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia. 46*:1558-1565.

Ochsner, K.N., y Gross, J.J. (2007). The neural architecture of emotion regulation. In: J.J. Gross (ed.). *Handbook of Emotion Regulation*. New York: Guilford Press, pp. 87-109.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ochsner, K.N., Bunge, S.A., Gross, J.J., y Gabrieli, J.D.E. (2002). Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J. Cogn. Sci. 14*:1215-1229.

Ochsner, K.N., Beer, J.S., Robertson, E.R., Cooper, J.C., Gavrieli, J.D., Kihsitrom, J.F., y D' Esposito, M. (2005a). The neural correlates of direct and reflected self-knowledge. *Neuroimage. 28*:757-762.

O'Doherty, J., Winston, J., Critchiey, H., Perrett, D., Burt, D.M., y Dolan, R.J. (2003). Beauty in a smile: the role of medial orbitofrontal cortex in facial attractiveness. *Neuropsychologia. 41*:147-155.

Olsson, A., y Ochsner, K.N. (2008). The role of social cognition in emotion. *Trends Cogn. Sci. 12*:65-71.

Ongür, D., Ferry, A.T., y Price, J.L, (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95*:13290-13295.

Osuch, E.A., Benson, B., Geraci, M., Podell, D., Herscovitch, R, McCann, U.D., y Post, R.M. (2001). Regional cerebral blood flow correlated with flashback intensity in patients with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry. 50*:246-253.

Owen, A.M. (2000). The role of the lateral frontal cortex in mnemonic processing: the contribution of functional neuroimaging. *Exp. Brain Res. 133*:33-43.

Quintana, J., y Fuster, J.M. (1992). Mnemonic and predictive functions of cortical neurons in a memory task. *Neuroreport. 3*:721-724.

Parsons, L.M., Sergent, J., Hodges, D.A., y Fox, P.T. (2005). The brain basis of piano performance. *Neuropsychologia. 43*:199-215.

Parton, A., Nachev, R, Hodgson, T., Mort, D., Thomas, D., Ordidge, R., Morgan, P., *et al.* (2007). Role of the human supplementary eye field in the control of saccadic eye movements. *Neuropsychologia. 45*:897-1008.

Pelphrey, K.A., Morris, J.P., y McCarthy. (2004). Grasping the intentions of others: The perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *J. Cogn. Neurosci. 16*:1706-1716.

Penn, H.E. (2006). Neurobiological correlates of autism: A review of recent research. *Child Neuropsychol. 12*:57-79.

Petrides, M., Cadoret, G., y Mackey, S. (2005). Orofacial somatomotor responses in the macaque monkey homologue of Broca's area. *Nature. 435*:1235-1238.

Pfefferbaum, A., Desmond, J.E., Galloway, C., Menon, V., Glover, G.H., y Sullivan, E.V. (2001). Reorganization of frontal systems used by alcoholics for spatial working memory: an fMRI study. *Neuroimage. 14*:7-20.

Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L, y Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol. Psychiatry. 54*:504-514.

Phillips, M.L., Ladouceur, C.D., y Drevets, W.C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol. Psychiatry. 13*:833-857.

Picard, N., y Strick, P.L. (1996). Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cereb. Cortex. 6*:342-353.

Pissiota, A., Frans, O., Fernandez, M., Von Knorring, L., Fischer, H., y Fredrikson, M. (2003). Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: A PET symptom provocation study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 252*:68-75.

Polli, F.E., Barton, J.J.S., Thakkar, K.N., Greve, D.N., Goff, D.S., Rauch, S.L., y Manoach, D.S. (2008). Reduced error-related activation in two anterior cingulated circuits is related to impaired performance in schizophrenia. *Brain. 131*:971-986.

Price, J.L. (2007). Definition of the orbital cortex in relationto specific connections with limbic and visceral structures and other cortical regions. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1121*:54-71.

Price, J.L., Carmichael, S.T., Carnes, K.M., Clugnet, M-C., Kuroda, K., y Ray, J.P. (1991). Olfactory input to the prefrontal cortex. In: J.L. Davis and H. Eichenbaum (eds.). *Olfaction: A Model System for Computational Neuroscience.* Cambridge, MA: MIT Press, pp. 101-120.

Price, C.J., Howard, D., Patterson, K., Warburton, E.A., Friston, K., y Frackowiak, R.S.J. (1998). A functional neuroimaging description of two deep dysiexi patients. *J. Cogn. Neurosci. 10*:305-315.

Radant, A.D., Dobie, D.J., Calkins, M.E., Olincy, A., Braff, D.L. Cadenhead, K.S., Freedman, R., *et al.* (2007). Successful multi-site measurement of antisaccade performance deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res. 89*:320-329.

Ragland, J.D., Yoon, J., Minzenberg, M.J., y Carter, C.S. (2007). Neuroimaging of cognitive disability in schizophrenia: Search for a pathophysiological mechanism. *Int. Rev. Psychiatry. 19*:417-427.

Rajkowska, G., Miguel-Hidalgo, J.J., Wei, J., Dilley, G., Pitman, S.D., Meitzer, H.Y., Overholser, J.C., *et al.* (1999). Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol. Psychiatry. 45*:1085-1098.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Rajkowska, G., Halaris, A., y Selemon, L.D. (2001). Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol. Psychiatry. 49*:741-752.

Rangaswamy, M., Porjesz, B., Ardekani, B.A., Choi, S.J., Tanabe, J.L., Lim, K.O., y Begleiter, H. (2004). A functional MRI study of visual oddball: evidence for frontoparietal dysfunction in subjects at risk for alcoholism. *Neuroimage. 21*:329-339.

Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C., Savage, C.R., y Fischman, A.J, (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry. 51*:62-70.

Rauch, S.L., Savage, C.R., Alpert, N.M., Miguel, E.C., Baer, L., Breiter, H.C., Fischman, A.J., *et al.* (1995). A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:20-28.

Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S,P., Savage, C.R., Fischman, A.J., *et al.* (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:380-387.

Redoute, J., Stoleru, S., Gregoire, M.C., Costes, N., Cinotti, L., Lavenne, F., Le Bars, D., *et al.* (2000). Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum. Brain Mapp. 11*:162-177.

Reichenberg, A., y Harvey, P.E. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychol. Bull. 133*:833-858.

Reiman, E.M., Lañe, R.D., Ahern, G.L, Schwartz, G.E., Davidson, R.J., Friston, K.J., Yun, L.-S., *et al.* (1997). Neuroanatomical correlates of externally and internally generated human emotion. *Am. J. Psychiatry. 154*:918-925.

Reuter, B., Rakusan, L., y Kathmann, N. (2005). Poor antisaccade performance in schizophrenia: An inhibition deficit?. *Psychiatry Res. 135*:1-10.

Reynolds, J.R., Donaldson, D.I., Wagner, A.D., y Braver, T.S. (2004). Item- and task-level processes in the left inferior prefrontal cortex: positive and negative correlates of encoding. *Neuroimage. 21*:1472-1483.

Riggio, S., y Harner, R.N. (1992). Frontal lobe epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 5*:283-293.

Rizzolatti, G., y Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci. 27*:169-192.

Rizzolatti, G., Fadiga, L., Matelli, M., Bettinardi, V., Paulesu, E., Perani, D., y Fazio, F. (1996a). Localization of grasp representation in humans by PET: 1. Observation versus execution. *Exp. Brain Res. 111*:246-252.

Rizzolatti, G., Luppino, G., y Matelli, M. (1996b). The classic supplementary motor area is formed by two independent areas. In: H.O. Lunders (ed.). *Supplementary Sensorimotor Area*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 45-56.

Rizzolatti, G., Fogassi, L., y Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underiying the understanding and imitation of action. *Nat. Rev. Neurosci. 2*:661-670.

Rogers, R.D., Owen, A.M., Middleton, H.C., Williams, E.J., Pickard, J.D., Sahakian, B.J., y Robbins, T.W. (1999). Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J. Neurosci. 19*:9029-9038.

Rolls, E.T. (1990). A theory of emotion, and its applications to understanding the neural basis of emotions. *Cogn. Emot. 4*:161-1990.

Rolls, E.T. (1997). Taste and olfactory processing in the brain and its relation to the control of eating. *Crit. Rev. Neurobiol. 11*:263-287.

Rolls, E.T. (2000). The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb. Cortex. 10*:284-294.

Rolls, E.T., y Grabenhorst, F. (2008). The orbitofrontal cortex and beyond: From affect to decision-making. *Prog. Neurobiol. 86*:216-244.

Rolls, E.T., Kringelbach, M.L., y de Araujo, I.E. (2003a). Different representations of pleasant and unpleasant odours in the human brain. *Eur. J. Neurosci. 18*:695-703.

Rolls, E.T., Verhagen, J.V., y Kadohisa, M. (2003b). Representations of the texture of food in the primate orbitofrontal cortex: Neurons responding to viscosity, grittiness, and capsaicin. *J. Neurophysiol. 90*:3711-3724.

Rolls, E.T., Browning, A.S., Inoue, K., y Hernandi, I. (2005). Novel visual stimuli activate a population of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Neurobiol. Learn. Mem. 84*:lll-123.

Rosano, C., Sweeney, J.A., Melchitzky, D.S., y Lewis, D.A. (2003). The human precentral sulcus: chemoarchitecture of a region corresponding to the frontal eye fields. *Brain Res. 972*:16-30.

Rubinsztein, J.S., Fletcher, P.C., Rogers, R.D., Ho., I.W., Aigbirhio, F., Paykel, E.S., Robbins, T.W., *et al.* (2001). Decision-making in mania: A PET study. *Brain. 124*:2550-2563.

Rusch, N., val Elst, L.T., Ludaescher, P., Wilke, M., Huppertz, H.J., Thiel, T., Schmahl, C., *et al.* (2003). Avoxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage. 20*:385-392.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sackeim, H.A., Prohovnik, I., Moeller, J.R., Brown, R.P., Apter, S., Prudic, J., Devanand, D.P., *et al.* (1990). Regional cerebral blood flow in mood disorders. I. Comparison of major depressives and normal controls at rest. *Arch. Gen. Psychiatry. 47*:60-70.

Sahyoun, C., Floyer-Lea, A., Johansen-Berg, H., y Matthews, P.M. (2003). Towards an understanding of gait control: brain activation during the anticipation, preparation and execution of foot niovements. *Neuroimage. 21*:568-575.

Saleem, K.S., Kondo, H., y Price, J.L. (2008). Complementary circuits connecting the orbital and medial prefrontal networks with the temporal, insular, and opercular cortex in the macaque monkey. *J. Como. Neurol. 506*:659-693.

Sandson, J., y Albert, M.L. (1987). Perseveration in behavioral neurology. *Neurology. 37*:1736-1741.

Saxe, R. (2006). Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol. 16*:235-239.

Schall, J.E., y Boucher, L. (2007). Executive control of gaze by the frontal lobes. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 7*:396-421.

Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M., y Bremner, J.D. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res. 122*:109-115.

Schmitz, T.W., y Johnson, S.C. (2007). Relevance to self: a brief review and framework of neural systems underlying appraisal. *Neurosci. Biobehav. Rev. 31*:585-596.

Schuitz, W. (2006). Behavioral theories and the neurophysiology of reward. *Annu. Rev. Psychol. 57*:87-115.

Seeman, M.V. (1997). Psychopathology in women and men: Focus on female hormones. *Am. J. Psychiatry. 154*:1641-1647.

Selemon, L.D., Rajkowska, G., y Goldman-Rakic, P.S. (1995). Abnormally high neuronal densityin the schizophrenic cortex. A morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:805-818.

Semple, W.E., Goyer, P.F., y McCormick, R. (2000). Higher brain flood flow at amygdala and lower frontal cortex blood flow in PTSD patients with comorbid cocaine and alcohol abuse compared with normais. *Psychiatry. 63*:65-74.

Shamay-Tsoory, S.G., y Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of the mind: A lesion study. *Neuropsychologia. 45*:3054-3067.

Shaw, P., Bramham, J., Lawrence, E. J., Morris, R., Baron-Cohen, S., y David, A.S. (2005). Differential effects of lesions of the amygdala and prefrontal cortex on recognizing facial expressions of complex emotions. *J. Cogn. Neurosci. 17*:1410-1419.

Shin, L.M., Whalen, P.J., Pitman, R.K., Bush, G., Macklin, M.L., Lasko, N.B., Orr, S.P., *et al.* (2001). An fMRI study of anterior cingulate function in posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry. 50*:932-942.

Siever, L.J., Buchsbaum, M.S., New, A.S., Spiegel-Cohen, J. Wei, T., Hazlett, E.A., Sevin, E., *et al.* (1999). d,l-fenfluramine response in impulsivie personality disorder assessed with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacol. 20*:431-432.

Sirigu, A., Cohen, L., Zalla, T., Pradat-Diehl, P., Van Eeckhout, P., Grafman, J., y Agid, Y. (1998). Distinct frontal regions for processing sentence syntax and story grammar. *Cortex. 34*:771-778.

Small, D.M., Gregory, M.D., Mak, Y.E., Gitelman, D., Mesulam, M.M., y Parrish, T. (2003). Dissociation of neural representation of intensity and affective valuation in human gustation. *Neuron. 14*(39):581-583.

Smith, E.E., y Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science. 283*:1657-1661.

Smith, J.D., Reisberg, D., y Wilson, M. (1992). Subvocalization and auditory imagery: Interactions between the inner ear and inner voice. In: D. Reisberg (ed.). *Auditory Imagery.* New Jersey: Lawrence Erlbaum, pp. 95-119.

Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Grer, P.J., Constantine, D., y Kelly, T.M. (2000). A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry. 47*:540-547.

Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Becker, C., Greer, P.J., Kelly, T.M., y Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res. 123*:153-163.

Sonnby-Borgström, M. (2002). Automatic mimicry reactions as related to differences in emotional empathy. *Scand. J. Psychol. 43*:433-443.

Sowell, E.R., Thompson, P.M., Tessner, K.D., y Toga, A.W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: inverse relationhships during post adolescent brain maturation. *J. Neurosci. 21*:8819-8829.

Starkstein, S.E., y Robinson, R.G. (1993). Depression in cerebrovascular disease. In: S.E. Starkstein, and R.G. Robinson (eds.). *Depression in Neurologic Disease.* Baltimore: Johns Hopkins Press, pp. 28-49.

Starkstein, S.E., Robinson, R.G., y Price, T.R. (1987). Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain. 110*:1045-1059.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Strakowski, S.M. (2002). Differential brain mechanisms in bipolar and unipolar disorders: Considerations from brain imaging. In: J.E. Soares (ed.). *Brain Imaging in Affective Disorders*. New York: Marcel Dekker, Inc.

Sukhwinder, S.S., Bullmore, E., Simmons, A., Murray, R., y McGuire, P. (2000). Functional anatomy of auditory verbal imagery in schizophrenic patients with auditory hallucinations. *Am. J. Psychiatry. 157*:1691-1693.

Swedo, S.E., Pietrini, P., Leonard, H.L., Schapiro, M.B., Rettew, D.C., Goldberger, E.L., Rapoport, S.I., *et al.* (1992). Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch. Gen. Psychiatry. 49*:690-694.

Tamminga, C.A. (1999). Pruning during development. *Am. J. Psychiatry. 156*:168.

Tamminga, C.A., Thaker, G.K., Buchanan, R., Kirkpatrick, B., Alphs, L.D., Chase, T.N., y Carpenter, W.T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with flurodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry. 49*:522-530.

Tanji, J., Kurata, K., y Okano, K. (1985). The effect of cooling of the supplementary motor cortex and adjacent cortical areas. *Exp. Brain Res. 60*:423-426.

Teasdale, J.D., Howard, R.J., Cox, S.F., Ha, Y., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., y Checkley, S.A. (1999). Functional MRI study of the cognitive generation of affect. *Am. J. Psychiatry. 156*:209-215.

Tebartz, van Elst, L., Hesslinger, B., Thierl, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Lieb, K., *et al.* (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry. 54*:163-171.

Thaler, D., Chen, Y.C., Nixon, P.D., Stern, C.E., y Passingham, R.E. (1995). The functions of the medial premotor cortex. I. Simple learned movements. *Exp. Brain Res. 102*:445-450.

Thampi, A., Campbell, C., Clarke, M., Barrett, S., y King, D.J. (2003). Eye movements and neurocognitive function in treatment resistant schizophrenia: A pilot study. *Ir. J. Psychol. Med. 20:*6-10.

Todorov, A., Harris, L.T, y Fiske, S.T. (2006). Toward socially inspired social neuroscience. *Brain Res. 1079*:76-85.

Torrey, E.F., Webster, M., Knable, M., Johnston, N., y Yolken, R.H. (2000). The Stanley Foundation brain collection and Neuropathology Consortium. *Schizophr. Res. 44*:151-155.

Tsunoda, M., Kawaski, Y., Matsui, M., Tonoya, Y., Hagion, H., Suzuki, M., Seta, H., *et al.* (2005). Relationship between exploratory eye movements and brain morphomology in schizophrenia spectrum patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 255*:104-110.

Turella, L., Pierno, A.C., Tubaldi, E, y Castiello, U. (2009). Mirron neurons in humans: Consisting or confounding evidence? *Brain Lang. 108*:10-21.

Uddin, L.Q., Iacoboni, M., Lang, C., y Keenan, J.P. (2007). The self and social cognition: The role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends Cogn. Sci. 11*:153-157.

Uranova, N.A., Vostrikov, V.M., Orlovskaya, D.D., y Rachmanova, V.L. (2004). Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: A study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr. Res. 67*:269-275.

Ursu, S., y Carter, C.S. (2005). Outcome representations, counterfactual comparisons and the human orbito.

van den Heuvel, O.A., Veitman, D.J., Groenewegen, J.J., Witter, M.P., Merkelbach, J., Cath, D.C., Van Balkom, A.J., *et al.* (2005). Disorder-specific neuroanatomical correlates of attentional bias in obsessive-compulsive disorder, panic disorder, and hypochondriasis. *Arch. Gen. Psychiatry. 62*:922-933.

Volkow, N.D., Hitzemann, R., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Wolf, A.P., Dewey, S.L., y Handlessman, L. (1992). Long-term frontal brain metabolic changes in cocaine abusers. *Synapse. 11*:184-190.

Vollm, B., Richardson, P., Stirling, J., Elliott, R., Dolan, M., Chaudhry, I., Del Ben, C., *et al.* (2004). Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: Preliminary results of functional fMRI study. *Crim. Behav. Ment. Health. 14*:39-54.

Wager, T.D., y Smith, E.E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci. 3*:255-274.

Wagner, A.D., Shannon, B.J., Kahn, I., y Buckner, R.L. (2005). Parietal lobe contributions to episodio memory retrieval. *Trends Cogn. Sci. 9*:445-453.

Weinberger, D.R., Berman, K.F., y Chase, T.N. (1986). Prefrontal cortex physiological activation in Parkinson disease: effect of L-dopa. *Neurology. 36*(SuppL):170.

Whalen, C., y Schreibman, L. (2003). Joint attention training for children with autism using behavior modification procedures. *J. Child Psychol. Psychiatry. 44*:456-468.

Wicker, B., Keyseres, C., Plailly, J., Royet, J.R, Gallese, V., y Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in my insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron. 40*:655-664.

Williams, J.H.G., Waiter, G.D., Gilchrist, A., Perrettr, D.I., Murray, A.D., y Whiten, A. (2006). Neural mechanisms of imitation and mirror neuron functio-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*. *44*:610-621.

Winograd-Gurvich, C., Georgiou-Karistianis, N., Fitzgerald, P.B., Millist, L., y White, O.B. (2006). Self-paced and reprogrammed saccades: Differences between melancholic and non-melancholic depression. *Neurosci. Res. 56*:253-260.

Winston, J.S., Strange, B.A., O' Doherty, J., y Dolan, R.J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat. Neurosci*. *5*:277-283.

Winston, J.S., O' Doherty, J., Kilner, J.M., Perrett, D.I., y Dolan, R.J. (2007). Brain systems for assessing facial attractiveness. *Neuropsychologia*. *45*:195-206.

Winterer, G., Musso, F., Beckmann, C., Mattay, V., Egan, M.F., Jones, D.W., Callicott, J.H., *et al.* (2006). Instability of prefrontal signal processing in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 163*:1960-1968.

Wise, S.P., Fried, I., Olivier, A., Paus, T., Rizzolatti, G., y Zilles, K.J. (1996). Workshop on the anatomic definition and boundaries of the supplementary sensorimotor area. In: H.O. Lunders (ed.). *Supplementary Sensorimotor Area*. Philadelphia: Lippincott-Raven, pp. 489-496.

Wise, S.P., Boussaloud, D., Johnson, P.B., y Caminiti, R. (1997). Premotor and parietal cortex: Corticocortical connectivity and combinatorial computations. *Annu. Rev. Neurosci. 20*:25-42.

Woo, T.U., Whitehead, R.E., Melchitzky, D.S., y Lewis, D.A. (1998). A subclass of prefrontal gamma-aminobutyric acid axon terminals are selectively altered schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95*:5341-5346.

Yingling, C.D., y Skinner, J.E. (1977). Gating of thalamic input to cerebral cortex by nucleus reticularis thalami. In: J. Desmedt (ed.). *Attention, Voluntary Contraction and Event Related Cerebral Potential*. Basel: Karger, pp.70-96.

Zald, D.H., y Kim, S.W. (1996). Anatomy and function of the orbital frontal cortex: II function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*.. 8:249-261.

Zametkin, A.J., Nordahl, T.E., Gross, M., King, A.L., Semple, W.E., Rumsey, J., Hamberger, S., *et al.* (1990). Cerebral glucose metabolism in adults with hyperactivity of childhood onset. *N. Engl. J. Med. 323*:1361-1366.

Zhang, J.X., Zhuang, J., Ma., L., Yu, W., Peng, D., Ding, G., Zhang, Z., *et al.* (2004). Semantic processing of Chinese in left inferior prefrontal cortex studied with reversible words. *Neuroimage. 23*:975-982.

Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., Liu, Z., *et al.* (2007). Functional disintegration paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr. Res. 97*:194-205.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

7 Ganglios basales

Introducción

Los ganglios basales (núcleos basales) han sido considerados tradicionalmente como un sistema de control motor, por lo que sus lesiones casi siempre resultan en trastornos del movimiento. Recientemente investigaciones han arrojado que estas estructuras influyen en otros comportamientos relacionados con las emociones, estos estudios sobre la influencia conductual de los ganglios basales se debieron a la observación de que con frecuencia disfunciones emocionales y cognitivas acompañan a los trastornos del movimiento con origen en los ganglios basales; en algunos casos, manifestaciones psiquiátricas preceden a la acometida de síntomas motores. Con el advenimiento de técnicas de neuroimagenología, la investigación de la anatomía y la fisiología metabólica de estas estructuras ha revelado relaciones conductuales emocionantes.

La actividad motora es controlada por la intrincada interacción de tres sistemas mayores: la corteza cerebral, el cerebelo y los ganglios basales. Los milisegundos que intervienen entre el pensamiento y la acción son cruciales para nuestro ajuste en la sociedad moderna. Comprender las estructuras que influyen en esos milisegundos, como los ganglios basales, ayudará a desenmarañar algunos de los misterios del comportamiento humano. Es interesante que la mayoría de las señales de entrada a los ganglios basales provengan de la corteza cerebral y que la salida de sus señales regrese (por la vía del hipotálamo) a la corteza frontal (corteza motora, premotora y prefrontal). La corteza frontal, incluyendo las áreas prefrontales y media, juega un papel significativo en varias funciones de los ganglios basales.

Originalmente, éstos fueron descritos como un grupo de núcleos cerebrales (telencefálicos). Los ganglios basales clásicos incluyen el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido, el claustro y la amígdala; a partir de dicha descripción la amígdala ha sido reasignada al sistema límbico y, aunque poco se conoce de la función del claustro, no se le considera en esta ocasión. Un núcleo diencefálico, el núcleo subtalámico, ha sido añadido al grupo ya que está enlazado estrechamente con el caudado/putamen-globo pálido. La sustancia negra y el área tegmental ventral (núcleo mesencefálico) y el núcleo tegmental pedunculopontino (un núcleo del mesencéfalo-pontino; capítulo 10) se han añadido por la misma razón (figura 7-1). Algunos autores describen el complejo nigral como compuesto de la misma sustancia negra y el área tegmental ventral, la cual se encuentra justo medial a ella.

Los ganglios basales están divididos en dorsal y ventral (figura 7-2; Haber y Fudge, 1997a para una revisión detallada), y, en un sentido general, la división

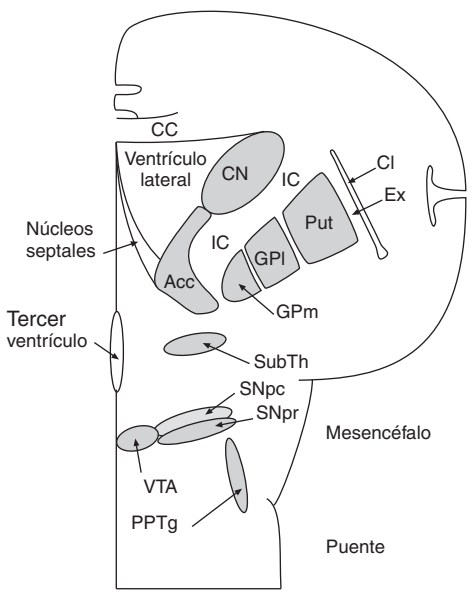


Figura 7-1. Representación esquemática de los ganglios basales y las estructuras cercanas. Los ganglios basales clínicamente significativos se encuentran sombreados. Acc, núcleo accumbens; CC, cuerpo calloso; Cl, claustro; CN, núcleo caudado (cabeza); IC, cápsula interna; Ex, cápsula externa; GPl, segmento lateral del globo pálido; GPm, segmeno medial del globo pálido; PPTg, núcleo tegmental pedunculopontino; Put, putamen; SNpc, *pars* compacta de la sustancia negra; SNpr, *pars* reticulata de la sustancia negra; SubTh, núcleo subtalámico; VTA, núcleo tegmental ventral.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

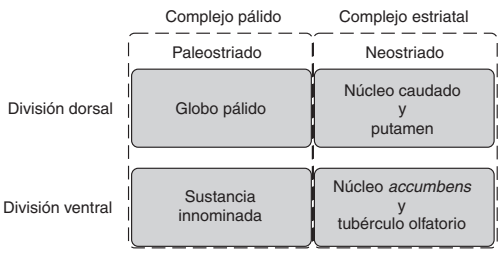


Figura 7-2. Los ganglios basales consisten en una división dorsal y una división ventral. La división dorsal contiene al globo pálido (paleostriado), al núcleo caudado y al putamen (neostriado). El paleostriado es continuo verticalmente con la sustancia innominada. El neostriado es continuo centralmente con el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio.

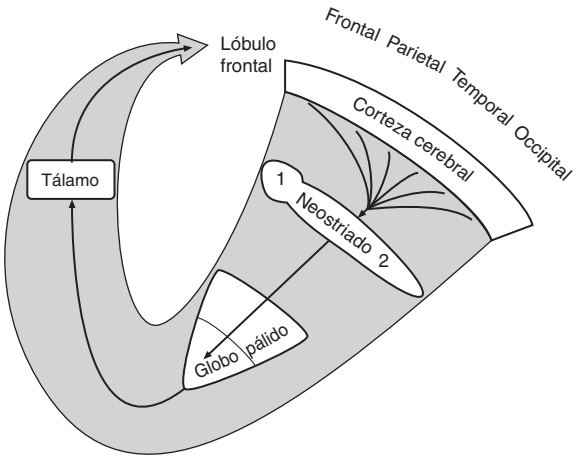


Figura 7-3. El patrón generalizado de conexiones que involucran a los ganglios basales forma un circuito desde la corteza a los ganglios basales y de regreso a la corteza por la vía del tálamo. 1, núcleo caudado; 2, putamen. Comparar con la figura 7-1 y la ruta directa de la figura 7-4.

dorsal se encuentra relacionada con funciones motoras, mientras que la división ventral contribuye en el comportamiento y reacciones emocionales.

Los ganglios basales reciben señales de la corteza cerebral y dirigen respuestas integradas de regreso a la misma (figura 7-3). La información cortical es procesada a través de una serie de canales paralelos múltiples al pasar las señales por los ganglios basales. El mecanismo básico de operación de estos ganglios es por un proceso de desinhibición, por lo consiguiente, el daño a los ganglios basales a menudo resulta en la liberación del comportamiento, usualmente en la forma de actividad motora incontrolable (p. ej., el temblor en la enfermedad de Parkinson).

Los ganglios basales son observados como parte de un mecanismo de planeación que impulsa los generadores de patrones motores, trabajan de cerca con niveles del lóbulo frontal para ayudar a seleccionar la respuesta motora apropiada a la situación actual y operan estrechamente con los lóbulos frontales en la adquisición, retención y expresión del comportamiento cognitivo (Graybiel, 1997). Regiones del núcleo caudado (estriado dorsal) al igual que del estriado ventral parecen ser importantes en la función cognitiva.

Viñeta clínica

La aparición de la anormalidad del movimiento y de los síntomas psiquiátricos puede separarse por muchos años. Casanova *et al.* (1995) reportaron el caso de una mujer a la que se le diagnosticó corea de Sydenham a la edad de 5 años. Los movimientos anormales se redujeron espontáneamente y nunca regresaron. A la edad de 28 años desarrolló alucinaciones auditivas y visuales, delirios de persecución y comportamiento antagonista. Su afecto era inapropiado y no tenía discernimiento. No respondió al tratamiento con neurolépticos típicos y murió a la edad de 60 años. La revisión microscópica reveló concreciones basofílicas rastreando los vasos de las paredes de los ganglios basales. Se observaron cantidades moderadas de minerales sobre el tejido de los ganglios basales, incluyendo hierro y calcio.

Estriado pálido dorsal y núcleos asociados

Neostriado (estriado dorsal)

El neostriado está compuesto por el putamen y el núcleo caudado (figura 7-2), éstos están separados anatómicamente por fibras de la cápsula interna (figura 7-1). El núcleo caudado ocupa una posición en el piso del ventrículo lateral dorsolateral al tálamo, el cual consiste de cabeza, cuerpo y cola. El cuerpo continúa caudalmente, lateral al tálamo, y se adelgaza poco a poco para formar la cola, la que se curva ventralmente hacia el lóbulo temporal para terminar cerca de la amígdala. El putamen se encuentra detrás del miembro anterior de la cápsula interna y medial a la cápsula externa (figura 9-1).

El neostriado es la puerta a los ganglios basales (figura 7-3), recibe fibras de todas las porciones de la corteza cerebral y de los núcleos intratalámicos del tálamo; por su parte, el neurotransmisor de la corteza es el glutamato. Las fibras aferentes de las regiones de los lóbulos frontal y parietal pueden tener blancos preferentes dentro del neostriado, en cambio las fibras del área motora del lóbulo frontal (área de Brodman 6) y de la corteza somestésica primaria (AB 1, 2 y 3) terminan predominantemente en células del putamen.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las fibras de la corteza prefrontal dorsolateral y de la corteza de asociación somestésica (AB 5 y 7) terminan en células en el núcleo caudado. Estas diferencias en las fibras de proyección cortical apoyan el concepto de que hay diversidad en el funcionamiento entre el núcleo caudado y el putamen. Las neuronas localizadas dentro del neostriado (interneuronas) utilizan acetilcolina como neurotransmisor, mientras que las fibras eferentes de ambos componentes del neostriado son ácido g-aminoburíticas (GABA)érgicas (GABA es uno de los principales neurotransmisores inhibitorios del sistema nervioso central). Las fibras eferentes del neostriado terminan en la sustancia negra y en los segmentos lateral y medial del globo pálido (figura 7-3).

Se piensa que el neostriado es un depósito de programas motores comunes y actúa como un comparador en funciones de compuerta y selección; puede funcionar en respuesta a señales sensoriales externas o a órdenes de varias regiones de la corteza. Normalmente el neostriado trabaja con la corteza frontal para inhibir los impulsos motores que sean inapropiados, por ejemplo, es normal generar una acción de despedida con el brazo en respuesta a una persona que sale de la casa; sin embargo, es inapropiado generar la misma señal de despedida al cónyuge que sale de la casa para tirar la basura. Se sugiere que el putamen trata comportamientos motores, mientras que el núcleo caudado controla los pensamientos y sensaciones (Baxter *et al.*, 1990).

El núcleo caudado juega un papel clave en el orden serial de los movimientos y del comportamiento (Aldridge y Berridge, 1998). Las señales de entrada dopaminérgicas desde la sustancia negra se correlacionan con la activación del aprendizaje de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda y el área del cíngulo anterior. Cabe mencionar que se encontró que esta correlación se perdía en los pacientes con Parkinson

Viñeta clínica

Un hombre hipertenso de 52 años de edad desarrolló delirio que se despejó lentamente dejándolo en un estado apático profundo. Permanecía desconectado y desinteresado y no realizaba ninguna actividad. Cuando se le hablaba respondía con pocas palabras, pero nunca iniciaba la conversación. Se detectó infarto reciente en la cabeza del caudado izquierdo con imágenes topográficas por computadora, delineada claramente dos meses después con imágenes de resonancia magnética (figura 7-4). Al año siguiente del evento estaba distraído, irritable y se frustraba fácilmente. Presentaba poca iniciativa, distanciamiento de las actividades previas y poca atención a su apariencia o peso. Finalmente perdió su trabajo como director de escuela.

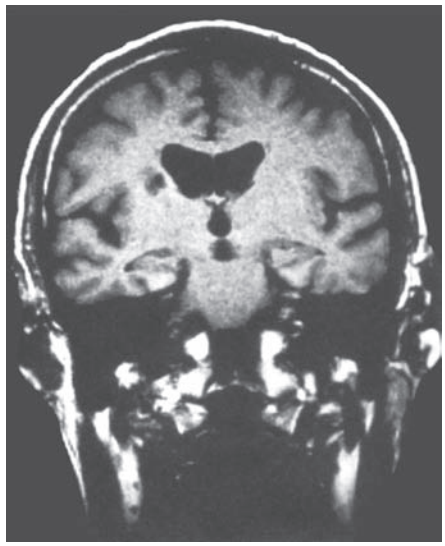


Figura 7-4. Una imagen de resonancia magnética (con sopesamiento por T1), vista coronal, tomada dos meses después de que su evento agudo (del paciente) mostrara afectación dorsolateral predominante del núcleo caudado derecho. (Reproducido con autorización de Mendez *et al.,* 1989.)

en etapa temprana (Carbon *et al.*, 2004); no obstante, en estos pacientes se incrementó la activación cortical sugiriendo compensación por la pérdida de función estriatal en el aprendizaje secuencial (Nakamurta *et al.*, 2001).

La administración continua de D-anfetamina durante tres días produce degeneración de los axones en el neostriado, al igual que en la corteza frontal motora de ratas. El daño a las terminales axonales de dopamina se parece mucho al observado en el neostriado después de la administración de 1-metil-4 fenil-1, 2, 3, 6-tetrahidropiridina (MPTP) (Ryan *et al.*, 1990).

En la esfera motora, las lesiones en el núcleo caudado rostroventral pueden producir coreoatetosis en el lado contralateral. En la esfera del comportamiento, la abulia es la perturbación más común reportada con las lesiones del núcleo caudado, incluye apatía, pérdida de la iniciativa y de pensamientos espontáneos (Bhatia y Marsden, 1994).

DeLisi *et al.* (1991) reportaron un reducido volumen del núcleo caudado en pacientes esquizofrénicos. Más recientemente se informó de un decremento significativo (14%) en el volumen del núcleo caudado en pacientes esquizofrénicos vírgenes a los neurolépticos (Keshavan *et al.*, 1998). Esto no parece ser específico para el diagnóstico ya que las reducciones en el volumen del núcleo caudado han sido reportadas en pacientes psicóticos no esquizofrénicos y en aquéllos con depresión (Krishnan *et al.*, 1992). Estas reducciones no fueron acompañadas por descensos en el putamen.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Se ha registrado que los sitios de enlazamiento estriatales son significativamente más abundantes en los usuarios de cocaína. La severidad en el empleo de ésta se correlaciona con el número de sitios de enlazamiento (Little *et al.*, 1999).

Pálido dorsal (paleostriado)

El globo pálido es la división dorsal del paleostriado (figura 7-2) y se encuentra medial al putamen (figuras 7-1, 7-3 y 9-1). Consiste en un segmento lateral y otro medial separados por una franja de fibras. Los cuerpos celulares del segmento lateral proyectan fibras que terminan en el segmento medial. El segmento medial, por su parte, es un importante núcleo de salida de los ganglios basales. El putamen y el globo pálido se encuentran adyacentes uno al otro y colectivamente se llaman núcleo lentiforme.

La depresión es un hallazgo común en las enfermedades que afectan al globo pálido. Un modelo neuroanatómico de la depresión después de las lesiones al globo pálido se enfoca en la inhibición aumentada de la corteza frontal (Lauterbach *et al.*, 1997; Lauterbach, 1999).

Ames *et al.* (1994) encontraron que de 46 pacientes con degeneración del lóbulo frontal, 78% mostraron comportamientos repetitivos variando de estereotipos motores a comportamiento obsesivo-compulsivo complejo. Estos sujetos tuvieron daños adicionales en las regiones de los ganglios basales, caudado y del pálido. Se postula que el daño combinado al lóbulo frontal, el núcleo caudado y el globo pálido pueden explicar el comportamiento repetitivo mostrado en la degeneración del lóbulo frontal y posiblemente en el TOC idiopático (Ames *et al.*, 1994). Las lesiones anóxicas, como las producidas por el envenenamiento por monóxido de carbono, pueden resultar en infartos bilaterales del globo pálido y ocasionar obsesiones, compulsiones y síndrome semejante al de Tourette (Salloway y Cummings, 1994).

Viñeta clínica

Un hombre diestro de 59 años de edad se sometió a palidotomía por un mal de Parkinson de larga duración. Inmediatamente después de la palidotomía, el paciente comenzó a exigir sexo hasta 12 o 13 veces al día. Se masturbaba frecuentemente y hacía proposiciones sexuales a las amigas de su esposa. Comenzó a contratar desnudistas y a conducir por la ciudad buscando prostitutas. Pasaba horas en Internet buscando sexo y comprando materiales pornográficos. El paciente también presentaba irritabilidad y energía incrementada sugiriendo comportamiento hipomaniaco. La variación en la colocación de la palidotomía (figura 7-5) o su extensión más allá del sitio apropiado, podría haber ocasionado hipersexualidad y posible comportamiento tipo maníaco. Su palidotomía podría haber afectado al sistema estriado pálido ventral del paciente.

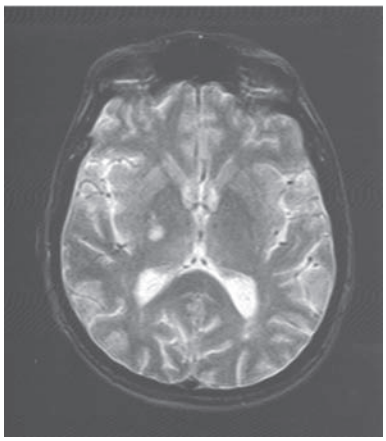


Figura 7-5. Una imagen de resonancia magnética (sopesada por T2) demostró intensidad de señal aumentada en el globo pálido ventrolateral a la derecha. (Reproducido con autorización de Mendez *et al.*, 2004.)

Núcleo subtalámico (subtálamo)

El núcleo subtalámico se encuentra debajo del tálamo y es contiguo a la sustancia negra en su extremo caudal. Los cuerpos celulares localizados en el segmento lateral del globo pálido se proyectan al subtálamo (figura 7-6) y las fibras eferentes de este último lo hacen al segmento medial del globo pálido y a la *pars reticulata* de la sustancia negra. El subtálamo es un componente clave de la ruta indirecta a través de los ganglios basales. Los infartos o tumores que afectan al subtálamo producen hemibalismo contralateral y las extremidades afectadas a menudo exhiben disminución del tono muscular.

Sustancia negra

La sustancia negra es uno de los ganglios basales y está localizada en el mesencéfalo (figura 7-1). La neuromelanina hallada en la *pars compacta* de la sustancia negra es un producto secundario del metabolismo de la dopamina y le da a ésta su apariencia oscura, como en la necropsia. La sustancia negra consiste de dos divisiones definidas: la *pars reticulata* y la *pars compacta*.

La *pars compacta* contiene células que producen dopamina y da origen a fibras que se proyectan al núcleo caudado y al putamen, y que componen el tracto nigrostriatal (mesostriatal). Se cree que los axones que conforman dicho tracto interactúan con sitios receptores de dopamina, donde los neurolépticos ocasionan trastornos del movimiento. La *pars compacta* envía fibras dopaminérgicas al neostriado, involucrando tanto a la ruta directa como a la indirecta, estas fibras, que actúan sobre los receptores de dopamina D_1, activan la ruta directa y aumentan la actividad motora; por el contrario, las fibras dopaminérgicas que actúan sobre los receptores D_2 activan la ruta indirecta y disminuyen la actividad motora. Los receptores D_2 tienden a estar concentrados en el segmento lateral del globo

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

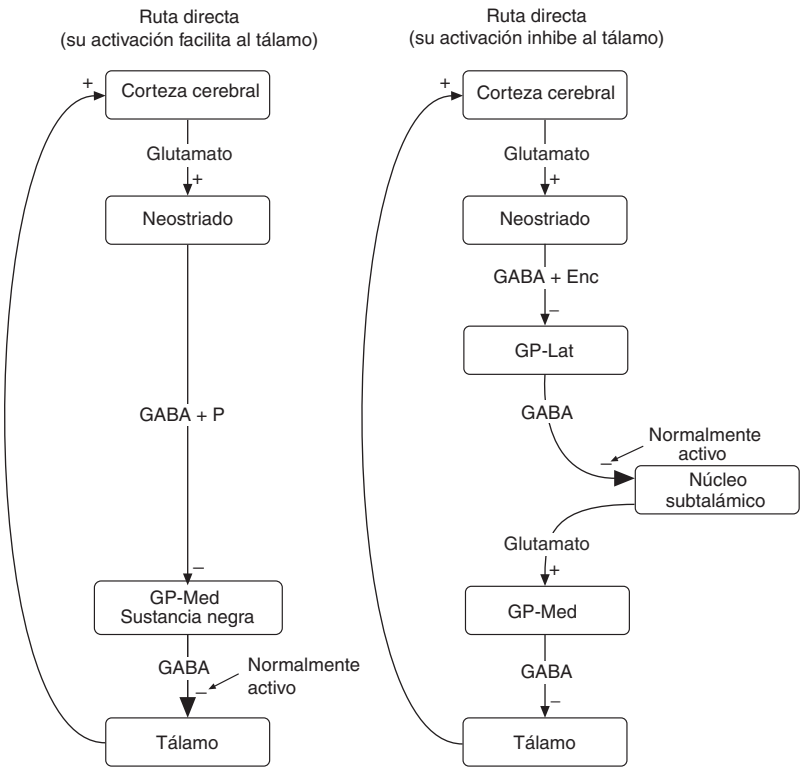


Figura 7-6. Hay dos rutas que pasan a través de los ganglios basales: la directa y la indirecta. Cuando el cuerpo está en reposo, el tálamo es inhibido. Cuando se requiere actividad muscular, el tálamo se desinhibe. Cuando es activada por la corteza cerebral, la ruta directa aumenta la salida de señales al tálamo. La ruta indirecta disminuye la salida al tálamo. La sustancia negra identificada en esta ilustración representa sólo la *pars reticulata*. El GABA de la ruta neostriatal directa es acompañado del cotransmisor sustancia P (P). El GABA de la ruta indirecta neostriatal es acompañado por el cotransmisor encefalina (Enc). GP, globo pálido; Med, medial; Lat, lateral.

pálido. En general, un aumento en el nivel de dopamina en el neostriado parece cambiar el equilibrio hacia la ruta directa y a un incremento en la actividad (figura 7-6).

La dopamina es un neurotransmisor de acción relativamente lenta, por tanto, algunos autores la describen como un neuromodulador. Su liberación precede a la actividad motora; es inhibidora de las neuronas del estriado y, al ser liberada, disminuye la tasa espontánea de éstas. La supresión espontánea vuelve las neuronas estriatales individuales más sensibles a las señales excitatorias de la corteza cerebral, de esta manera, la liberación de la dopamina prepara al estriado para la actividad motora bajo la dirección de la corteza cerebral.

Las neuronas de dopamina forman pares compactos que se proyectan principalmente al cuerpo estriado dorsal y ventral, en donde son cruciales para el control motor basado en las recompensas. Sus señales proporcionan un error de predicción de la recompensa (diferencia entre el valor de la recompensa real y el valor esperado de la misma) para que el comportamiento motor la maximice (Schultz, 1998). Sus señales también codifican los sucesos ambientales novedosos que pueden producir un cambio inmediato en el comportamiento motor (Redgrave y Gurney, 2006). En general, modulan el valor anticipado de la recompensa de una acción inminente (Hikosaka *et al.*, 2006; Nakamura y Hikosaka, 2006).

Las evidencias de los estudios con ratones apoyan la hipótesis de que las células madre del mesencéfalo resultan en neurogénesis en la sustancia negra. La velocidad de recambio es menor que la del giro dentado (capítulo 11). Las lesiones ocasionan aumento en el reemplazo neuronal (Zhao *et al.*, 2003).

La *pars* reticulata de la sustancia negra es un núcleo de salida de los ganglios basales muy similar al segmento medial del globo pálido. Esta división de la sustancia negra da origen a las fibras nigrotalámicas. La *pars reticulata* y el segmento medial del globo pálido son los dos principales núcleos de salida de los ganglios basales, ambos se proyectan al tálamo.

Los efectos colaterales extrapiramidales de los antipsicóticos se deben a su capacidad de bloquear los receptores D_2. Estos efectos colaterales incluyen la distonía; la acatisia, que es la incapacidad de permanecer quieto, a veces confundida con inquietud o agitación psicótica; el seudoparkinsonismo y la discinesia tardía, el peor de los efectos secundarios, asocia-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

do con la terapia a largo plazo, cuya presencia es hasta de 50% en individuos que reciben este tratamiento, y puede no desaparecer incluso cuando el medicamento es discontinuado. Aunque la dopamina, los receptores de dopamina o ambos puedan estar involucrados en la esquizofrenia, no hay diferencias en la densidad de receptores D_2 en el neostriado de pacientes esquizofrénicos libres de fármacos, en comparación con sujetos de control (Okubo *et al.*, 1997).

La atrofia de los cuerpos celulares neuronales en la *pars compacta* de la sustancia negra conduce a la pérdida de dopamina y a la enfermedad de Parkinson. Los efectos colaterales de la terapia de reemplazo de dopamina (levodopa o L-dopa) incluyen discinesias y alucinaciones. Por otro lado, el trasplante intracelular de tejido mesencefálico fetal dopaminérgico tiene pocas secuelas psiquiátricas reportadas, sin embargo, el trasplante de tejido medular adrenal a menudo ocasiona psicosis o delirio (Price *et al.*, 1995). Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad de Parkinson exhiben deterioro cognitivo, en la función visoespacial, la función ejecutiva y la memoria (Savage, 1997).

Estudios de neuroimagenología revelaron que el metabolismo en los núcleos caudados y en la corteza orbitofrontal de los pacientes con enfermedad de Parkinson deprimidos es más bajo que en individuos con Parkinson no deprimidos (Mayberg *et al.*, 1990). Las lesiones anteriores izquierdas que involucran al núcleo caudado tienen mayor riesgo de depresión sin importar el grado de discapacidad ocasionada por el infarto (Starkstein *et al.*, 1987). Éste y otros resultados (George *et al.*, 1993) sugieren que la depresión asociada con el mal de Parkinson puede involucrar al núcleo caudado (Lafer *et al.*, 1997).

A los pacientes con Parkinson se les diagnostica con mayor frecuencia (40%) depresión que a los sujetos con otras discapacidades (Ehmann *et al.*, 1990; Menza y Mark, 1994), la cual, además, es acompañada de alta incidencia de síntomas de ansiedad (Cummings, 1992; Starkstein y Mayberg, 1993). Los sujetos con Parkinson y con depresión muestran pérdida celular significativa en el área tegmental ventral (Torack y Morris, 1988). Esta área se halla justamente medial a la sustancia negra y suministra dopamina al sistema límbico y a la corteza. Se ha sugerido que la depresión en la enfermedad de Parkinson es común en pacientes con signos correspondientes a la dopamina, es decir, como perturbación del andar y rigidez, pues los sujetos con este padecimiento y con disfunción cerebral izquierda tienen mayor incidencia de depresión que los que presentan disfunción cerebral derecha (Cummings, 1992; Starkstein y Mayberg, 1993). Asimismo, la depresión se correlaciona con metabolismo disminuido en la cabeza del caudado y de la corteza orbitofrontal (Mayberg *et al.*, 1990).

Viñeta clínica

En un hospital, presentaron para atención médica a un hombre de 79 años de edad que había sufrido un cambio de personalidad agudo. Repentinamente había empezado a actuar en forma extraña, contando historias raras y haciendo cosas inusuales como servirle a su esposa atún en la leche. Sus vecinos se quejaban de que había dejado de atender su casa y permitía que sus perros orinaran y defecaran por todo el interior. Al examinarlo, se descubrió que el paciente era distraído, desinhibido y despreocupado, sobre todo con su descuidada apariencia. Era amigable y locuaz; le guiñaba el ojo y hacía insinuaciones sexuales al personal femenino del hospital. No hubo otros datos neurológicos y la tomografía computarizada mostró un infarto lacunar reciente en el núcleo caudado izquierdo.

Conexiones del sistema estriado pálido (circuito esqueletomotor)

Circuitos paralelos

Se reconocen cuatro circuitos definidos que involucran a los ganglios basales, son paralelos entre ellos, pero cada uno sirve por separado a un comportamiento. El circuito mejor conocido está asociado con los trastornos del movimiento de la enfermedad de los ganglios basales, es llamado circuito esqueletomotor y consiste en un circuito directo y uno indirecto (figura 7-6). El circuito oculomotor controla la acción de los músculos extraoculares. Además de lo anterior, se reconocen dos circuitos adicionales, pero se han estudiado menos: el circuito de asociación, que se cree que está subordinado a la cognición, y el circuito límbico, relacionado con las emociones. Los cuatro circuitos tienen ciertos elementos en común; primero, cada uno recibe señales de diferentes áreas de la corteza; segundo, cada uno envía señales a través de los ganglios basales, pero las regiones utilizadas pueden diferir; tercero, los cuatro transmiten al tálamo antes de enviar señales de regreso a la corteza; cuarto, todos envían señales de vuelta al lóbulo frontal, pero difiere la porción exacta a la que se dirigen. Aunque cada circuito está separado, sus acciones están influidas por la actividad de los otros debido a las interneuronas localizadas dentro de los ganglios basales. Tres de los circuitos están asociados con el sistema estriado páli-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

do, el cuarto, el circuito límbico, está correlacionado con el sistema estriado pálido ventral.

Circuito esqueletomotor

Ruta directa

Las conexiones de los ganglios basales clásicos son relativamente bien conocidas, aunque su modo exacto de operación sigue sin ser claro (Graybiel, 1995). La ruta directa es un circuito que tiene su origen en la corteza cerebral (figuras 7-3 y 7-6), desciende hacia los ganglios basales y después regresa a la corteza por la vía del tálamo, las fibras de ésta se proyectan al neostriado (núcleo caudal y putamen), con el efecto de canalizar fibras hacia las células; por su parte, las fibras del neostriado discurren hacia el segmento medial del globo pálido, y las eferentes de éste terminan en la división anterior del núcleo ventrolateral del tálamo, que se proyecta de regreso al lóbulo frontal. Las regiones corticales que reciben señales de los ganglios basales parecen tener propiedades comunes, poseen entradas sensoriales significativas, están comúnmente involucradas en actividades del premovimiento y responden a estímulos con significado motivacional. Las lesiones en estas áreas corticales resultan en déficit de atención y en movimientos defectuosos.

La ruta directa (básica) funciona sobre el principio de la desinhibición; es decir, las células del tálamo ventrolateral se proyectan a la corteza motora suplementaria y facilitan la actividad motora, éstas dispararían constantemente si no fuera porque las células de salida del segmento medial del globo pálido son tónicamente activas, que contienen GABA, la cual inhibe la actividad en el núcleo ventrolateral del tálamo. Los eferentes de la corteza contienen glutamato, un neurotransmisor excitativo. Cuando llega una señal al neostriado de la corteza solicitando respuesta motora particular, el glutamato ocasiona que células seleccionadas del neostriado disparen, estas células contienen GABA, el cual inhibe a las células tónicamente activas por GABA del segmento medial del globo pálido. La acción del GABA neostriatal inhibe la acción de las células GABAérgicas del globo pálido, la cuales normalmente evitan la acción del tálamo; al bloquear la acción de las neuronas inhibidoras del globo pálido, las neuronas del núcleo ventrolateral del tálamo son liberadas (desinhibidas); el tálamo dispara y activa las regiones motoras del lóbulo frontal.

Ruta indirecta

Los componentes de la ruta indirecta son parecidos a los de la ruta directa, pero con una desviación a través del segmento lateral del globo pálido y el núcleo subtalámico (figura 7-6). En la ruta indirecta, el núcleo ventrolateral del tálamo es inhibido por la actividad de las neuronas GABAérgicas del segmento medial del globo pálido, igual que con la ruta directa; sin embargo, estas neuronas son alentadas a disparar más rápido sólo cuando están inhibidas las neuronas GABAérgicas normalmente activas del segmento lateral del globo pálido.

Mientras que el efecto general de la ruta directa es aumentar la actividad cortical, el de la ruta indirecta es disminuir la actividad cortical. Durante un estado normal de reposo las dos rutas están en equilibrio, con una pequeña ventaja para la ruta indirecta. Es importante notar que las neuronas neostriatales GABAérgicas que sirven a las dos rutas llevan cada una un neurotransmisor diferente (figura 7-6).

Una serie de circuitos paralelos, probablemente miles, corren de la corteza prefrontal a los ganglios basales, después al tálamo y, de regreso, hacia la corteza. El estriado juega un papel al apoyar el movimiento y el pensamiento, y está activo en el aprendizaje de procedimientos.

Circuito oculomotor

El circuito oculomotor está involucrado en el control de los movimientos oculares y se origina desde áreas más restringidas de la corteza que los otros circuitos. La entrada de señales al circuito oculomotor sale de cuerpos celulares localizados en el campo ocular frontal y la corteza parietal posterior (capítulo 6, campo ocular frontal [pág. 89]). Este circuito apunta hacia áreas de control oculomotor de la corteza frontal.

Circuito de asociación

El circuito de asociación recibe señales de muchas áreas de la corteza, y existe la hipótesis de que es responsable de relacionar la actividad motora con blancos del espacio extrapersonal y que puede jugar un papel especial en la coordinación ojo-mano. El circuito de asociación se proyecta al área de asociación frontal; esta área, especialmente la corteza prefrontal dorsolateral, es importante para organizar el comportamiento en el espacio y el tiempo (capítulo 6, corteza prefrontal dorsolateral [pág. 94]).

Estriado pálido ventral y núcleos asociados

Estriado ventral (estriado límbico)

El estriado ventral también es conocido como el estriado límbico e incluye una serie de estructuras ha-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

lladas en la parte frontal del cerebro basal, entre ellas, el núcleo *accumbens*, el tubérculo olfativo y las extensiones ventrales del núcleo caudado y el putamen. Mucho del pálido ventral parece ser una extensión ventral del globo pálido e incluye la sustancia innominada y el núcleo basal (de Meynert).

Núcleo *accumbens*

El núcleo *accumbens* es una pequeña zona cerca de la línea media justamente rostral al diencéfalo; se encuentra en la base del tabique pelúcido y es continuo por arriba con el caudado y el putamen, extendiéndose centralmente como tubérculo olfatorio (figura 7-1). Se reconocen dos subdivisiones importantes del núcleo: el centro y su cubierta, el primero representa una extensión ventromedial del caudado y el putamen (no hay nada distinguible entre el caudado, el putamen y el centro); la segunda rodea al centro sobre sus lados medial y ventral, se extiende caudomedialmente para fundirse con la división central de la amígdala extendida, proporcionando evidencia de la relación entre el núcleo *accumbens* y el sistema límbico. El núcleo de la cama de la estría terminal forma parte de la amígdala extendida y es anatómicamente similar a la base del núcleo acúmbeo (Carboni *et al.*, 2000). Aglomeraciones distintas de células por todo el núcleo sugieren que diferentes regiones de éste pueden operar selectivamente bajo diversas condiciones funcionales (De Olmos y Heimer, 1999).

Proyecciones de la corteza prefrontal, de los núcleos de la línea media del tálamo, del hipocampo y de la amígdala basal terminan tanto en el centro como en la cubierta del núcleo *accumbens*, las correspondientes a la cubierta terminan en el núcleo basal (de Meynert), que es la fuente de las fibras colinérgicas a la corteza. A través del núcleo basal estas conexiones pueden permitir a la cubierta del núcleo *accumbens* influir en la excitación, atención y función cognitiva (Heimer *et al.*, 1997). La cubierta es diferente del centro porque tiene fibras que se proyectan directamente al núcleo central de la amígdala extendida y al hipotálamo lateral. Las conexiones al cascarón de la amígdala sugieren que el núcleo *accumbens* puede facilitar el comportamiento autónomo y el orientado a metas (Alheid y Heimer, 1996).

El núcleo *accumbens* ha sido descrito como una interfase límbica-motora. Está en posición para unir estructuras "motivacionales" límbicas y sus señales de salida se dirigen a estructuras asociadas con procesos motores, incluyendo al globo pálido, la sustancia negra y el núcleo tegmental pedunculopontino (Winn *et al.*, 1997).

El núcleo *accumbens* y la dopamina han sido asociados con los efectos recompensantes de los carbohidratos, así como con los fármacos de abuso como el alcohol, la cocaína, la anfetamina y la morfina (Blum *et al.*, 1996a). También está involucrado con la abstinencia relacionada con estos fármacos y con los efectos de los antipsicóticos (Alheid y Heimer, 1996). En un modelo de esquizofrenia se propone que un aumento en la cantidad de la dopamina liberada en el núcleo *accumbens* por la ruta mesolímbica desde el área tegmental ventral es responsable de los síntomas psicóticos positivos (Gray *et al.*, 1991; Gray, 1998). En tanto, un modelo de psicopatología de la esquizofrenia sugiere que anormalidades en la proyección del hipocampo al núcleo *accumbens* pueden ser responsables de la psicosis y la desorganización del pensamiento de la esquizofrenia (Csernansky y Bardgett, 1998).

Pálido ventral

Varios núcleos dentro de la sustancia innominada junto con el área preóptica lateral componen el pálido ventral, que es continuo con el globo pálido (pálido dorsal), que se localiza arriba de él.

Núcleo basal (de Meynert)

El núcleo basal compone gran porción de la sustancia innominada; en sus neuronas se origina la mayor parte de la acetilcolina hallada en el cerebro. Asimismo, proyecta fibras a la neocorteza, el hipocampo, la amígdala, el tálamo y el tallo cerebral, y recibe fibras de la amígdala, el hipotálamo (capítulo 8), el núcleo pedunculopontino y el mesencéfalo (capítulo 10).

Se cree que el núcleo basal es importante para integrar funciones subcorticales, así pues, medicamentos como la escopolamina, que bloquean la acetilcolina, pueden ocasionar confusión y trastornos en la memoria. En la enfermedad de Alzheimer se ha descrito pérdida de las neuronas acetilcolinérgicas del núcleo basal (Price *et al.*, 1982). Sin embargo, la acetilcolina desaparece de las terminales de los axones antes de ser reducida en los cuerpos celulares del núcleo basal. Esto sugiere que la pérdida de células nerviosas del núcleo basal es secundaria a una necrosis hacia atrás de los axones (Sofroniev *et al.*, 1983; Herholz *et al.*, 2004).

Área tegmental ventral

El área tegmental ventral ha sido incluida recientemente como uno de los ganglios basales (figuras 7-1, 10-3 y 10-4). Está localizada en el mesencéfalo y aparece como una extensión ventromedial de la *pars com-*

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

pacta, con la que, además de su proximidad, sirven en funciones similares y tienen una composición histoquímica parecida. Por esta razón han sido identificadas como los dos componentes del "complejo nigral" (Ma, 1997). Como la *pars compacta* de la sustancia negra, el área tegmental ventral contiene una gran población de neuronas dopaminérgicas.

El parecido entre las células en la sustancia negra y el área tegmental ventral ha sugerido la existencia de una hilera dorsal y una hilera ventral de neuronas dopaminérgicas. La primera hilera incluye una franja de neuronas que se extiende a través de la sustancia negra dorsal *pars compacta* y del área tegmental ventral contigua; la segunda hilera consiste en células de la sustancia negra ventral *pars compacta* y su correspondiente grupo de neuronas del área tegmental ventral. Las evidencias sugieren que las neuronas de la hilera dorsal están estrechamente enlazadas con el sistema límbico; en cambio, las neuronas dopaminérgicas de la hilera ventral son influidas por las regiones límbicas, pero están más enlazadas con áreas del estriado, que son importantes para el control sensoriomotor (Haber y Funge, 1997b).

Las proyecciones descendentes al área tegmental ventral incluyen conexiones indirectas del hipocampo y por la vía de los núcleos septales y el hipotálamo. Estas conexiones cercanas a las estructuras del sistema límbico condujeron a Nauta (1958) a incluir el área tegmental ventral como parte del "área límbica del mesencéfalo", dicha área se proyecta a través del haz medial del cerebro delantero a las zonas límbicas (sistema mesolímbico) y corticales (sistema mesocortical). Los objetivos de las fibras dopaminérgicas desde el área tegmental ventral incluyen la corteza prefrontal dorsolateral y medial, el giro del cíngulo anterior (sistema mesocortical), el núcleo *accumbens*, el hipocampo y la amígdala (sistema mesolímbico). Los núcleos talámicos de la línea media y medial se consideran como parte del tálamo límbico y también son objetivo de fibras dopaminérgicas ascendentes (capítulo 9).

Hay evidencias de que muchas de las fibras que componen la proyección mesocortical se originan en neuronas tanto del área tegmental ventral como de áreas adyacentes del mesencéfalo, que incluyen regiones extendidas de la sustancia negra y el campo retrorubral; algunas fibras, sin embargo, se originan dentro del núcleo parabraquial y aunque se describe como sistema dopaminérgico, una cantidad sorprendente de fibras no son de neuronas productoras de dopamina. Parece que las proyecciones mesocorticales a la corteza prefrontal dorsal, a la corteza prefrontal ventromedial y a la corteza del cíngulo anterior son hechas por neuronas de tres diferentes regiones del mesencéfalo (Williams y Goldman- Rakic, 1998).

Se dice que el sistema dopaminérgico del área tegmental ventral está involucrado en la gratificación asociada con comportamientos recién aprendidos, en comparación con el mantenimiento de los que se aprenden previamente (Schultz *et al.*, 1995). Este sistema responde a un estímulo inesperado, a las recompensas primarias y al estímulo condicionado asociado con recompensa (Haber y Fudge, 1997a), por ejemplo, la inyección sistemática de cocaína en ratas produjo aumento en el glutamato extracelular en el área tegmental ventral y puede estar en la base de la sensibilización conductual a la cocaína (Kalivas y Duffy, 1998).

Bogerts *et al*. (1983) encontraron en los cerebros de seis pacientes esquizofrénicos que el tamaño de las neuronas que contienen neuromelanina del área tegmental ventral disminuyó y que el volumen de la sustancia negra se redujo, mas no hubo cambio en el número de neuronas o de células gliales. En sujetos con este padecimiento también se ha reportado aumento en la actividad del sistema mesolímbico (Kapur *et al.*, 2005), pero disminución en el área prefrontal. De este modo, se sugiere que los síntomas positivos de la esquizofrenia pueden reflejar hiperactividad mesolímbica, y que los negativos, hipoactividad mesocortical (Weinberger, 1987).

Núcleo tegmental pedunculopontino

El núcleo tegmental pedunculopontino se extiende caudalmente desde la sustancia negra medial al lemnisco lateral (figuras 7-1 y 10-3); usualmente se le considera como uno de los núcleos de la formación reticular (capítulo 10); sin embargo, sus conexiones con los ganglios basales y su importancia en el control motor han motivado a algunos autores a incluirlo entre éstos (Win *et al.*, 1997). Como el núcleo basal, el núcleo tegmental pedunculopontino es una fuente importante de acetilcolina, aunque también contiene neuronas dopaminérgicas y no dopaminérgicas. Mientras que las fibras del núcleo tegmental pedunculopontino se proyectan a la corteza frontal, el tabique, la amígdala, el globo pálido, la sustancia negra, el hipotálamo y el tálamo, reciben fibras del estriado dorsal (putamen, globo pálido, *pars reticulata* y núcleo subtalámico); el estriado ventral (núcleo *accumbens*); la amígdala, y la formación reticular del tallo cerebral (núcleos rafe y *locus ceruleus*) (Jones, 1990; Wainer y Mesulam, 1990).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Las conexiones límbicas del núcleo pedunculopontino (tabique, amígdala, pálido ventral, corteza prefrontal), junto con los estudios de comportamiento, subrayan su importancia en la memoria operacional y en la cognición, además del papel que juega en la regulación del núcleo basal (Decker y McGaugh, 1991); a su vez, las conexiones con otros núcleos basales sugieren su importancia en la actividad motora. Se sabe que es significativo en la locomoción y posiblemente esté involucrado en el temblor de la enfermedad de Parkinson. Parece ser crítico en los efectos de recompensa de los opiáceos y otros estimulantes y tiene un rol en la atención y la excitación (Steckler *et al.*, 1994). Como el *accumbens*, el núcleo tegmental pedunculopontino se considera una interfaz limbicomotora y puede estar involucrado con el cambio de respuesta y perseverancia. Incluso se piensa que está en posición de responder a señales del estriado ventral, a fin de inhibir una respuesta actuante mantenida por el estriado dorsal (Winn *et al.*, 1997).

La pérdida de células neuronales en el núcleo tegmental pedunculopontino se ha reportado en la enfermedad de Parkinson (Jellinger, 1991), la enfermedad de Alzheimer (Mufson *et al.*, 1988), y la parálisis supranuclear progresiva (Jellinger, 1988), debido a que el deterioro de los procesos de atención es un denominador común de estos trastornos.

Conexiones del sistema estriado pálido ventral (circuito límbico)

Adicionalmente a los otros circuitos de los ganglios basales, el sistema estriado pálido ventral forma otro circuito llamado límbico (figura 7-7), que es el menos conocido. Se cree que proporciona una interfase entre el sistema límbico y los sistemas motores. De lo que se conoce de las conexiones del sistema estriado pálido ventral parece haber muchos parecidos entre el patrón general de conectividad de este sistema y el estriado pálido dorsal (figuras 7-3 y 7-8). Las fibras límbicas al sistema estriado pálido ventral surgen del hipocampo y la amígdala (Burns *et al.*, 1996), y las fibras de muchas áreas corticales y de varios núcleos del tallo cerebral, incluyendo los núcleos rafe y el *locus ceruleus*, se canalizan juntas y convergen en el estriado ventral. Un gran contingente de fibras proviene del área tegmental ventral; la mayor parte de las eferentes del núcleo *accumbens* se proyectan al pálido ventral, que lo hace de regreso a blancos corticales y del tallo cerebral; el objetivo cortical primario es directamente la corteza prefrontal, e indirectamente por vía del núcleo mediodorsal del tálamo. Los objetivos del tallo

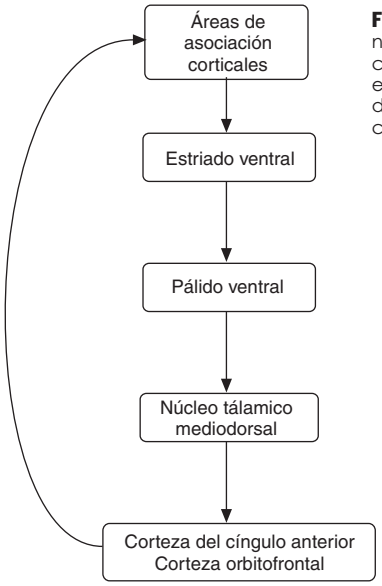


Figura 7-7. Patrón general del circuito límbico incluyendo núcleos estriatal ventral y pálido ventral. Compárese con la figura 7-9.

cerebral incluyen al núcleo tegmental pedunculopontino. Las evidencias indican que el sistema estriatal ventral está involucrado en el comportamiento emocional y con aspectos motivacionales del comportamiento motor (Graybiel, 1995).

La serotonina ha sido menos estudiada que la dopamina, pero también juega un papel en la función de los ganglios basales y se encuentra en todo el núcleo caudado y el putamen (Pazos y Palacios, 1985; Pazos *et al.*, 1985). La clomipramina, que actúa sobre el sistema serotoninérgico, ha sido útil para tratar síntomas de trastorno obsesivo-compulsivo. Se ha cuestionado si la serotonina puede jugar un papel en este trastorno (Insel y Winslow, 1992).

Estimulación cerebral profunda

La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en la colocación de una serie de electrodos en una parte específica del cerebro, éstos se conectan a un generador de pulsos implantados (GPI) colocado subcutáneamen-

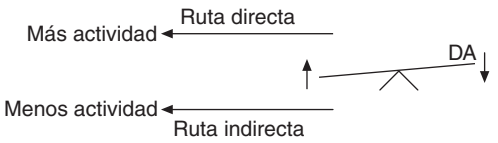


Figura 7-8. El sistema indirecto es la ruta normalmente activa. La acción de un aumento en el nivel de dopamina ha de facilitar la actividad motora. DA, dopamina.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

te por lo común justo por debajo de la clavícula. Los electrodos se ponen sobre el núcleo ventral intermedio (ventrointermedial) del tálamo para el temblor esencial familiar; para la distonía y la rigidez, la bradicinesia/acinesia y el temblor asociado con la enfermedad de Parkinson, se marca como objetivo el globo pálido o el núcleo subtalámico. Por su parte, para el control del dolor, se han estimulado los núcleos talámicos medial posterior ventral y lateral posterior ventral. La estimulación de la región subgenual del giro cingulado anterior (AB 25) ha sido efectiva en algunos casos de depresión (Lozano *et al.*, 2008; Mayberg *et al.*, 2005) (capítulo 8, núcleo habenular lateral [pág. 150]). Una ventaja importante de la ECP es que cambia la actividad cerebral en forma controlada y sus efectos son reversibles (Krauss, 2002).

El mecanismo de acción de la ECP no queda muy claro y tampoco se conocen completamente la(s) ruta(s) celular(es) que sigue dicha acción. Se ha demostrado que la ECP se asocia con un aumento acentuado en la liberación del trifosfato de adenosina (TFA) por los astrocitos cercanos, esta liberación genera la acumulación de su producto catabólico, la adenosina, cuya activación de su receptor A1en los ratones deprime la transmisión excitatoria en el tálamo y reduce tanto el temblor como los efectos colaterales inducidos por la ECP; además, la infusión intratalámica de los agonistas del receptor A1 en los ratones reduce directamente el temblor. Estos hallazgos suponen la existencia de mecanismos relacionados con la adenosina en la producción del temblor (Latini y Pedata, 2001; Bekar *et al.*, 2008).

Se han informado efectos colaterales neuropsiquiátricos, entre los que se hallan disfunción cognitiva, apatía, depresión, alucinaciones, juego de azar compulsivo e hipersexualidad (Burn y Trioster, 2004; Smeding *et al.*, 2006).

Consideraciones conductuales

Trastorno obsesivo-compulsivo

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una alteración multidimensional que incluye obsesión, revisión, simetría y orden, limpieza y lavado y coleccionismo (Leckman *et al.*, 1997). Existen respuestas hacia los estímulos relacionados con preocupaciones socioterritoriales sobre peligro, violencia, higiene, orden y sexo, comportamientos mediados por circuitos orbitofrontales-subcorticales. En individuos saludables las preocupaciones socioterritoriales y las respuestas a los estímulos percibidos como peligrosos son procesados a través del circuito orbitofrontal-caudado, e inhibidos cuando corresponden al camino indirecto. Los pacientes con TOC son particularmente sensibles a los estímulos socioterritoriales y a las preocupaciones relacionadas con peligro, violencia, higiene, orden, etc., y tienen un desequilibrio directo/indirecto que evita que inhiban los comportamientos relacionados con estos estímulos y cambien a comportamientos alternativos (Saxena *et al.*, 1998). Luxenberg *et al.* (1988) y Robinson *et al.* (1995) reportaron atrofia del caudado en pacientes con TOC. Se ha reportado aumento en el metabolismo de los sujetos de control en los hemisferios cerebrales completos, en los giros orbitales y en la cabeza de los núcleos caudados en los pacientes con TOC (figura 12-7; Baxter 1992; Saxena *et al.*, 1998). Existe la teoría de que lesiones caudadas pequeñas restringidas pueden ser responsables del TOC, mientras que lesiones más grandes de los núcleos caudados resultan en síntomas globales como los observados en la enfermedad de Huntington (Baxter *et al.*, 1990). Baxter *et al.* (1990) han propuesto que los tics motores crónicos se deben a lesiones pequeñas en el putamen. Este mismo autor (1992) presentó la teoría de que un déficit en la función del caudado conduce a represión inadecuada (es decir, filtrado) de las señales de entrada de la corteza orbital ("preocupación"). Este déficit permite que las señales de otras áreas corticales avancen hasta el globo pálido, donde se liberan al tálamo para llevar a cabo un comportamiento (figura 7-9). Por ejemplo, las sensaciones que señalan manos sucias pueden normalmente encontrarse con una respuesta apropiada: lavarse las manos; sin embargo, en caso de TOC, la capacidad de selección del neostriado es reducido, y la menor señal sensorial desde las manos suele disparar el lavado de manos. En este momento, incluso las señales de entrada no relacionadas con las manos pueden cruzar y producir el lavado de manos, de este modo la motivación y la iniciación de la actividad se originan en el giro del cíngulo anterior (capítulo 12.) Según Houck y Wise (1995), los ganglios basales hacen uso de reglas viejas cuando se les presentan estímulos ambientales y contextuales familiares. Depende de la corteza frontal alterar un patrón de respuesta aprendido cuando necesitan rechazarse reglas viejas y aplicarse nuevas (Rapoport y Fiske, 1998), también es importante la presencia de dopamina para los mismos fines y para aprender reglas nuevas (Houck y Wise, 1995).

La terapia efectiva permite al paciente acentuar el efecto de filtrado del caudado para limitar las respuestas conductuales de las señales de la corteza orbital. Las exploraciones con emisión de positrones en pacientes con TOC revelaron que las tasas metabólicas en los ganglios basales y en la corteza orbital son mayores que en los sujetos control (Baxter *et al.*,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

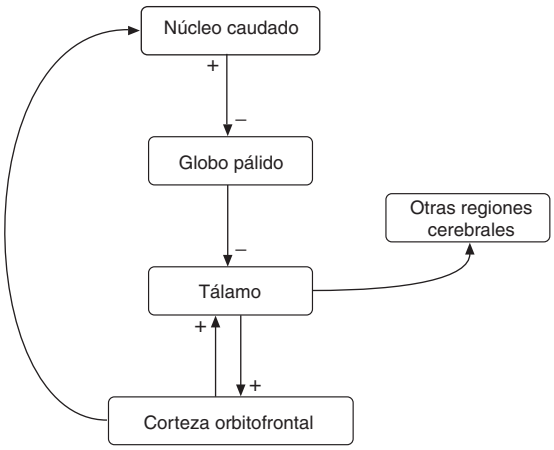


Figura 7-9. Se propone que la sobreactividad de la corteza prefrontal ("preocupación") impulsa el núcleo caudado. El aumento resultante en la salida del núcleo caudado reduce la inhibición al tálamo, y éste se vuelve sobreactivo y estimula a la corteza prefrontal orbital. En el modelo, la corteza prefrontal orbital también estimula al tálamo directamente. El tratamiento exitoso pudiera reducir la salida hacia el núcleo caudado o mermar la facilitación al tálamo por entrada directa de la corteza orbital prefrontal.

1990). Cambios similares observados en el metabolismo del caudado después de la terapia exitosa reflejan el papel del caudado al aprender nuevos hábitos y habilidades (Schwartz *et al.*, 1996).

Las lesiones estereotáxicas de las rutas bifrontales localizadas debajo y en frente de la cabeza del núcleo caudado (tractotomía o capsulotomía; capítulo 12) se han usado como tratamiento para el trastorno afectivo intratable (Kartsounis *et al.*, 1991). Y se ha encontrado que la capsulotomía beneficia los casos intratables de TOC, efecto que se cree resulta de interrumpir las conexiones entre el caudado y la corteza del cíngulo anterior (Rapoport, 1991).

Síndrome de Tourette

Los estudios de neuroimagenología proporcionan evidencias de que la cabeza del caudado está involucrada en el síndrome de Tourette (Hyde *et al.*, 1995). El núcleo caudado es menor tanto en niños como en adultos con síndrome de Tourette, pero no hay correlación entre el tamaño y la severidad de los síntomas (Peterson *et al.*, 2003). Se especula que la disfunción del caudado observado en pacientes con síndrome de Tourette es responsable del componente compulsivo de los tics (Wolf *et al.*, 1996); asimismo, se piensa que los individuos con síndrome de Tourette exhiben supersensibilidad al receptor de dopamina D_2 o tienen exceso de dopamina en el núcleo caudado (Singer, 1997). La semejanza de las anormalidades del núcleo caudado tanto en pacientes con TOC como con síndrome de Tourette (asociadas con el hecho de que el TOC frecuentemente es una condición comórbida junto con el síndrome de Tourette) sugiere que el caudado puede estar involucrado en ambas condiciones. Estos dos trastornos representan condiciones médicas neuroconductuales traslapadas, aunque el TOC involucra además áreas orbitofrontales y del cíngulo (Wolf *et al.*, 1996).

El putamen derecho es generalmente más grande que el izquierdo en sujetos normales e control; de 37 pacientes con síndrome de Tourette, 13 demostraron asimetría inversa, siendo el putamen derecho mayor que el izquierdo (Singer *et al.*, 1993). La asimetría anatómica anormal se refleja en asimetría anormal en pruebas conductuales desempeñadas por estos pacientes (Yank *et al.*, 1994).

Trastornos de movimiento hipercinéticos

La corea y la atetosis son trastornos comunes de movimiento hipercinético y en la enfermedad de Huntington, relacionados con la pérdida de neuronas estriatales. Por su parte, el balismo se ve raramente y es resultado de infarto al núcleo subtalámico, aunque los movimientos violentos del balismo pueden representar movimientos coreoatetoides extremos. Los tics también son una forma de trastorno de movimiento hipercinético, entre éstos, la vocalización forzada del síndrome de Tourette puede representar una forma de tic complejo. Los movimientos hipercinéticos pueden suprimirse con antagonistas de los receptores D_2, en tanto que a veces se usan agonistas colinérgicos para el control de la corea en la enfermedad de Huntington.

Trastornos de movimiento hipocinéticos

La acinesia, la bradicinesia y la rigidez son ejemplos de hipocinesis presentada con el mal de Parkinson, donde ocurre una pérdida de células productoras de dopamina en la *pars compacta* de la sustancia negra. Luego del tratamiento a largo plazo de esta enfermedad con agentes antipsicóticos (fenotiacinas y butirofenonas) puede aparecer discinesia tardía; estos medicamentos parecen bloquear la transmisión dopaminérgica y pueden eventualmente ocasionar que los receptores dopaminérgicos de los ganglios basales se vuelvan hipersensibles a la dopamina.

La palidotomía y la estimulación cerebral profunda subtalámica para el mal de Parkinson han demostrado efectos positivos para la función motora. Se ha reportado fluidez verbal semántica disminuida,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

pero no estuvo acompañada de defectos cognitivos (Gironell *et al.*, 2003), igual que hipersexualidad (Roane *et al.*, 2002; Mendez *et al.*, 2004), comportamiento maniaco transitorio (Okun *et al.*, 2003) y confusión (Higuchi y Lacono, 2003; Hua *et al.*, 2003).

Enfermedad de Huntington

La atrofia del caudado se ha reportado en pacientes con enfermedad de Huntington (Luxenberg *et al.*, 1988). La pérdida de células se observa primero en el núcleo caudado dorsomedial, pero la mayor pérdida neuronal es en el caudado, después en el putamen, y aún más sutil en el área tegmental ventral (Peyser y Folstein, 1993). Tanto las perturbaciones motoras como el trastorno del humor en la enfermedad de Huntington se correlacionan con pérdida celular en el núcleo caudado. La depresión, en 41% de 186 pacientes con enfermedad de Huntington, precedió a otros síntomas en un promedio de 5 años. En muchos casos los individuos sufrieron episodios de depresión antes incluso de que se dieran cuenta de que estaban en riesgo de dicho padecimiento (Folstein *et al.*, 1990).

Otras consideraciones conductuales

La tricotilomanía (arrancamiento repetitivo del cabello) ha sido reconocida como una mania compulsiva y contiene elementos semejantes al TOC (Swedo y Leonard, 1992). Los pacientes con esta mania exhiben un volumen del putamen izquierdo más pequeño (13.2%) que los sujetos control, diferencias que se asemejan con las mostradas en el síndrome de Tourette más que en las observadas en el TOC (O´Sullivan *et al.*, 1997).

La densidad de receptores de dopamina semejantes a D_2 aumenta en el núcleo caudado de pacientes con trastorno bipolar y síntomas psicóticos en comparación con los sujetos normales de control y con pacientes con trastorno bipolar no psicóticos (Pearlson *et al.*, 1995). Se ha sugerido que los cambios en el sistema de la dopamina son secundarios a anormalidades primarias en los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico.

Peyser y Folstein (1993) proponen que cuando el caudado se daña o la función del caudado es perturbada por lesiones en otras partes del cerebro, a menudo se produce depresión. Esto ajusta con la "tríada subcortical" de depresión, trastorno en el movimiento y demencia que a menudo resulta del daño al caudado y a las estructuras cercanas (Folstein *et al.*, 1990; McHugh, 1990; Folstein *et al.*, 1991). Los pacientes que sufren infarto cerebral y a quienes se les identifica que tienen trastornos en el humor y lesiones unilaterales restringidas a la cabeza del caudado, con o sin extensión a la cápsula interna, exhiben depresión si la lesión está a la izquierda, y mania si está a la derecha (Mayberg, 1993).

Hay evidencia de que los ganglios basales pueden estar involucrados en la esquizofrenia (Buchsbaum, 1990; Liddle *et al.*, 1992). La catatonia en la esquizofrenia puede estar relacionada con pérdida de células y la gliosis encontrada en el globo pálido (Falkai y Bogerts, 1993). En comparación, otros investigadores han hallado aumento en el estriado y en el pálido (Heckers *et al.*, 1991), aunque datos más recientes sugieren que el incremento en el tamaño es debido al uso de neurolépticos (Heckers, 1998).

La enfermedad de Wilson es neurodegenerativa y resulta de una anormalidad en el metabolismo del cobre, se manifiesta principalmente a través de un trastorno del movimiento (rigidez, temblor proximal grueso y coreoatetosis), síntomas psiquiátricos y enfermedad del hígado. Los pacientes pueden tener una expresión facial de bobería o indiferencia, pero sus emociones usualmente no se afectan. El trastorno puede comenzar a edad temprana (7 a 15 años) o a edad mayor (después de los 30 años). Los síntomas psiquiátricos pueden incluir impulsividad, irritabilidad y cambios afectivos. La forma tardía ha sido asociada más cercanamente con psicosis de tipo paranoide. Aproximadamente 20% de los pacientes, los síntomas psiquiátricos preceden a otros signos o síntomas de la enfermedad (Lohr y Wisniewski, 1987).

El alelo A1 del gen receptor de dopamina D_2 es disfuncional en algunos casos de alcoholismo; las variantes del gen han sido correlacionados con la dependencia al *crack* y la cocaína, la obesidad, la ingesta de carbohidratos por rachas, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Tourette, el juego de apuesta patológico, y el fumar. La asociación de estos trastornos conductuales con una sola anomalía apoya el concepto de "síndrome de deficiencia en la recompensa" (Blum *et al.*, 1996a, 1996b).

Las lesiones del estriado del lado dominante pueden ocasionar afasias atípicas, éstas y otras condiciones neurológicas que comúnmente acompañan a los episodios psicóticos sugieren el involucramiento de los ganglios basales incluso en el lenguaje.

En resumen, la evidencia de varias fuentes sugiere que los ganglios basales pueden tomar parte en la regulación de las funciones de atención y cognitivas al correlacionar e integrar la información motora y sensorial. Ambos ganglios basales operan por la vía de un circuito desde la corteza bajando a los ganglios basales y de regreso a la corteza (figura 7-3). Los circuitos motores se ocupan de las funciones motoras, mientras que el circuito límbico de la emociones. Las funciones de filtrado y de compuerta de los ganglios basales parecen ser usadas tanto por circuitos motores como límbicos.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Bolam, J.R, Ingham, C.A., y Magill, P.J. (2005). *The Basal Ganglia VIII. Advances in Behavioral Biology* (vol. 56). New York: Springer Science and Business Media.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., y Jessell, T.M. (1991). *Principies of Neural Science.* (3rd ed.). (Norwalk CT: Appleton & Lange.

Kultas-Ilinsky, K., y Llinsky, I.A. (2001). *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Ma, T.P. (1997). *The basal ganglia*. In: D.E. Haines (ed.) *Fundamental Neuroscience.* New York: Churchill Livingstone. pp. 363-378.

Miguel, E.C., Rauch, S.L., y Leckman, J.F. (1997). *Psychiatric Clinics of North America: Neuropsychiatry of the Basal Ganglia* (vol. 20). Philadelphia: Saunders.

Moretti, R. (2009). *Basal Ganglia and Thalamus: Their Role in Cognition and Behavior.* New York: Nova Science.

Nolte, J. (2009). *The Human Brain: An Introduction to Its Functional Anatomy.* Chapter 19, Basal Ganglia. Philadelphia: Mosby/Elsevier.

Weiner, W.J., y Lang, A.E. (1995). *Behavioral Neurology of Movement Disorders. Advances in Neurology* (vol. 65). New York: Raven Press.

REFERENCIAS

Alheid, G.E, y Heimer, L. (1996). Theories of basal forebrain organization and the "emotional motor system". In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.) *The Emotional Motor System*, *Progress in Brain Research*, volume 107. New York: Elsevier, pp. 461-484.

Aldridge, J.W., y Berridge, K.C. (1998). Coding of serial order by neostriatal neurons: a "natural action" approach to movement sequence. *J. Neurosci. 18*:2777-2787.

Ames, D., Cummings, J.L., Wirshing, W.C., Quinn, B., y Mahler, M. (1994). Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 6*:100-113.

Baxter, L.R. Jr. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 15*:871-884.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Guze, B.H., Bergman, K., y Szuba, M.P. (1990). Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: Seeking the mediating neuroanatomy. In: M.A. Jenike, L. Baer, and W.E. Minichiello (eds.) *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management.* Littleton MA: Year Book Medical Publishers.

Bekar, L., Libionka, W., Tian, G., Xu, Q., Torres, A., Wang, X., Lovatt, D., *et al.* (2008). Adenosine is crucial for deep brain stimulation-mediated attenuation of tremor. *Nat. Med. 14*:75-80.

Bhatia, K.P., y Marsden, C.D. (1994). The behavioural and motor consequences of local lesions of the basal ganglia in man. *Brain. 117*:859-876.

Blum, K., Cull, J.G., Braverman, E.R., y Comings, D.E. (1996a). Reward deficiency syndrome. *Am. Sci. 84*:132-145.

Blum, K., Sheridan, P.J., Wood, R.C., Braverman, E.R., Chen, T.J.H., Culi, J.G., y Comings, D.E.(1996b). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *J. R. Soc. Med. 89*:396-400.

Bogerts, B., Hantsch, J., y Herzer, M. (1983). A morphometric study of the dopamine-containing cell groups in the mesencephalon of normals, Parkinson patients, and schizophrenics. *Biol. Psychiatry. 18*:951-969.

Buchsbaum, M.S. (1990). The frontal lobes, basal ganglia, and temporal lobes as sites for schizophrenia. *Schizophr. Bull. 16*:379-389.

Burn, D., y Troster, A. (2004). Neuropsychiatric complications of medical and surgical therapies for Parkinson's disease. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 17*:172-180.

Burns, L.H., Annett, L., Kelley, A.E., Everitt, B.J., y Robbins, T.W. (1996). Effects of lesions to amygdala, ventral subiculum, medial prefrontal cortex, and nucleus accumbens on the reaction to novelty: Implication for limbic-striatal interactions. *Behav. Neurosci. 110*:60-73.

Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T, Ghilardi, M.F., y Eidelberg, D. (2004). Caudate Nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage. 21*:1497-1507.

Carboni, E., Silvagni, A., Rolando, M.T., y Di Chiara, G. (2000). Stimulation of in vivo dopamine transmission in the bed nucleus of stria terminalis by reinforcing drugs. *J. Neurosci. 20:*RC102.

Casanova, M.F., Crapanzano, K.A., Mannheim, G., y Kruesi, M. (1995). Sydenham's chorea and schizophrenia: A case report. *Schizophr. Res. 16*:73-76.

Csernansky, J.G., y Bardgett, M.E. (1998). Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull. 24*:231-248.

Cummings, J.L. (1992). Depression and Parkinson's disease: A review. *Am. J. Psychiatry. 149*:443-454.

Decker, M.W., y McGaugh, J.L. (1991). The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory. *Synapse. 7*:151-168.

DeLisi, L.E., Hoff, A.L., Schwartz, J.E., Shields, G.W., Halthore, S.N., Gupta, S.M., Henn, F.A., *et al.* (1991). Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: A quantitative magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry. 29*:159-175.

deOlmos, J.S., y Heimer, L. (1999). The concepts of the ventral straitopallidal system and the extended amygdala. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 877*:1 -32.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Ehmann, T.S., Beninger, R.J., Gawel, M.J., y Riopelle, R.J. (1990). Depressive symptoms in Parkinson's disease: A comparison with disabled control subjects. *J. Geriatr. Psychiatr. Neurol. 1*:3-9.

Falkai, P., y Bogerts, B. (1993). Cytoarchitectonic and developmental studies in schizophrenia. In: R.W. Kerwin (ed.). *Cambridge Medical Reviews: Neurobiology and Psychiatry,* vol. 2. Cambridge, England: Cambridge University Press, pp. 43-52.

Folstein, S.E., Folstein, M.F., y Starkstein, S.E. (1990). Diseases of the caudate as a model for a manic depressive disorder. In: AJ. Franks (ed.). *Function and Dysfunction in the Basal Ganglia*. Manchester: Manchester University Press, pp. 239-246.

Folstein, S.E., Peyser, C.E., Starkstein, S.E., y Folstein, M.E. (1991). The subcortical triad of Huntington's disease: A model for a neuropathology of depression, dementia and dyskinesia. In: B.J. Carroll and J.E. Barrett (eds.). *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press, pp. 65-75.

George, M.S., Ketter, T.A., y Post, R.M. (1993). SPECT and PET imaging in mood disorders. *J. Clin. Psychiatry. 54*(Suppl. 11):6-13.

Gironell, A., Kulisevsky, J., Rami, L., Fortuny, N., Garcia-Sanchez, C., y Pascual-Sedano, B. (2003). Effects of pallidotomy and bilateral subthalamic stimulation on cognitive function in Parkinson disease. A controlled comparative study. *J. Neurol. 250*:917-923.

Gray, J.A. (1998). Integrating schizophrenia. *Schizophr. Bull. 24*:249-266.

Gray, J.A., Feldon, J., Rawlins, J.N.R., Hemsley, D.R., y Smith, A.D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behav. Brain Res. 14*:1-20.

Graybiel, A.M. (1995). The basal ganglia. *Trends Neurosci. 18*:60-62.

Graybiel, A.M. (1997). The basal ganglia and cognitive pattern generators. *Schizophr. Bull. 23*:459-469.

Haber, S.N., y Fudge, J.L. (1997a). The primate substantia nigra and VTA: Integrative circuitry and function. *Crit. Rev. Neurobiol. 11*:323-342.

Haber, S.N., y Fudge, J.L. (1997b). The interface between dopamine neurons and the amygdala: Implications for schizophrenia. *Schizophr. Bull. 23*:471-482.

Heckers, S. (1998). Neuropathology of schizophrenia: Cortex, thalamus, basal ganglia, and neurotransmitter-specific projection systems. *Schizophr. Bull. 23*:403-421.

Heckers, S., Heinsen, H., Heinsen, Y.C., y Beckmann, H. (1991). Cortex, white matter, and basal ganglia in schizophrenia: A volumetric postmortem study. *Biol. Psychiatry. 29*:556-566.

Heimer, L., Alheid, G.F., de Olmos, J.S., Groenewegen, H.J., Haber, S.N., Harian, R.E., y Zahm, D.S. (1997). The accumbens: Beyond the core-shell dichotomy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:354-381.

Herholz, K., Weisenbach, S., Zündorf, G., Lenz, O., Schröder, H., Bauer, B., Kalbe, E., *et al.* (2004). In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheirner disease. *Neuroimage. 21*:136-143.

Higuchi, Y., e Iacono, R.P. (2003). Surgical complications in patients with Parkinson's disease after posterioventral pallidotomy. *Neurosurgery. 52*:568-571.

Hikosaka, O., Nakamura, K., y Nakahara, H. (2006). Basal ganglia orient eyes to reward. *J. Neurophysiol. 95*:567-584.

Houck, J., y Wise, S.P. (1995). Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: Their role in planning and controlling action. *Cereb. Cortex 5*:95-110.

Hua, Z., Guodong, G., Qinchuan, L., Yaqun, A., Qinfen, W., y Xuelian, W. (2003). Analysis of complications of radiofrequency pallidotomy. *Neurosurgery. 52*:99-101.

Hyde, T.M., Stacey, M.E., Coppola, R.C., Handel, S.F., Rickier, K.C., y Weinberger, D.R. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: A quantitative MRI study in monozygotic twins. *Neurology. 45*:1176-1182.

Insel, T.R., y Winslow, J.T. (1992). Neurobiology of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 15*:813-824.

Jellinger, K. (1988). The pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 51*:540-543.

Jellinger, K. (1991). Pathology of Parkinson's disease: Changes other than the nigrostriatal pathway. *Mol. Chem. Neurpathol. 14*:153-197.

Jones, B.E. (1990). Immunohistochemical study of choline acetyltrasferase-immunoreactive processes and cells innervating the pontomedullary reticular formation in the rat. *J. Comp. Neurol. 295*:485-491.

Kalivas, P.W., y Duffy, P. (1998). Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *J. Neurochem. 70*:1497-1502.

Kapur, S., Mizrahi, R., y Li, M. (2005). From dopamine to salience to psychosis: Linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophr. Res. 79*:59-68.

Kartsounis, L.D., Poynton, A., Bridges, P.K., y Bartlett, J.R. (1991). Neuro-psychological correlates of stereotactic subcaudate tractotomy. *Brain. 114*:2657-2673.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Keshavan, M.S., Rosenberg, D., Sweeney, J.A., y Pettegrew, J.W. (1998). Decreased caudate volume in neuroleptic-naive psychotic patients. *Am. J. Psychiatry. 155*:774-778.

Krauss, J.K. (2002). Deep brain stimulation for dystonia in adults. Overview and developments. *Stereotact. Funct. Neurosurg. 78*:168-182.

Krishnan, K.R.R., McDonald, W.M., Escalona, P.R., Doraiswamy, P.M., Na, C., Husain, M.M., Figiel, G.S., *et al.* (1992). Magnetic resonance imaging of the caudate nuclei in depression: Preliminary observations. *Arch. Gen. Psychiatry. 49*:553-557.

Lafer, B., Renshaw, P.F., y Sachs, G.S. (1997). Major depression and the basal ganglia. *Psychiatr. Clin. North Am. 20*:885-896.

Latini, S., y Pedata, F. (2001). Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J. Neurochem. 79*:463-484.

Lauterbach, E.C. (1999). The external globus pallidus in depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 11*:515-516.

Lauterbach, E.C., Jackson, J.G., Price, S.T., Wilson, A.N., Kirsh, A.D., y Dever, G.E.A. (1997). Clinical, motor, and biological correlates of depressive disorders after focal subcortical lesions. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:259-266.

Lecfcman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., Alsobrook, J., *et al.* (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry. 154*:911-917.

Liddie, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., y Frackowiak, R.S. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. 160*:179-186.

Little, K.Y., Zhang, L., Desmond, T., Frey, K.A., Dalach, G.W., y Cassin, B.J. (1999). Striatal dopaminergic abnormalities in human cocaine users. *Am. J. Psychiatry, 156*:238-245.

Lohr, J.B., y Wisniewski, A.A. (1987). *Movement Disorders; A Neuropsychiatric Approach*. New York: Guilford.

Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Hamani, C., Craddock, R.C, y Kennedy, S.H. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry. 64*:461-467.

Luxenberg, J.S., Swedo, S.E., Flament, M.F., Friedland, R.P., Rapoport, J., y Rapoport, S.I. (1988). Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative x-ray computed tomography. *Am. J. Psychiatry. 145*:1089-1093.

Ma, T.P. (1997). The basal ganglia. In: D.E. Haines (ed.). *Fundamental Neuroscience*. New York: Churchill Livingstone, pp. 363-378.

Mayberg, H.S. (1993). Neuroimaging studies of depression in neurologic disease. In: S.E. Starkstein, and R.G. Robinson (eds.). *Depression in Neurologic Disease*. Baltimore: Johns Hopkins Press, pp. 186-216.

Mayberg, H.S., Starkstein, S.E., Sadzot, B., Preziosi, T., Andrezejewski, P.L, Dannals, R.F., Wagner, H.N., *et al.* (1990). Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with Parkinson's disease. *Ann. Neurol. 28*:57-64.

Mayberg, H.S., Lozano, A.M., Voon, V., McNeely, H.E., Seminowicz, D., Hamani, C., Schwalb, J.M., *et al.* (2005). Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron. 45*:651-660.

McHugh, P.R. (1990). The basal ganglia: The region, the integration of its systems and implications for psychiatry and neurology. In: A.J. Franks (ed.). *Function and Dysfunction in the Basal Ganglia*. Manchester, England: Manchester University Press, pp.259-269.

Mendez, M.F., Adams, N.L., y Skoog, K.M. (1989). Neurobehavioral changes associated with caudate lesions. *Neurology. 39*:349-354.

Mendez, M.F., O' Connor, S.M., y Gerald, T.H. (2004). Hypersexuality after right pallidotomy for Parkinson's disease. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 16*:37-40.

Menza, M.A., y Mark, M.H. (1994). Parkinson's disease and depression: The relationship to disability and personality. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 6*:165-169.

Mufson, E.J., Mash, D.C., y Hersh, L.B. (1988). Neurofibrillary tangles in cholinergic pedunculopontine neurons in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol. 24*:623-629.

Nakamura, K., y Hikosaka, O. (2006). Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J. Neurosci. 26*:5360-5369.

Nakamura, T., Ghilardi, M.F., Mentis, M., Dhawan, V., Fukuda, M., Hacking, A., Moeller, J.R., *et al.* (2001). Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapp. 12*:42-60.

Nauta, W.J.H. (1958). Hippocampal projections and related neural pathways to the midbrain in the cat. *Brain. 81*:319-340.

Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., Kobayashi, K., Inoue, O., Terasaki, O., Someya, Y., *et al.* (1997). Decreased prefrontal dopamine DI receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature. 385*:634-636.

Okun, M.S., Bakay, R.A.E., DeLong, M.R., y Vitek, J.L. (2003). Transient manic behavior after pallidotomy. *Brain Cogn. 52*:281-283.

O' Sullivan, R.L., Rauch, S.L., Breitr, H.C., Grachev, I.D., Baer, L., Kennedy, D.N., Keuthen, N.J., *et al.* (1997). Reduced basal ganglia volumes in trichotillomania measured via morphometric magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry. 42*:39-45.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Pazos, A., y Palacios, J.M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain. I: Serotonin-1 receptors. *Brain Res. 346*:205-230.

Pazos, A., Cortes, R., y Palacios, J.M. (1985). Quantitative autoradiographic mapping of serotonin receptors in the rat brain, II: Serotonin-2 receptors. *Brain Res. 346*:231-249.

Pearlson, G.D., Wong, D.F., Tune, L.E., Ross, C.A., Chase, G.A., Links, J.M., Dannals, R.F., *et al.* (1995). In vivo D2 dopamine receptor density in psychotic and nonpsychotic patients with bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:471-477.

Peterson, B.S., Thomas, P., Kane, M.J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., King, R.A., *et al.* (2003). Basal ganglia volumes in patients with Gilles de las tournette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry. 60*:415-424.

Peyser, C.E., y Folstein, S.E. (1993). Depression in Huntington disease. In: S.E. Starkstein and R.G. Robinson (eds.). *Depression in Neurologic Disease*. Baltimore: Johns Hopkins Press, pp. 117-138.

Poce, D.L., Whitehouse, P.J., Struble, R.G., Clark, A.W., Coyle, J.T., DeLong, M.R., y Hedreen, J.C. (1982). Basal forebrain cholinergic systems in Alzheimer's disease and related dementia. *Neurosciences. 1*:84-92.

Price, L.H., Spencer, D.D., Marek, K.L., Robbins, R.J., Leranth, C., Farhi, A., Naftolin, F., *et al.* (1995). Psychiatric status after human fetal mesencephalic tissue transplantation in Parkinson's disease. *Biol. Psychiatry. 38*:498-505.

Rapoport, J.L. (1991). Basal ganglia dysfunction as a proposed cause of obsessive-compulsive disorder. In: B.J. Carroll and J.F. Barrett (eds.). *Psychopathology and the Brain*. New York: Raven Press, pp. 77-95.

Rapoport, J.L., y Fiske, A. (1998). The new biology of obsessive-compulsive disorder: Implications for evolutionary psychology. *Perspec. Biol. Med. 41*:159-175.

Redgrave, P., y Gurney, K. (2006). The short-latency dopamine signal: A role in discovering novel actions? *Nat. Rev. Neurosci. 7*:967-975.

Roane, D.M., Yu, M. Feinberg, T.E., y Rogers, J.D. (2002). Hypersexuality after pallidal surgery in Parkinson disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 15*:247-251.

Robinson, D., Wu, H. Munne, R.A., Ashtari, M., Alvir, J., Ma, J., Lerner, G., *et al.* (1995). Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:393-398.

Ryan, L., Martone, M., Linder, J., y Groves, P. (1990). Histological and ultrastructural evidence that d-amphetamine causes degeneration in neostriatum and frontal cortex of man. *Brain Res. 518*:67-77.

Salloway, S., y Cummings, J. (1994). Subcortical disease and neuro-psychiatric illness. *J. Neuropsychiatry. 6*:93-97.

Savage, C. (1997). Neuropsychology of subcortical dementias. *Psychiatr. Clin. North Am. 20*:911 -933.

Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., y Baxter, L.R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br. J. Psychiatry. 173*(Suppl. 35):26-37.

Schultz, S.K., Miller, D.D., Arndt, S., Ziebell, S., Gupta, S., y Andreasen, N.C. (1995). Withdrawal-emergent dyskinesia in patients with schizophrenia during antipsychotic discontinuation. *Biol. Psychiatry. 38*:713-719.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *J. Neurophysiol. 80*:1-7.

Schwartz, J.M., Stoessel, P.W., Baxter, L.R., Jr., Martin, K.M., y Phelps, M.E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:109-113.

Singer, H.S. (1997). Neurobiology of Tourette syndrome. *Neurol. Clin. North Am. 15*:357-379.

Singer, H.S., Reiss, A.L., Brown, J.E., Aylwar, E.H., Shih, B., Chee, B., Harris, E.L., *et al.* (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology. 43*:950-956.

Smeding, H., Speelman, J., Koning-Haanstra, M., Esselink, R.A.J., de Bie, R.M.A., de Haan, Lenders, W.P.M., *et al.* (2006). Neuropsychological effects of bilateral STN stimulation in Parkinson disease: A controlled study. *Neurology. 66*:1830-1836.

Sofroniew, M.V., Pearson, R.C., Eckenstein, F., Cuello, A.C., y Powell, T.P. (1983). Retrograde changes in cholinergic neurons in the basal forebrain of the rat following cortical damage. *Brain Res. 289*:370-374.

Starkstein, S.E., y Mayberg, H.S. (1993). Depression in Parkinson disease. In: S.E. Starkstein and R.G. Robinson (eds.). *Depression in Neurologic Disease*. Baltimore: Johns Hopkins Press, pp. 97-116.

Starkstein, S.E., Robinson, R.G., y Price, T.R. (1987). Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of post-stroke mood disorders. *Brain. 110*:1045-1059.

Steckler, T, Inglis, W., Winn, P., y Sahgal, A. (1994). The pedunculopontine tegmental nucleus: A role in cognitive processes. *Brain Res. Rev. 19*:298-318.

Swedo, S.E., y Leonard, H.L. (1992). Trichotillomania: An obsessive compulsive spectrum disorder? *Psychiatr. Clin. North Am. 151*:777-790.

Torack, R.M., y Morris, J.C. (1988). The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch. Neurol. 45*:497-501.

Wainer, B.H., y Mesulam, M.M. (1990). Ascending cholinergic pathways in the rat brain. In: M. Steriade and

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

D. Biesold (eds.). *Brain Cholinergic Systems*. Oxford, England: Oxford University Press, pp. 65-199.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 44*:660-669.

Williams, S.M., y Goldman-Rakic, P.S. (1998). Widespread origin of primate mesofrontal dopamine system. *Cerebr. Cortex. 8*:321-345.

Winn, P., Brown, V.J., e Inglis, W.L. (1997). On the relationships between the striatum and the pedunculopontine nucleus. *Crit. Rev. Neurobiol. 11*:241-261.

Wolf, S.S., Jones, D.W., Knable, M.B., Gorey, J.G., Lee, K.S., Hyde, T.M., Coppola, R., *et al.* (1996). Tourette syndrome: Prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science. 273*:1225-1227.

Yank, M., Yazgan, B.P., Wexler, B.E., y Leckman, J.F. (1994). Behavioral laterality in individual with Gilles de la Tourette's syndrome and basal ganglia alterations: A preliminary report. *Biol. Psychiatry. 38*:386-390.

Zhao, M., Momma, S., Delfani, K., Carlén, M., Cassidy, R.M., Johansson, C.B., Brismar, H., *et al.* (2003). Evidence for neurogenesis in the adult mammalian substantia nigra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100*:7925-7930.

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

8 Diencéfalo: hipotálamo y epitálamo

Hipotálamo

El hipotálamo es la región más importante del cerebro en los mamíferos porque permite la coordinación de comportamientos esenciales para mantener y continuar las especies. Aunque ocupa sólo 0.15% del volumen del cerebro humano, tiene un papel fundamental en la regulación y liberación de hormonas de la glándula pituitaria, en el mantenimiento de la temperatura corporal y en la organización de conductas con búsqueda de objetivos como alimentarse, beber, aparearse y la agresividad. Es el centro principal del control de la función autónoma y la región esencial para ajustes del comportamiento en cambios de ambiente interno o externo (figura 8-1). El hipotálamo es una estructura muy antigua con similitud sorprendente entre humanos y animales formada por un gran número de núcleos y grupos celulares dispersos. Algunos grupos de estas células hipotalámicas controlan funciones específicas (p. ej., presión arterial, frecuencia cardiaca) mediante la acción coordinada de conexiones intrahipotalámicas cortas. Otros núcleos operan mediante proyecciones hacia estructuras fuera de los confines del hipotálamo.

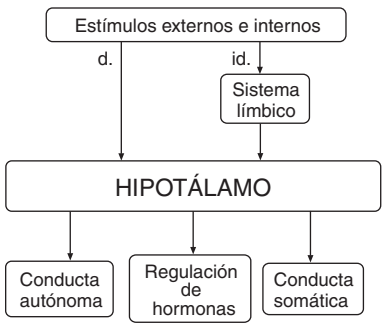


Figura 8-1. El hipotálamo se localiza entre señales sensoriales que entran y la respuesta del cuerpo a esas señales, algunas de las cuales llegan directamente (d.) desde el receptor sensorial; otras son procesadas a través de centros más elevados y son consideradas indirectas (id.). La salida puede incluir sólo controles internos (cambio del ritmo cardiaco) o ser más compleja (comportamiento al comer).

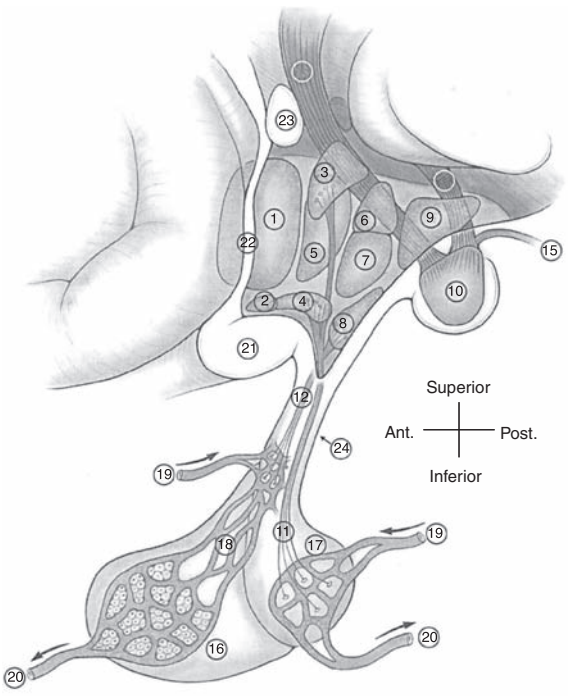
Anatomía y consideraciones conductuales

El hipotálamo se encuentra a cada lado de las paredes del tercer ventrículo, por debajo del nivel del surco hipotalámico (figura 8-2, 9-2, 9-3 y 14-6). Está limitado al frente (rostralmente) por la lámina terminal y el quiasma óptico; lateralmente, por los tractos ópticos; y atrás, por los cuerpos mamilares. Algunos núcleos hipotalámicos continúan a través del tercer ventrículo. En el fondo (superficie ventral) del hipotálamo se encuentra el infundíbulo, al cual se encuentra unida la pituitaria (hipófisis). La eminencia media forma el piso del tercer ventrículo y es la zona de relevo desde la cual los factores liberadores hipotalámicos salen para entrar al sistema portal hipotalamohipofisario (figura 8-2). Los bordes de los núcleos hipotalámicos individuales a menudo son indistintos y la ubicación de algunos varía de autor en autor. A algunas subdivisiones hipotalámicas se les llama áreas o zonas debido a la dificulta de establecer límites distintivos.

Hamann *et al.*, *(*2004) encontraron que el hipotálamo y la amígdala bilateralmente se activaron más en varones que en mujeres al ver estímulos sexuales idénticos, aunque las mujeres presentaron mayor excitación.

La organización del hipotálamo puede simplificarse si se la considera conformada por un área y tres zonas (figura 8-3): el **área preóptica**, que forma la porción rostral (anterior) del hipotálamo, y cuyos componentes principales son los núcleos preópticos medial y lateral (figura 8-4). La delgada **zona periventricular**, que yace justo dentro de las paredes del tercer ventrículo y es la más medial de las tres zonas. Y la **zona medial**, que contiene la mayoría de los núcleos hipotalámicos (figura 8-5). La separación entre las zonas medial y lateral está formada por las fibras del fórnix; a su vez, la zona lateral contiene axones del límbico y otras estructuras de cuerpos de las células nerviosas, que dan origen a los axones que salen del hipotálamo. El haz medial del prosencéfalo es un sistema difuso

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.



Núcleos hipotalámicos
1. Preóptico
2. Supraquiasmático
3. Paraventricular
4. Supraóptico
5. Anterior
6. Dorsomedial
7. Ventromedial
8. Arcuato
9. Posterior
10. Mamilar

Tractos:
11. Hipotalamohipofisario
12. Tuberohipofisario
13. Columna del fórnix
14. Mamilotalámico

Otras estructuras:
15. Tr. mamilotegmentario
16. Hipófisis anterior
17. Hipófisis posterior
18. Sistema portahipofisario
19. Arterias hipofisarias
20. Venas hipofisarias
21. Quiasma óptico
22. Lámina terminal
23. Comisura anterior
24. Infundíbulo

Figura 8-2. Una vista tridimensional de la zona medial del hipotálamo mostrando los núcleos principales y estructuras circundantes. (Reproducida con autorización de Young, P.A., y Young, P.H., 1997. *Basic Clinical Neuroanatomy*. Baltimore, Md.: Williams y Wilkins.)

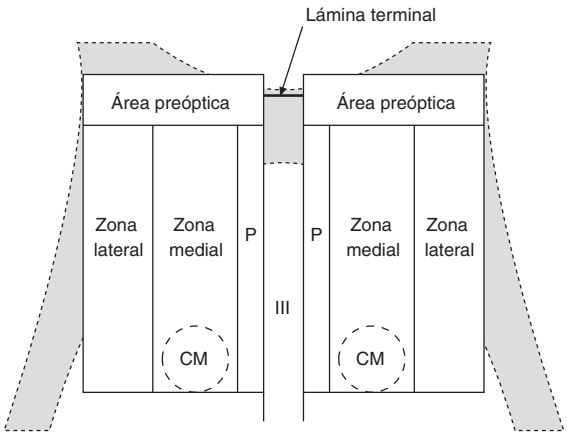


Figura 8-3. El hipotálamo visto desde arriba consiste del área preóptica al frente y tres zonas paralelas detrás. Desde la cavidad del tercer ventrículo (III) moviéndose lateralmente están la zona periventricular (P), la zona medial y la zona lateral. La zona medial puede subdividirse más adelante e incluye los cuerpos mamilares (CM). El nervio óptico, el quiasma y el tracto óptico se muestran con líneas punteadas.

de fibras que pasa por la zona lateral, interconectando estructuras arriba y abajo con el hipotálamo.

La pituitaria está formada por un lóbulo anterior y un lóbulo posterior (núms. 16 y 17, figura 8-2); el primero es inervado directamente por neuronas cuyos cuerpos celulares están en el hipotálamo, los axones de estas neuronas forman el tracto hipotalamohipofisario (núm. 11, figura 8-2) y sus neurotransmisores (vasopresina y oxitocina) son liberados directo en capilares localizados en el lóbulo en cuestión. El lóbulo anterior es controlado indirectamente mediante la "liberación de sustancias". Los neurotransmisores (liberadores de sustancias) de los núcleos hipotalámicos entran en el sistema hipofisario portal para ser pasados corriente abajo al lóbulo anterior de la hipófisis, donde controlan la emisión de hormonas del lóbulo pituitario anterior (cuadro 8-1).

Hay dos tipos de entrada al hipotálamo: monosinápticas (directas) y polisinápticas (indirectas) (figura 8-1). Ambas reflejan señales sensoriales de dominio interno (visceral) y externo (somatosensorial) (figura 8-6). Varias vías monosinápticas surgen desde el asta de la médula espinal y desde el núcleo espinal trigeminal, y proporcionan la ruta para las conductas refleja autónoma y endocrina (Katter *et al.*, 1991); es decir, incluyen cambio del ritmo cardiaco en respuesta al dolor, temblor en respuesta al frío, producción de leche en respuesta a la succión del lactante, etcétera. Estas fibras se proyectan directamente a la mayoría de las áreas del hipotálamo.

Las vías polisinápticas reciben señales sensoriales que son relevadas desde la médula espinal y los núcleos autónomos del tallo cerebral (p. ej., los núcleos solitario y parabraquial). Estas señales aferen-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

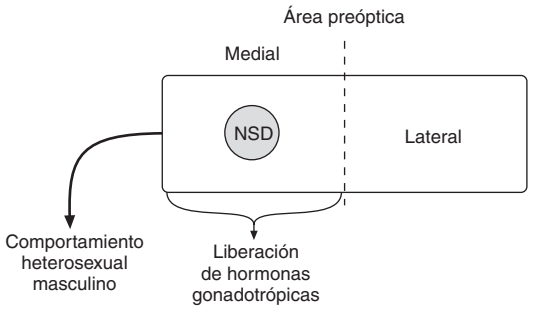


Figura 8-4. El área preóptica contiene los núcleos preópticos medial y lateral. El núcleo preóptico medial produce hormona liberadora de la hormona luteinizante e influye los comportamientos motores. NSD, núcleo sexualmente dimórfico.

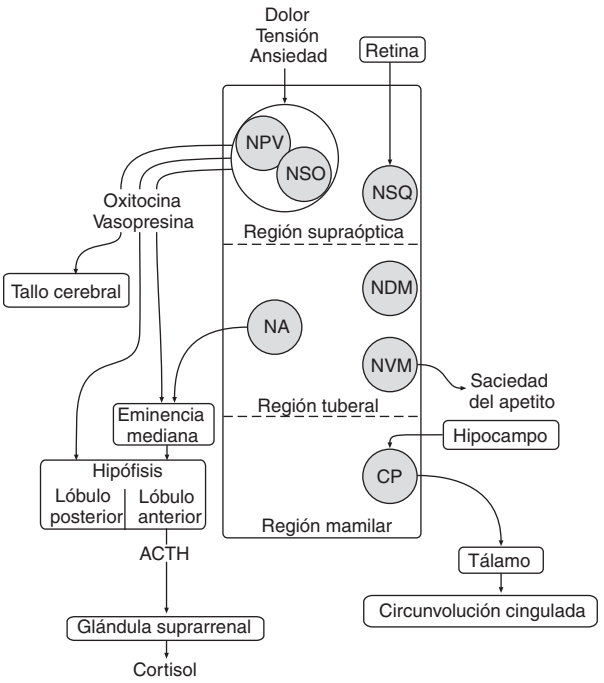


Figura 8-5. La zona hipotalámica medial es rica en núcleos. Los eferentes ligan la zona medial del hipotálamo con la hipófisis y otros centros del cerebro. La oxitocina/vasopresina del NPV/NSO sigue tres caminos separados. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; NA, núcleo arcuato; NDM, núcleo dorsomedial; CP, cuerpo mamilar; NPV, núcleo paraventricular; NSQ núcleo supraquiasmático; NSO, núcleo supraóptico; NVM, núcleo ventromedial.

tes son procesadas a través de estructuras como la amígdala, el núcleo *accumbens* y asociaciones de la corteza límbica antes de ser enviadas al hipotálamo. Estas vías son responsables de comportamientos como el dormir, la ingesta de alimentos, parálisis y huida, y de afectos como la depresión, la rabia y el miedo (Burstein, 1996).

Área preóptica hipotalámica

El área preóptica (núm. 1, figura 8-2) incluye los núcleos preópticos medial y lateral (figura 8-4). Muchas neuronas del área preóptica y de la parte proximal anterior del hipotálamo contienen receptores androgénicos y estrogénicos.

Se ha demostrado que la estimulación de estas zonas inhibe el comportamiento sexual en los animales y que las lesiones en el área preóptica reducen o eliminan el comportamiento copulatorio en muchas especies (Van de Poll y Van Goozen, 1992). Las fibras que se proyectan al área preóptica medial se originan en la corteza cingulada, el hipocampo, el septo y el núcleo habenular lateral, estructuras todas límbicas (Corodimas *et al.*, 1993). El área preóptica medial recibe impulsos del sistema olfatorio a través de la amígdala y de las estrías terminales y se proyecta al gris periacueductal del mesencéfalo y a la médula ventral rostral; ambas áreas del tallo cerebral han sido implicadas en el control de las señales dolorosas entrantes en comportamiento sexual y en la iniciación de comportamientos maternal y defensivo/agresivo (Shipley *et al.*, 1996). Existe la hipótesis de que esta vía es importante en las señales olfatorias relacionadas con estos comportamientos.

Uno o más núcleos encontrados dentro del área preóptica medial son sexualmente dimórficos en los animales; sin embargo, el concepto sigue siendo polémico para los humanos (Martin, 1996). Un sector de neuronas es llamado **núcleo sexualmente dimórfico** (NSD), también conocido como núcleo intersticial del hipotálamo anterior 1 (NIHA1). Al nacer se cuenta sólo con 20% del número de neuronas que se observan a la edad de 2 a 4 años; después de esta edad el número de células se reduce en las niñas, pero permanece constante en los niños. En función de las inclinaciones sexuales, no hay diferencias en el número de células en el NSD entre los varones homosexuales y heterosexuales (Swaab *et al.*, 1995). El núcleo anterior (figura 8-2), algunas veces descrito como NIHA3, es también sexualmente dimórfico (LeVay, 1991; LeVay y Hamer, 1994). Es más grande en el hombre y contiene aproximadamente el doble del número de neuronas en un varón adulto que en mujeres adultas. Sin embargo, se reporta que en promedio su tamaño es similar al comparar los cerebros de varones homosexuales y mujeres heterosexuales (Friedman y Downey, 1993). Antes del nacimiento, los núcleos anteriores eran semejantes en tamaño tanto en ratas machos como en hembras, siendo más pequeños en las crías de ratas que fueron sometidas a estrés durante su gestación. Son mayores son en las ratas macho sexualmente activas. La mayoría de las células del NIHA3 muere en la hembra poco después del nacimiento, en cambio la testosterona presente desde cuatro días antes hasta 10 días después del nacimiento protege a esas neuronas de la muerte celular en la rata macho. La muerte celular diferencial constituye el dimorfis-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 8-1. Hormonas de liberación hipotalámica y sus acciones en la hipófisis anterior

Hormona liberadora	Acción sobre la hipófisis anterior
Hormona liberadora de corticotropina (CRH)	Estimula la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
Hormona liberadora de tirotropina (TRH)	Estimula la secreción de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH)
Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH)	Estimula la secreción de la hormona foliculostimulante (FSH) y de la hormona luteinizante (LH)
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GHRH)	Estimula la secreción de la hormona del crecimiento (GH)
Liberación de somatostatina, hormona inhibidora de la somatotropina (SRIH)	Inhibe la secreción de GH
Dopamina	Inhibe la biosíntesis y la secreción de prolactina (PRL)

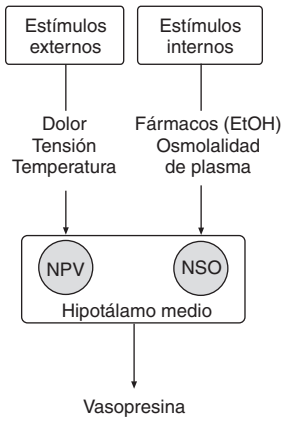


Figura 8-6. Los estímulos tanto externos como internos pueden afectar la liberación de hormonas controladas por el hipotálamo. En este ejemplo la producción de vasopresina (hormona antidiurética) aumenta por el calor y la deshidratación y disminuye por el dolor, la tensión y el alcohol. EtOH, alcohol etílico; NPV, núcleo paraventricular; NSO, núcleo supraóptico.

mo sexual de este núcleo. Estas mismas neuronas en las mujeres empiezan a sufrir muerte programada alrededor de los cuatro años de edad.

El área preóptica medial contiene neuronas que producen hormona liberadora de la hormona luteinizante; en la pituitaria, esta hormona regula el nivel de gonadotropinas. Esta área desempeña un papel importante en el comportamiento materno (Numan y Sheenan, 1997), razón por la que lesiones quirúrgicas o químicas de dicha área interrumpen severamente la inducción, así como el mantenimiento del comportamiento maternal (DeVries y Villalba, 1997). El área tegmental ventral (capítulo 7) puede ser el objetivo de las fibras que surgen del área preóptica medial (Numan y Smith, 1984; Hansen y Ferreira, 1986), que, cabe señalar, es crítica en la expresión del comportamiento heterosexual típico del macho.

La actividad en el área preóptica medial aumenta en el mono macho durante la excitación sexual, pero disminuye en la copulación y cesa después de la eyaculación. Una lesión en el área en cuestión produce reducción en la conducta sexual dirigida a la hembra, aunque continúe la masturbación; su estimulación eléctrica inicia la conducta sexual, pero sólo si hay disponible una hembra receptiva. El área preóptica medial muestra la mayor captación de testosterona de cualquier región del cerebro. Sus conexiones eferentes incluyen proyecciones a los núcleos hipotalámicos dorsomediales y a las áreas del tallo cerebral ligadas a la erección del pene. La estimulación del área preóptica en la rata hembra inhibe la lordosis, en comparación, la estimulación en la rata macho induce la copulación (Marson y McKenna, 1994).

Zona hipotalámica periventricular

La zona periventricular es una capa delgada que se encuentra lateral a las células ependimales, que forman la cubierta del tercer ventrículo. Esta zona es importante en la regulación de la liberación de hormonas de la pituitaria anterior.

Zona hipotalámica medial

La zona hipotalámica medial incluye la mayoría de los núcleos bien definidos del hipotálamo (figuras 8-2 y 8-5). Varias regiones importantes en esta zona incluyen, del frente hacia atrás, la región supraóptica, la región tuberal y la región mamilar. Además de contener núcleos esenciales, la región tuberal continúa debajo del pedúnculo infundibular de la glándula pituitaria.

Región supraóptica

La región supraóptica se localiza directo sobre el quiasma óptico e incluye los núcleos supraóptico, paraventricular y supraquiasmático (figuras 8-2 y 8-5). Los sectores de células magnocelulares dentro de los núcleos supraóptico y paraventricular producen oxitocina y vasopresina, el segundo núcleo consiste en

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

una subdivisión que se proyecta a la eminencia mediana, una segunda, que se conecta a la pituitaria posterior, y una tercera, que también produce oxitocina y vasopresina, se proyecta al tallo cerebral y a los núcleos autónomos de la médula espinal. Los axones de la tercera subdivisión entran al haz del prosencéfalo medial y descienden en el tallo cerebral dorsolateral; mientras que los de algunas neuronas pasan a través del pedúnculo infundibular para terminar en capilares del lóbulo posterior de la pituitaria. Cuando las neuronas se despolarizan, su neurotransmisor (oxitocina o vasopresina) es liberado en el torrente sanguíneo, estas neuronas reciben entrada de los núcleos autónomos del tallo cerebral (núcleos solitarios) y forman los órganos circunventriculares, que son estructuras neurales vasculares carentes de la barrera hematoencefálica; una de ellas es la región subfornical que, localizada en la pared del tercer ventrículo, envía axones que terminan en el hipotálamo. Se presume que los órganos circunventriculares sienten la osmolalidad y los químicos presentes en la sangre. Muchas áreas del hipotálamo son sensibles a hormonas, algunas cruzan la barrera hematoencefálica y otras se vinculan a receptores intracelulares.

Otras neuronas en el núcleo paraventricular que también producen oxitocina y vasopresina se proyectan a estructuras límbicas, incluyendo la amígdala y el hipocampo. Fibras descendentes se proyectan al tallo cerebral para terminar en el *locus ceruleus* y en los núcleos rafe (capítulo 10). Algunos axones de oxitocina se extienden a la médula espinal, donde terminan en neuronas presinápticas del sistema nervioso simpático (Sofroniew, 1983).

La liberación de oxitocina provoca contracción de los músculos lisos del útero durante el parto, así como contracción de las células mioepiteliales de la glándula mamaria durante el amamantamiento. La inyección intraventricular de ésta en la rata hembra estimula rápido el comportamiento materno (Pedersen y Prange, 1979); en comparación con la infusión de oxitocina en machos, que produce aumento en la interacción social no sexual (Witt, 1997). Sorprendentemente, el número de células productoras de oxitocina es casi el mismo en hembras y en machos. Los receptores para oxitocina tanto en el área preóptica medial del hipotálamo como en el área tegmental ventral del mesencéfalo son críticos al principio del postparto del comportamiento maternal en la rata. Las neuronas que producen oxitocina se localizan en el área preóptica lateral y en el núcleo paraventricular. La separación proximal entre las crías de la rata y sus progenitoras (es decir, las crías siguen en contacto olfativo y auditivo) depletan marcadamente los niveles de oxitocina en las madres. Se especula que los estímulos que reactivan los mecanismos de vinculación entre madre y crías pueden contribuir a la melancolía y otras emociones fuertes, que acompañan la pérdida de una relación cercana en los humanos (Pedersen, 1997). Estas emociones pueden estar relacionadas con una reducción en el nivel de oxitocina, la cual, liberada por el núcleo paraventricular, suele tener un papel en la sedación, relajación y disminución de la actividad simpaticoadrenal en el nivel hipotalámico, que ocurre durante la interacción social amistosa (Uvnas-Moberg, 1997).

Parece haber una desregulación en la secreción de vasopresina en pacientes con anorexia nerviosa (Demitrack y Gold, 1988). El número de neuronas que expresan vasopresina y oxitocina en los núcleos paraventriculares de individuos con desorden del humor aumenta significativamente (Purba *et al.*, 1996), lo cual también ocurre en pacientes bulímicos (Demitrack *et al.*, 1990); además, los niveles de vasopresina y oxitocina se alteran en el líquido cefalorraquídeo en sujetos deprimidos (Legros *et al.*, 1993). No se encontró correlación entre la extensión de la sintomatología depresiva y el nivel al cual se redujeron las concentraciones de vasopresina (Gjerris, 1990).

El núcleo supraquiasmático (figuras 8-2 y 8-5) se encuentra en la región supraóptica de la zona medial, que se localiza sobre el quiasma óptico y debajo y lateral del núcleo supraóptico. Controla el ritmo circadiano día-noche y funciones del cuerpo como el "reloj maestro", recibe aferentes visuales primarios de la retina y aferentes secundarios del cuerpo geniculado lateral del sistema visual. Además, tiene conexiones con la glándula pineal y un papel clave en funciones circadianas y funciones estacionales (Pevet *et al.*, 1996; Reuss, 1996).

El núcleo supraquiasmático puede estar relacionado con cambios estacionales de humor (desorden afectivo estacional o [DAE]); el número de neuronas que expresan la vasopresina es mayor en octubre y noviembre en el hemisferio norte, cuando la incidencia depresiva es alta (Hoffman *et al.*, 1993). La exposición prolongada de luz que sigue al transporte a una zona distante en el tiempo puede facilitar la recuperación de la desorientación. Más específicamente, la exposición a luz brillante en las mañanas retrasa el ciclo luz-oscuridad (avance de la fase), mientras que por la tarde hace avanzar este ciclo (retraso de fase). La mayoría de pacientes con DAE y con depresión de invierno presentan retraso anormal de fase y responden positivamente a la luz brillante en las mañanas. La luz brillante en sí misma no es un antidepresivo, pero

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

el reverso del retraso anormal de fase actúa como antidepresivo (Lewy y Sack, 1996).

Región tuberal

El núcleo arcuato (figuras 8-2 y 8-5), así como otros núcleos hipotalámicos contiene neuronas que producen hormonas liberadoras e inhibidoras de la liberación. Éstos incluyen la hormona liberadora de gonadotropina, la liberadora de hormona luteinizante y la liberadora de corticotropina (CRH), esta última, responsable de activar la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) del lóbulo anterior de la glándula hipófisis. Las estrechas conexiones entre el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas suprarrenales se conocen como eje hipotalámo-hipófisis-suprarrenal (HPA), las anomalías en éste han sido relacionadas a varios trastornos.

Las neuronas del núcleo paraventricular que controlan el HPA se activan en la depresión (Raadsheer *et al.*, 1994). La excesiva secreción de la ACTH y el aumento concomitante en la liberación de cortisol por la corteza suprarrenal se observa en 40 a 60% de pacientes deprimidos, principalmente en las tardes y noches, aunque la hipersecreción de cortisol no depende del estrés. El corticosteroide sintético dexametasona, al administrarse en sujetos normales, suprime a la CRH. La actividad del HPA puede ser evaluada midiendo el cortisol en la sangre, orina, saliva o en el líquido cefalorraquídeo (DeMoranville y Jackson, 1996). Cuando se administra el corticosteroide dexametasona en pacientes deprimidos durante la tarde, aproximadamente 40% no muestran disminución en los niveles de cortisol. En el tratamiento antidepresivo exitoso hay mejora en la prueba de supresión de dexametasona (Holsboer-Trachsler *et al.*, 1991).

Se han observado alteraciones en la función del HPA en pacientes con trastorno del pánico (Abelson y Curtis, 1996). Weinstock (1997) formuló la hipótesis de que la tensión prenatal daña la habilidad del HPA del niño a manejar situaciones nuevas.

El hipotálamo periventricular, el núcleo arcuato y otras regiones hipotalámicas que producen CRH representan el origen del HPA. La regulación del HPA depende de tres factores principales. Primero, la liberación pulsátil de la CRH está bajo el control del núcleo supraquiasmático. Segundo, las tensiones psicológicas y físicas son mediadas por el tallo cerebral y el sistema límbico al hipotálamo. Tercero, los niveles circulantes de glucocorticoides son detectados por el hipotálamo en un mecanismo de retroalimentación negativa que regula la producción de CRH. El hipocampo también tiene receptores de glucocorticoides y parece jugar un papel importante supervisando el estrés y regulando la producción y liberación de CRH por el hipotálamo. La exposición al estrés regula a los receptores glucocorticoides tanto en el hipocampo como en el hipotálamo, por tanto, los receptores de retroalimentación son menos sensibles a los glucocorticoides circulantes y el hipotálamo secreta niveles altos de CRH (Herman *et al.*, 1995). Mientras que la separación de parejas con signos de vinculación emocional activan el eje HPA, la separación de parejas con pocos nexos emocionales tiene poco o ningún efecto sobre el HPA (Hennessy, 1997). La densidad ósea significativamente disminuida en las mujeres con depresión es consistente con la disfunción del eje HPA (Michelson *et al.*, 1996).

Muchas neuronas en el núcleo arcuato producen β-endorfinas, péptido del que se sabe tiene un papel importante en el control del dolor. Además, algunas neuronas se proyectan al gris periacueductal, región del mesencéfalo conocida por su función en la supresión de recepción de señales de dolor (capítulo 10). El núcleo arcuato y sus conexiones con el núcleo paraventricular son también una vía hipotalámica involucrada en el control del peso corporal. Esta vía puede ser el blanco de la hormona leptina, la cual es secretada por células grasas (Schwartz y Seeley, 1997). Un núcleo adyacente al núcleo arcuato (el núcleo periventricular) produce dopamina, la cual inhibe la liberación de prolactina.

Se han reportado niveles anormales de endorfinas en el tejido hipotalámico de pacientes esquizofrénicos: tanto los "excesos" como las "deficiencias" de endorfinas están relacionados con este desorden (Wiegant *et al.*, 1992). Goldstein *et al.* (2007) descubrieron que el volumen total del hipotálamo aumentó en pacientes con esquizofrenia y en parientes no psicóticos. El incremento fue mayor en la región de los núcleos paraventriculares y el cuerpo mamario y se correlacionó en forma positiva con la ansiedad. Estos hallazgos apuntan a una relación entre la esquizofrenia y la elevada tasa de trastornos endocrinos.

Las neuronas localizadas en el núcleo arcuato (infundibular) de la zona medial están hipertrofiadas en mujeres postmenopáusicas. Algunas células de este núcleo son sensibles a niveles circulantes de estrógenos y regulan la actividad de las neuronas productoras de la sustancia P, esta producción varía con el ciclo sexual y puede regular la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina del hipotálamo en el sistema portal hipofisario. Se ha formulado la hipótesis de que el aumento en la liberación de la sustancia P puede coincidir con flujos menopáusicos (Rance, 1992).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El núcleo dorsomedial (figuras 8-2 y 8-5) yace inmediatamente por arriba del núcleo ventromedial; la estimulación del aqué, en animales de laboratorio, produce conductas inusuales agresivas que duran tanto como el estímulo. Este comportamiento agresivo es conocido como cólera falsa y puede ser producido por estimulación en otras regiones del hipotálamo.

Por su parte, el núcleo ventromedial (figuras 8-2 y 8-5) está cerca de la línea media justo rostral a los cuerpos mamilares, recibe entrada de la amígdala y se proyecta a los núcleos magnocelulares del prosencéfalo basal incluyendo el núcleo (de Meynert); los que a su vez se proyectan a todas las áreas de la corteza cerebral. El núcleo ventromedial ha sido descrito en el pasado como el centro de la saciedad. Regula la cantidad de alimentos consumidos a fin de mantener un peso corporal normal, y está interconectado con la zona hipotalámica lateral (ver sección siguiente), la cual ha sido descrita como el centro del apetito (centro del apetito y la saciedad, convenientes). El centro de la alimentación es probablemente más complejo de lo que esta comparación implica, e involucra un número de estructuras adicionales (Kupfermann, 1991).

Viñeta clínica

Se encontró que un hombre de 36 años tenía un tumor hipotalámico anterior cuando fue evaluado por aumento de 30 kg, alucinaciones, ilusiones y confusión. Después de retirarle quirúrgicamente el tumor, se volvió apático y desarrolló mutismo acinético. Respondió bien al tratamiento con agonistas de dopamina (bromocriptina) (Ross y Stewart, 1981). El caso conllevó que la acinesia podría estar relacionada con la pérdida dopaminérgica a la región cingulada anterior u otras del lóbulo frontal. El cuadro clínico postquirúrgico podría haber sido producido por daño a las fibras mesolímbica/mesocortical de dopamina, que se encuentran dentro del haz del procencéfalo medial, el cual corre del área tegmental ventral a la corteza cingulada y pasa a través de la zona hipotalámica lateral.

Una lesión en el núcleo ventromedial ocasiona desórdenes del apetito y aumento dramático de peso corporal. Se han usado lesiones estereotácticas del núcleo ventromedial en un intento por tratar el alcoholismo, la adicción a los fármacos y la hipersexualidad; no obstante, el aumento de peso corporal fue un efecto colateral de estas lesiones (Nadvornik *et al.*, 1975).

La porción ventrolateral del núcleo ventromedial es responsable de la conducta sexual típica de la hembra: estimular esta área produce lordosis en las ratas, dado que el núcleo ventromedial es un lugar de acción de los estrógenos y progesteronas. Las proyecciones del núcleo ventromedial al gris periacueductal pueden ser la vía por la cual esta región del hipotálamo induzca el comportamiento sexual (Pfaff *et al.*, 1994).

Un número de núcleos en el hipotálamo tiene sitios receptores de estrógeno, del que sus niveles disminuyen cuando, en condiciones experimentales, se incrementa la ingesta. Hay evidencia, por el contario, de que durante la segunda mitad del ciclo menstrual, cuando bajan los niveles de estrógenos, también hay aumento en la ingesta de alimentos y preferencia por los carbohidratos (Bray, 1992).

Los cuerpos mamilares y las células del núcleo hipotalámico posterior, que se encuentran dorsales a éstos, marcan la extensión caudal del hipotálamo medial. El número de aferentes más grande a los cuerpos mamilares proviene del hipocampo, a través del fórnix (núms. 20 y 2, figura 13-5). Esta conexión con el hipocampo sugiere que los cuerpos mamilares también han sido involucrados en la emoción y en la memoria, se han implicado en la erección peneal (Segraves, 1996). Las fibras de los cuerpos mamilares ascienden al núcleo anterior del tálamo y constituyen el tracto mamilotalámico (núm. 8, figura 13-5), este núcleo es un componente mayor del tálamo límbico (figura 9-2). En el síndrome alcohólico de Korsakoff (Delis y Lucas, 1996) se observa pérdida celular en los cuerpos mamilares, así como en el núcleo medio dorsal del tálamo.

Zona hipotalámica lateral y haz medial del prose

La zona lateral contiene varios grupos de células, el más largo es el núcleo tuberomamilar, que se extiende en una dirección posterolateral a y por debajo del cuerpo mamilar. El núcleo tuberal lateral consiste de 2 o 3 grupos celulares perfectamente definidos que a menudo producen pequeñas protuberancias visibles sobre la superficie basal del hipotálamo. El haz medial del prosencéfalo atraviesa la zona lateral y genera una delimitación de los núcleos específicos. Los axones del sistema límbico terminan en la zona lateral, la cual se integra y libera las señales hacia otras partes del hipotálamo así como al mesencéfalo. De particular impor-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tancia son las proyecciones del área infralímbica de la corteza cingulada (capítulo 12), ésta es una vía clave por la cual la corteza motora visceral (área infralímbica) influye en el tono autónomo, y se cree que la zona lateral es fundamental como centro integrador para el comportamiento ingestivo (Bernardis y Bellinger, 1996; Saper, 1996).

La zona lateral ha sido descrita como el centro del hambre, una lesión en esta área eliminará la motivación del animal para buscar alimento y éste perderá peso y, finalmente, morirá. Lo contrario sucede cuando la estimulación eléctrica del haz medial del prosencéfalo parece inducir placer en el animal. La tasa de autoestimulación (y por ende la cantidad de placer inducido) es máxima cuando los estímulos son directo al hipotálamo lateral; de hecho si se destruye la región lateral, la sensación de placer y la respuesta emocional están casi completamente atenuadas (Saver *et al.*, 1996). La estimulación eléctrica o la infusión de acetilcolina en el hipotálamo lateral posterior produce comportamiento agresivo en animales (Kruck, 1991); la zona hipotalámica lateral, por su parte, es importante en la respuesta cardiovascular a estímulos del miedo, tras lo cual las neuronas en la zona lateral se proyectan hacia la parte baja del tallo cerebral, que controla directamente las alteraciones en la presión sanguínea (LeDoux, 1996). Las señales llegan a la zona lateral del hipotálamo desde la amígdala y otras regiones.

El haz del prosencéfalo medial (*fasciculus telencefalicus medialis*), es una colección completa de fibras que simulan una carretera con muchas entradas y salidas (núm. 18, figura 13-5), se extiende desde el mesencéfalo a la corteza frontal y pasa por el hipotálamo lateral; de éstas, las fibras que representan la mayoría de las diferentes funciones entran al haz del prosencéfalo medial, pasan por éste con una distancia larga o corta y luego salen. Entre tanto, las fibras mesolímbicas y mesocorticales son parte del haz del prosencéfalo medial (capítulo 7), mientras que las que descienden del hipotálamo se extienden caudalmente al tallo cerebral. Los núcleos rafe serotoninérgicos (capítulo 10) y los núcleos acetilcolinérgicos basales del prosencéfalo (capítulo 13) se proyectan a través del haz medial del prosencéfalo.

Se encontró que lesiones en el hipotálamo lateral eran responsables de anorexia en humanos (Martin y Riskind, 1992). También se tiene el registro de la pérdida de neuronas en el núcleo tuberal lateral en la enfermedad de Huntington, principio de demencia adulta (Braak y Braak, 1989) y enfermedad depresiva severa (Horn *et al.*, 1988). Existe la hipótesis de que la disminución de neuronas en el hipotálamo lateral podría ser responsable de pérdida de peso que, generalmente, acompaña a estos desórdenes (Kremer, 1992).

Conexiones del hipotálamo

Las señales neurales alcanzan al hipotálamo por muchas vías. Dos rutas importantes que transmiten señales hacia y desde éste son el haz medial del prosencéfalo y el fascículo longitudinal dorsal. Este último conecta al hipotálamo con el tallo cerebral y la médula espinal, provocando información que es de naturaleza visceral y comprende señales relacionadas con el gusto, la presión sanguínea y otras funciones autónomas. El haz medial del prosencéfalo ofrece conexiones entre el hipotálamo, el tegmento del tallo cerebral, las estructuras límbicas y la corteza del prosencéfalo. Contiene fibras de la ruta mesolímbica y se le ha puesto el sobrenombre de "carretera hedónica".

Entradas

La entrada ascendente al hipotálamo incluye fibras del *locus ceruleus* y de los núcleos rafe (capítulo 10). Estas entradas proporcionan señales que tienen un efecto de alerta en el hipotálamo. En particular, fibras al hipotálamo lateral desde el *locus ceruleus* y la amígdala han sido relacionadas con la activación simpática y liberación hormonal asociada al temor y la ansiedad (Charney *et al.*, 1996); en cambio, fibras del núcleo solitario del tallo cerebral proporcionan información de aferentes instintivas, incluyendo el gusto, así como señales de las vísceras torácicas y abdominales.

Viñeta clínica

Un hombre de 19 años sufrió una caída con daño en la cabeza y fue sometido a evacuación neuroquirúrgica por hematoma epidural del lado derecho. Dos meses después del trauma y de la cirugía, empezó a comer excesivamente, sobre todo gran cantidad de dulces, y aumentó 80 kg. Durante los 18 meses siguientes tuvo episodios periódicos de 6 a 10 semanas en los que dormía hasta 16 horas por noche con modorra continua durante el resto del día. Estaba constantemente irritable y agresivo, con alteraciones de humor e interés especial en material pornográfico. El paciente desarrolló síndrome de Kleine-Levin probablemente a consecuencia de una lesión hipotalámica. Su imagen de resonancia magnética mostró lesión postraumática en el

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

hipotálamo derecho (figura 8-7). El síndrome de Kleine-Levin incluye hipersomnolencia, hiperfagia y desinhibición sexual u otros trastornos conductuales.

Influencias descendentes al hipotálamo incluyen señales desde el sistema límbico, especialmente del hipocampo y la amígdala (figuras 11-2 y 11-8). La corteza prefrontal se proyecta directo al hipotálamo a través del haz del prosencéfalo medial. La circunvolución cingulada influencia al hipotálamo por los núcleos septales y el hipocampo (figura 12-5).

Salidas

Las señales eferentes desde el hipotálamo tienden a salir por los axones que surgen de cuerpos celulares localizados en las zonas hipotalámicas medial y lateral. El hipotálamo posee conexiones recíprocas (de ida y regreso) con la mayoría de las estructuras que proporcionan estímulos aferentes, incluyendo el gris periacueductal, el *locus ceruleus* y los núcleos rafe en el tallo cerebral. Las fibras descendentes al tallo cerebral son responsables del control directo de los sistemas simpático y parasimpático. Las eferentes del sistema límbico incluyen conexiones con los núcleos septales, la amígdala y el hipocampo. Algunas fibras se proyectan directo del hipotálamo a la corteza prefrontal a través del haz medial del prosencéfalo. El hipotálamo influye indirectamente en la corteza cingulada por señales relevadas en el núcleo talámico anterior. Otras eferentes terminan en el núcleo talámico mediodorsal, el cual transmite información al lóbulo prefrontal.



Figura 8-7. La imagen de resonancia magnética (peso T2) mostró una lesión de alta intensidad en el hipotálamo derecho (flecha). (Reproducido con autorización de Kostic, V.S., Stefanova, E., Svetel, M., y Kozic, D. (1998). A variant of the Kleine-Levin syndrome following head trauma. *Behav. Neurol.* 11:105-108, con permiso de IOS Press.)

Viñeta clínica

Tonkonogi y Geller (1992) reportaron dos casos de craneofaringioma, presentándose y cumpliendo con los criterios del *Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Desórdenes Mentales III-R,* para el desorden explosivo intermitente.

El primer caso, un hombre de 21 años, quien se presentó con episodios frecuentes de comportamiento explosivo y amenazas de cortarse él mismo o matar a su madre, se quejaba de insomnio, humor deprimido, alucinaciones visuales y auditivas hipnagógicas periódicas, y lapsos de 15 a 20 minutos en blanco. Tenía historial familiar de alcoholismo y desorden de personalidad, había crecido en casas adoptivas. Una baja en su CI, progresiva pérdida de peso, aturdimiento y fatiga llevaron a realizarle examen médico. Finalmente se desarrollaron polidipsia, poliuria, falta de pigmentación y diabetes insípida. Retirar el tumor no condujo a mejorar el comportamiento.

El segundo caso, una mujer de 24 años, quien se presentó con episodios de comportamiento explosivo incluyendo amenazas de incendios e historia de asaltos al personal, se quejaba de humor deprimido e intentó suicidarse varias veces. Ella era notoriamente obesa. A los 11 años, la paciente había desarrollado retardo del crecimiento, pérdida de peso y otras señales de hipopituitarismo. En ese tiempo se le retiró un craneofaringioma; después de cirugía, su comportamiento de asalto y de autoamenaza se manifestó. No respondió a neurolépticos, antidepresivos ni a terapia hormonal sustituta. Un encefalograma condujo a tratamiento con carbamazepina, que provocó una mejoría de comportamiento

Otras consideraciones conductuales

El hipotálamo yace en una posición entre el "cerebro pensante" (neocorteza) y el "cerebro emocional" (sistema límbico), por un lado, y los sistemas del cuerpo que son controlados por los sistemas autónomo y endocrino, por el otro. El estado mental puede funcionar a través del hipotálamo para alterar la función endocrina y el tono autónomo.

La tensión emocional puede provocar úlceras y, en mujeres, puede bloquear el ciclo menstrual. Normalmente el reflejo de expulsión de leche es inducido por el infante al succionar el pezón, pero una madre experimentada que amamanta a veces puede provocar que la leche escurra de sus pezones al formarse una imagen mental de su infante. Esto evidencia que los procesos mentales pueden operar a través del hipotálamo para influir en el sistema inmunológico.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El hipotálamo controla las manifestaciones de emociones al exterior, como el ritmo cardiaco, la presión sanguínea, el tamaño de la pupila y la vasoconstricción, además de otros comportamientos que involucran músculos estriados. Temblar para conservar el calor, piloerección durante un coraje y expresión facial reflejando emoción están bajo influencia hipotalámica, y se cree que la expresión autónoma y somática de la emoción está también controlada por éste; incluso la expresión emocional, aunque los sentimientos emotivos se encuentran en todas partes, especialmente, en el sistema límbico. En animales experimentales puede observarse cólera falsa cuando se estimula eléctricamente el hipotálamo, pero no es dirigida y rápidamente se extingue. Por ejemplo, gatos que presentan esto pueden gruñir y ronronear en forma alterna, mientras lamen leche tibia (DeMoranville y Jackson, 1996).

Delville *et al.* encontraron que la subyugación social de los hámsters durante la pubertad resultó en machos que fueron más agresivos hacia los intrusos, siendo significativamente más probable que mordieran a machos más pequeños que a los machos control. Este comportamiento no es diferente a los abusos en el patio de una escuela. El análisis de estos autores reveló disminución de 50% en el nivel de vasopresina en el hipotálamo anterior en los hámsters subyugados, pero aumento de serotonina. El número de fibras con vasopresina sugirió que se produce y libera menos de ésta en los hámsters subyugados; a su vez, el incremento de fibras con serotonina hizo pensar que había incremento en la capacidad de liberar ésta. Un aumento en la serotonina es acorde con agresión reducida y podría contar para que los hámsters sujetados fueran menos agresivos que los controlados, al estar en presencia de machos de tamaño igual o mayor.

En la literatura aparecen muchos reportes de casos de desórdenes asociados con lesiones hipotalámicas. Gran número son notables desde que a los pacientes se les diagnosticó con desórdenes del comportamiento a veces años antes de descubrirse el tumor. Estos pacientes han reportado alucinaciones visuales (Tonkonogy y Geller, 1992). Una asociación entre pubertad precoz y lesiones hipotalámicas (especialmente hamartomas) se ha observado repetidamente (Takeuchi *et al.*, 1979). Asimismo, un enlace más interesante se da entre hamartomas hipotalámicos, pubertad precoz y ataques gelásticos (risa) (Breningstall, 1985). Se sugirió que el área del hipotálamo que es crítica para la expresión del desorden explosivo intermitente es la región hipotalámica posterolateral. Esta región fue alguna vez destruida quirúrgicamente para tratamiento de comportamiento agresivo (Tonkonogy y Geller, 1992).

En resumen, a nivel hipotalámico, los estados emocionales provocados son primitivos, sin dirección ni refinación. Las emociones de nivel más alto como amor u odio requieren involucramiento de otras regiones límbicas y neocorticales.

Epitálamo

Pineal (epífisis)

La pineal se encuentra en la línea media, sobre el tercer ventrículo y enfrente del colículo superior (letra P, figura 13-5), es de apariencia glandular y contiene una célula única llamada pinealocito. Está ricamente vascularizada, su tasa de flujo sanguíneo es mayor en el riñón y una de sus formas más bajas es el ojo parietal, órgano fotosensible e importante en los ritmos circadianos.

La pineal ha sido llamada el "órgano tranquilizador", en función de las propiedades hipnóticas de la melatonina (Romijn, 1978) y se describe como transductora neuroendocrina que transforma una señal neural en una endocrina (Reuss, 1996). Los pinealocitos prominentes sintetizan serotonina y melatonina, y son liberados en el espacio extracelular. La exposición a la luz bloquea la transmisión de señales neurales a la glándula pineal desde el hipotálamo, rodeando la producción de melatonina, de la que normalmente se observa que su síntesis y liberación en el torrente sanguíneo es sólo durante las noches. Los animales cegados continúan produciendo melatonina en concordancia con el ciclo día-noche, aunque una lesión en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo abole el ritmo. Los pinealocitos encontrados en lo profundo de la pineal dan origen a procesos largos, enlazados, que terminan en el pretecto (parte del sistema visual y se encuentra en el mesencéfalo enfrente del colículo superior) y en el núcleo medial de la habénula (siguiente sección). El final de estos procesos forma conexiones similares con neuronas localizadas en estos dos sitios (figura 8-8). La pineal es considerada un órgano endocrino; sin embargo, los procesos tipo axón y organización de punta a punta sugieren que puede tener conexiones neuronales por igual (Korf *et al.*, 1990).

Es el componente más influyente del sistema de melatonina; no obstante, ésta también se sintetiza en fotorreceptores de la retina. La melatonina retiniana es secretada localmente, mientras que la melatonina

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

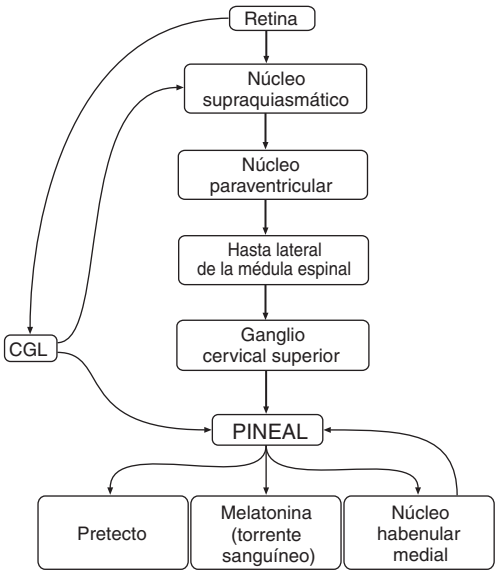


Figura 8-8. Las conexiones de la pineal incluyen aferentes de la retina y el cuerpo geniculado lateral (CGL). La exposición a la luz inhibe la producción de melatonina por los pinealocitos. Las líneas que salen de la pineal representan extensiones citoplásmicas de los pinealocitos. La retroalimentación de la pineal al núcleo supraquiasmático es por medio de la melatonina en el torrente sanguíneo.

pineal es liberada al torrente sanguíneo. Una vía reconocida a la pineal se origina del tracto retinohipotalámico al núcleo supraquiasmático, del núcleo paraventricular del hipotálamo al haz del mesencéfalo medial, hasta lateral de la médula espinal, al ganglio cervical superior y a los nervios simpáticos pre y postgangliónicos a la pineal (figura 8-8). Esta ruta incluye la inervación de la pineal desde el ganglio cervical superior. Una segunda vía involucra el núcleo geniculado lateral, el cual envía fibras eferentes tanto al núcleo supraquiasmático como a la pineal (Reuss, 1996).

El núcleo supraquiasmático y la pituitaria anterior son dos regiones donde la melatonina ejerce sus efectos mayores. La retroalimentación de ésta al núcleo supraquiasmático regula su producción por la pineal. El efecto de la melatonina en la pituitaria anterior es regular las funciones neuroendocrina y gonadal (Morgan *et al.*, 1994), también sincroniza la actividad/inactividad con los cambios diarios luz/oscuridad, así como otras funciones corporales, a más de ser responsable del arrastre materno de la actividad fetal (Repper *et al.*, 1989) y del umbral del dolor, el cual incrementa. Como este efecto es bloqueado por naloxona, parece que la melatonina actúa a través de mecanismos opiáceos (Golombek *et al.*, 1996). Se ha demostrado también que tiene propiedades anticonvulsivas y efectos ansiolíticos en animales de laboratorio (Golembek *et al.*, 1996). Aumenta la productividad del ácido inhibidor neurotransmisor gamma-aminobutírico (GABA) en el hipotálamo, la corteza cerebral y el cerebelo, sugiriendo que una interacción GABA-melatonina es responsable de algunos de los efectos conductuales (Golembek *et al.*, 1996).

Los pinealomas parenquimatosos están relacionados con depresión de la función gonadal y pubertad tardía. Por su parte, la destrucción de la pineal está asociada con pubertad precoz. La pineal está frecuentemente calcificada en esquizofrénicos y el sistema de melatonina podría estar relacionado con un trastorno afectivo estacional (IAE) (Sandyk, 1992).

Normalmente, el nivel de melatonina aumenta por la noche, la administrada durante el día, cuando los niveles son en general bajos, induce fatiga; en tanto, la exposición a la luz brillante y a la noche suprime la elevación nocturna normal de melatonina circulante (Dollins *et al.*, 1993). Se ha sugerido que la melatonina o los análogos de la misma podrían ser terapéuticos para el control de las disfunciones del ciclo circadiano, como la desorientación, el síndrome de cambio de turnos y desórdenes del sueño. La melatonina se ha empleado efectivamente para tratamiento de insomnio y corrección del ciclo sueño/vigilia (Tzichinksy *et al.*, 1992); sin embargo, no siempre ha probado ser eficaz en el tratamiento del IAE (Wehr, 1991). Los patrones del sueño a menudo son afectados por depresión, aunque se cree que no hay una alteración primaria del sistema del ritmo circadiano en esta enfermedad (Moore, 1997).

Habénula

La habénula (núcleos habenulares) se localiza en la pared del tercer ventrículo rostral al pineal (figura 9-3 y núms. 9 y 23, figura 13-5). Está conformado por un núcleo pequeño medial, con células pequeñas y un núcleo lateral más grande, con células del mismo tamaño. La estría medular es el haz aferente mayor que sirve a la habénula y proporciona señales del procencéfalo medial y el septo, el lóbulo límbico del hipotálamo y el estriado ventral. El *fasciculus retroflexus* (tracto habenulointerpeduncular; núm. 11, figura 13-5) es la mayor vía eferente que se proyecta principalmente al complejo nigral (área tegmental ventral y sustancia negra; capítulo 7) y a los núcleos del tallo cerebral, incluyendo a los núcleos rafe y el *lo-*

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

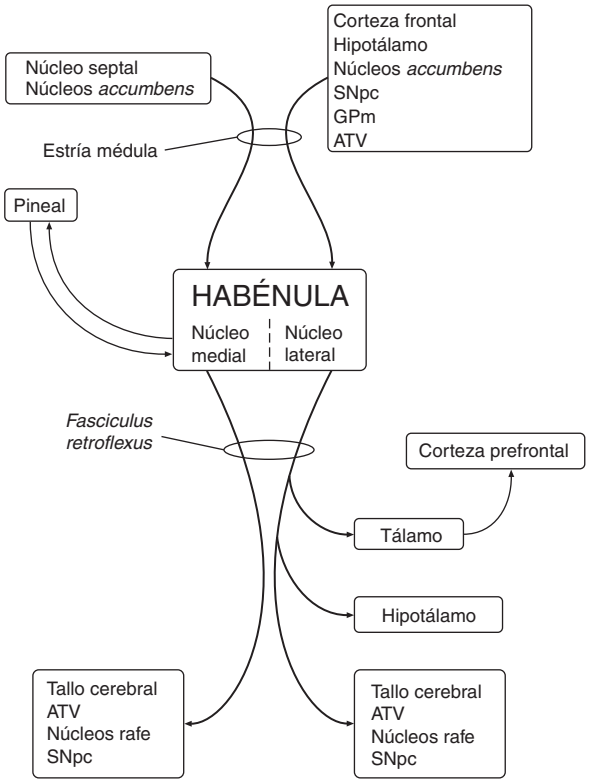


Figura 8-9. La habénula medial enlaza los núcleos septales con el tálamo. La habénula lateral une la corteza frontal, el hipotálamo y los núcleos dopaminérgicos con el tallo cerebral y permite la retroalimentación al área preóptica medial del hipotálamo y a la corteza frontal. GPm, segmento medial del globo pálido; SNpc, sustancia negra *pars compacta* (dopamina); ATV, área tegmental ventral (dopamina).

cus ceruleus (capítulo 10). El núcleo habenular forma parte de una ruta dorsal que conecta la corteza con el tallo cerebral y que corre en paralelo al haz medial ventral del prosencéfalo. La habénula se encuentra localizada estratégicamente para unir las estructuras límbicas con los núcleos en el tallo cerebral superior (figura 8-9).

Núcleo habenular lateral

Al núcleo habenular lateral se le ha definido como el "cruce de caminos entre los ganglios basales y el sistema límbico" (Hikosaka *et al.*, 2008), recibe fibras de la corteza frontal, el prosencéfalo basal (sustancia innominada y el núcleo de la cama de la estría terminal de la amígdala extendida), el área preóptica y el hipotálamo lateral, lo mismo que de los ganglios basales (segmento medial del globo pálido). Tiene conexiones recíprocas (de un lado a otro) con los núcleos de rafe (serotonina) (capítulo 10) y el área tegmental ventral (dopamina).

Matsumoto y Hikosaka (2007) demostraron que en los monos y los humanos la actividad en la habénula lateral aumentó en los ensayos no recompensados y disminuyó en los recompensados. En otro estudio, la estimulación eléctrica de la habénula lateral en las ratas generó una supresión casi completa y duradera de las neuronas de dopamina del área tegmental ventral y la sustancia negra *pars compacta* (Ji y Shepard, 2007). En contaste, Lecourtier y Kelly (2005) demostraron que las lesiones en los núcleos de la habénula en las ratas generaron una activación de los sistemas dopaminérgicos mesocortical, mesolímbico y mesoestriatal. Los animales manifestaron respuestas impulsivas representadas por un gran aumento en las respuestas prematuras y una disminución en la exactitud.

La dopamina que proviene del área tegmental ventral y pasa por las rutas mesolímbica y mesocortical es importante para la recompensa y la cognición. La dopamina proveniente de la sustancia negra es importante para la actividad motora. La dopamina es crucial porque su función consiste en maximizar el potencial de recompensa derivado del comportamiento motor anticipado (Matsumoto y Hikosaka, 2007). También es importante porque da sustento a la memoria espacial (memoria declarativa) y a la atención. Todo esto representa actividad cognitiva (Lecourtier *et al.*, 2006).

La habénula lateral también inhibe las neuronas de serotonina en los núcleos de rafe y las neuronas de dopamina del área tegmental ventral (Park, 1987; Ji y Shepard, 2007). Las neuronas de la habénula lateral se activan fuertemente en respuesta al estrés y la privación de alimento y en modelos de depresión con animales (Shumake *et al.*, 2004; Yang *et al.*, 2008). Hikosaka *et al.* (2008) plantearon la hipótesis de que el aumento en la actividad en la habénula puede generar un estado de ánimo deprimido por el control que ésta ejerce sobre la dopamina y la serotonina (Geisler, 2008), hipótesis sustentada por algunas evidencias en humanos (Morris *et al.*, 1999). Estos hallazgos han conducido a la idea de que la inactivación de la habénula lateral por medio de una estimulación cerebral profunda puede ser efectiva en la depresión resistente al tratamiento (Sartorius y Henn, 2007; Hauptman *et al.*, 2008).

Núcleo habenular medial

El núcleo habenular medial comparte la mayoría de las fibras aferentes de entrada con su contraparte lateral. También recibe axones que contienen melatonina de los pinealocitos. El septo es una fuente rica de fi-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

bras entrantes a los núcleos habenulares mediales. La mayor parte de las fibras que salen del núcleo habenular medial terminan en el núcleo interpeduncular y el rafe medio del mesencéfalo, en donde se regulan los estados de sueño y vigilia y la ingesta de alimentos en respuesta al estrés (Smith y Lonstein, 2008).

Se ha observado que los núcleos habenulares están significativamente más calcificados en esquizofrénicos que en sujetos normales control. Con respecto a lo anterior, existe la hipótesis de que la calcificación podría estar relacionada con el crecimiento del tercer ventrículo. La calcificación de la habénula puede alterar el papel desempeñado por ésta al proporcionar un vínculo entre el sistema límbico y la parte alta del tallo cerebral superior (Ellison, 1994).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Arendt, J. (1995). *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. New York: Chapman & Hall.

Buijs, R.M., Kalsbeek, A., Romijn, H.J., Pennartz, C.M.A., y Mirmiran, M. (1996). Hypothalamic integration of circadian rhythms. *Progress in Brain Research* (vol. 111). Amsterdam: Elsevier.

Carter, C.S., Lederhendler, I.I., y Kirkpatrick, B. (1997). The integrative neurobiology of affiliation. *Annals of the New York Academy of Sciences* (vol. 807). New York: The New York Academy of Sciences.

Joseph, R. (1989). *Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology.* New York: Plenum Press.

Swaab, D.F., Hofman, M.A., Mirmiran, M., Ravid, R., y van Leeuwen, F.W. (1992). The human hypothalamus in health and disease. *Progress in Brain Research* (vol. 93). Amsterdam: Elsevier.

REFERENCIAS

Abelson, J.L., y Curtis, G.C. (1996). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in panic disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:323-331.

Andres, K.H., During, M.V., y Veh, R.W. (1999). Subnuclear organization of the rat habenular complexos. *J. Comp. Neurol. 407*:130-150.

Bernardis, L.L., y Bellinger, L.L. (1996). The lateral hypothalamic area revisited: Ingestive behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev. 20*:189-287.

Braak, H., y Braak, E. (1989). Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol. 15*:13-26.

Bray, G.A. (1992). Genetic, hypothalamic and endocrine features of clinical and experimental obesity. In: D.F. Swabb, M.A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid and F.W. vanLeeuwen (eds.). *The Human Hypothalamus in Health and Disease. Prog. Brain Res. 93*:333-341.

Breningstall, G.N. (1985). Gelastic seizures, precocious puberty, and hypothalamic hamartomas. *Neurology. 35*:1180-1183.

Burstein, R. (1996). Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System. Prog. Brain Res. 107*:257-267.

Charney, D.S., Nagy, L.M., Bremner, J.D., Goddard, A.W., Yehuda, R., y Southwick, S.M. (1996). Neurobiological mechanisms of human anxiety. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 257-286.

Corodimas, K.P., Rosenblatt, J.S., Canfield, M.E., y Morrell, J.I. (1993). Neurons in the lateral subdivision of the habenular complex mediate the hormonal onset of maternal behavior in rats. *Behav. Neurosci. 107*:827-843.

Delis, D.C., y Lucas, J.A. (1996). Memory. In: B.S. Fogel, R.B. Schifier, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 365-399.

Delville, Y.U., Melloni, R.H. Jr., y Ferris, C.F. (1998). Behavioral and neurobiological consequences of social subjugation during puberty in golden hamsters. *J. Neurosci. 18*:2667-2672.

Demitrack, M.A., y Gold, P.W. (1988). Oxytocin: Neurobiologic considerations and their implications for affective illness. *Prog. Neuropsychopharmacol. 12*:S23-S51.

Demitrack, M.A., Lesem, M.D., Listwak, S.J., Brandt, H.A., Jimerson, D.C., y Gold, P.W. (1990). Cerebrospinal fluid oxytocin in anorexia nervosa and bulimia nervosa: Clinical and pathophysiological considerations. *Am. J. Psychiatry. 147*:882-886.

DeMoranville, B.M., y Jackson, I.M.D. (1996). Psychoneuroendocrinology. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 173-192.

DeVries, G.J., y Villalba, C. (1997). Brain sexual dimorphism and sex difierences in parental and other social behaviors. In: C.S. Carter, I.I. Lederhendier, and B. Kirkpatrick (eds.). The Integrative Neurobiology of Affiliation. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 807*:273-286.

Dollins, A.B., Lynch, H.J., Wurtman, R.J., Deng, M.H., y Lieberman, H.R. (1993). Effects of illumination on human nocturnal serum melatonin levels and performance. *Physiol. Behav. 53*:153-160.

Ellison, G. (1994). Stimulant-induced psychosis, the dopamine theory of schizophrenia and the habenula. *Brain Res. Rev. 19*:223-239.

Friedman, R.C., y Downey, J. (1993). Neurobiology and sexual orientation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 5*:147-148.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Geisler, S. (2008). The lateral habenula: No longer neglected. *CNS Spectr. 13*:484-489.

Gjerris, A. (1990). Studies on cerebrospinal fluid in affective disorders. *Pharmacol. Toxicol. 66*(Suppl. 3):133-138.

Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Makris, N., Ahern, T., O' Brien, L.M., Caviness, V.S. Jr., Kennedy, D.N., *et al.* (2007). Hypothalamic abnormalities in schizophrenia: Sex effects and genetic vulnerability. *Biol. Psychiatry. 61*:935-945.

Golombek, D.A., Pevet, P., y Cardinali, D.P. (1996). Melatonin effects on behavior: Possible mediation by the central GABAergic system. *Neurosci. Biobehav. Rev. 20*:403-412.

Golombek, D.A., Escolar, E., Burin, L., Brito Sanchez, M.G., y Cardinali, D.P. (1991). Time-dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism. *Eur. J. Pharmacol. 194*:25-30.

Hamann, S., Herman, R.A., Nolan, C.L., y Wallen, K. (2004). Men and women differ in amygdala response to visual sexual stimuli. *Nat. Neurosci. 7*:411-416.

Hansen, S., y Ferreira, A. (1986). Food intake, aggression, and fear behavior in the mother rat: Control by neural systems concerned with milk ejection and maternal behavior. *Behav. Neurosci. 100*:64-70.

Hauptman, J.S., DeSalles, A.A., Espinoza, R; Sedrak, M., y Ishida, W. (2008). Potential surgical targets for deep brain stimulation treatment-resistant depression. *Neurosurg. Focus. 25*:E3.

Hennessy, M.B. (1997). Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to brief social separation. *Neurosci. Biobehav. Rev. 21*:11-29.

Herman, J.P., Adams, D., y Prewitt, C. (1995). Regulatory changes in neuroendocrine stress-integrative circuitry produced by a variable stress paradigm. *Neuroendocrinology. 61*:180-190.

Hikosaka, O., Sesack, S.R., Lecourtier, L., y Shepard, P.D. (2008). Habenula: Crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J. Neurosci. 28*:11825-11829.

Hofman, M.A., Puirba, J.S., y Swaab, D.F. (1993). Annual variation in the vasopressin neuron population of the human suprachiasmatic nucleus. *Neuroscience. 53*:1103-1112.

Holsboer-Trachsler, E., Stohier, R., y Hatzinger, M. (1991). Repeated administration of the combined dexamethasone-human corticotropin releasing hormone stimulation test during treatment of depression. *Psychiatry Res. 38*:163-171.

Horn, E., Lach, B., Lapierre, Y., y Hrdina, P. (1988). Hypothalamic pathology in the neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry. 145*:617-620.

Horvath, T.L. (2005). The hardship of obesity: A soft-wired hypothalamus. *Nat. Neurosci. 8*:561-565.

Ji, H., y Shepard, P.D. (2007). Lateral habenula stimulation inhibits rat midbrain dopamine neurons through a GABA(A) receptor-mediated mechanism. *J. Neurosci. 27*:6923-6930.

Katter, J.T., Burstein, R., y Giesler, G.J. (1991). The cells of origin of the spinohypothalamic tract in cats. *J. Comp. Neurol. 303*:101-112.

Korf, H.W., Sato, T., y Oksche, A. (1990). Complex relationship between the pineal organ and the medial habenular nucleus-pretectal región of the mouse as revealed by S-antigen immunocytochemistry. *Cell. 261*:493-500.

Kostic, V.S., Stefanova, E., Svetel, M., y Kozic, D. (1998). A variant of the Kleine-Levin syndrome following head trauma. *Behav. Neurol. 11*:105-108.

Kremer, H.P.H. (1992). The hypothalamic lateral tuberal nucleus: Normal anatomy and changes in neurological diseases. In: R.M. Buijs, A. Kalsbeek, H.J. Romijn, C.M.A. Pennartz, and M. Mirmiran (eds.) Hypothalamic Integration of Circadian Rhythms. *Prog. Brain Res. 111*:249-261.

Kruck, M.R. (1991). Ethology and pharmacology of hypothalamic aggression in the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev. 15*:527-538.

Kupfermann, I. (1991). Hypothalamus and limbic system: Peptidergic neurons, homeostasis, and emotional behavior. In: E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell (eds.). *Principles of Neural Science* (3rd ed.). New York: Elsevier, pp. 735-749.

Lecourtier, L., y Kelly P.H. (2005). Bilateral lesions of the habenula induce attentional disturbances in rats. *Neuropsychopharmacology. 30*:484-496.

Lecourtier, L., Deschaux, O., Arnaud, C., Chessel, A., Kelly, P.H., y Garcia, R. (2006). Habenula lesions alter synaptic plasticity within the fimbria-accumbens pathway in the rat. *Neuroscience. 141*:1025-1032.

LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: A fearful view. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System. Prog. Brain Res. 107*:437-446.

Legros, J.J., Ansseau, M., y Timsit-Berthier, M. (1993). Neurohypophyseal peptides and psychopathology. *Prog. Brain Res. 93*:455-461.

LeVay, S. (1991). A difference in hypothalamic structure, between heterosexual and homosexual men. *Science. 253*:1034-1037.

LeVay, S., y Hamer, D.H. (1994). Evidence for a biological influence in male homosexuality. *Sci. Am. 270*:44-49.

Lewy, A.J., y Sack, R.L. (1996). The role of melatonin and light in the human circadian system. In: R.M. Buijs, A. Kalsbeek, H.J. Romijn, C.M.A. Pennartz, and M. Mirmiran (eds.). Hypothalamic Integration of Circadian Rhythms. *Prog. Brain Res. 111*:205-216.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Marson, L., y McKenna, K.E. (1994). Stimulation of the hypothalamus initiates the urethrogenital reflex in male rats. *Brain Res. 638*:103-108.

Martin, J.H. (1996). *Neuroanatomy: Text and Atlas.* Stamford, CT: Appleton & Lange, p. 434.

Martin, J.B., y Riskind, P.N. (1992). Neurologic manifestations of hypothalamic disease. In: D.F. Swabb, M.A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid and F.W. van-Leeuwen (eds.). *The Human Hypothalamus in Health and Disease. Prog. Brain Res. 93*:31-42.

Matsumoto, M., y Hikosaka, O. (2007). Lateral habenula as a source of negative reward signals in dopamine neurons. *Nature. 447*:1111-1115.

Michaelson, D., y Gold, P.W. (1998). Pathophysiologic and somatic investigations of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in patients with depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 840*:717-722.

Michelson, D., Stratakis, C., Hill, L., Reynolds, J., Galliven, E., Chrousos, G., y Gold, P. (1996). Bone mineral density in women with depression. *N. Engl. J. Med. 335*:1176-1181.

Moore, R.Y. (1997). Circadian rhythms: Basic neurobiology and clinical applications. *Annu. Rev. Med. 48*:253-266.

Morgan, P.J., Barrett, P., Howell, H.E., y Helliwell, R. (1994). Melatonin receptors: localization, molecular pharmacology and physiological significance. *Neurochem. Int. 24*:101-146.

Morris, J.S., Smith, K.A., Cowen, P.J., Friston, K.J., y Dolan, R.J. (1999). Covariation of activity in habenula and dorsal raphe nuclei following tryptophan depletion. *Neuroimage. 10*:163-172.

Nadvornik, P., Sramka, M., y Patoprsta, G. (1975). Transventricular anterior hypothalamotomy in stereotactic treatment of hedonia. In: W.H. Sweet, S. Obrador, and J.G. Martin-Rodriguez (eds.). *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain and Epilepsy.* Baltimore: University Park Press, pp. 445-450.

Numan, M., y Smith, H.G. (1984). Maternal behavior in rats: Evidence for the involvement of preoptic projections to the ventral tegmental area. *Behav. Neurosci. 98*:712-727.

Numan, M., y Sheenan, T.P. (1997). Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. In: C.S. Carter, I.I. Lederhendler, and B. Kirkpatrick (eds.). *The Integrative Neurobiology of Affiliation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 807*:101-125.

Park, M.R. (1987). Monosynaptic inhibitory postsynaptic potentials from lateral habenula recorded in dorsal raphe neurons. *Brain Res. Bull. 19*:581-586.

Pedersen, C.A. (1997). Oxytocin control of maternal behavior: Regulation by sex steroids and offspring stimuli. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 807*:126-145.

Pedersen, C.A., y Prange, A.J. Jr. (1979). Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 76*:6661-6665.

Petrovich, G.D., Holland, P.C., y Gallagher, M. (2005). Amygdalar and prefrontal pathways to the lateral hypothalamus are activated by a learned cue that stimulates eating. *J. Neurosci. 25*:8295-8302.

Pevet, P., Pitrosky, B., Vuillez, P., Jacob, N., Teclemariam-Mesbah, R., Kirsch, R., Vivien-Roels, B., *et al.* (1996). The suprachiasmatic nucleus: The biological clock of all seasons. In: R.M. Buijs, A. Kalsbeek, H.J. Romijn, C.M.A. Pennartz, and M. Mirmiran (eds.). *Hypothalamic Integration of Circadian Rhythms. Prog. Brain Res. 111*:369-384.

Pfaff, D.W., Schwanz-Giblin, S., McCarthy, M.M., y Kow, L.M. (1994). Cellular mechanisms of female reproductive behavior. In: E. Knobil, and J. Neill (eds.). *The Physiology of Reproduction* (2nd ed.). New York: Raven Press, pp. 107-220.

Purba, J.S., Hoogendijk, W.J.G., Hofman, M.A., y Swaab, D.F., (1996). Increased number of vasopressin- and oxytocin-expressing neurons in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in depression. *Arch. Gen. Psychiatry. 53:*137-143.

Raadsheer, F.C., Hoogendijk, W.J.G., Stam, F.C., Tilders, F.J.H., y Swaab, D.F. (1994). Increased number of corticotropin-releasing hormone neurons in the hypothalamic paraventricular nuclei of depressed patients. *Neuroendocrinology. 60*:436-444.

Rance, N.E. (1992). Hormonal influences on morphology and neuropeptide gene expression in the infundibular nucleus of post-menopausal women. In: D.F. Swabb, M.A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid, and F.W. van Leeuwen (eds.). *The Human Hypothalamus in Health and Disease. Prog. Brain Res. 93*:221-236.

Reppert, S.M., Rivkees, S.A., y Weaver, D.R. (1989). Prenatal entrainment of a circadian clock. In: S.M. Reppert (ed.). *The Development of Circadian Rhythmicity and Photoperiodism in Mammals.* New York: Perinatology Press, pp. 25-44.

Reuss, S. (1996). Components and connections of the circadian timing system in mammals. *Cell Tissue Res. 285*:353-378.

Romijn, H. (1978). The pineal: A tranquilizing organ? *Life Sci. 3*:2257-2274.

Ross, E.D., y Stewart, R.M. (1981). Akinetic mutism from hypothalamic damage: Successful treatment with dopamine agonists. *Neurology. 31*:1435-1439.

Sandyk, R. (1992). Pineal and habenula calcification in schizophrenia. *Int. J. Neurosci. 67*:19-30.

Saper, C.B. (1996). Role of the cerebral cortex and striatumin emotional motor response. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System. Prog. Brain Res. 107*:537-550.

Sartorius, A., y Henn, F.A. (2007). Deep brain stimulation of the lateral habenula in treatment resistant major depression. *Med. Hypotheses. 69*:1305-1308.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Saver, J.L., Salloway, S.P., Devinsky, O., y Bear, D.M. (1996). Neuropsychiatry of aggression. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 523-548.

Schwartz, M.W., y Seeley, R.J. (1997). The new biology of body weight regulation. *J. Am. Diet. Assoc. 97*:558.

Sechi, G., y Serra, A., (2007). Werhicke's encephalopathy: New clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol. 6*:442-455.

Segraves, R.T. (1996). Neuropsychiatric aspects of sexual dysfunction. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp.757-770.

Shipley, M.T., Murphy, A.Z., Rizvi, T.A., Ennis, M., y Behbehani, M.M. (1996). Olfaction and brainstem circuits of reproductive behavior in the rat. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System. Prog. Brain Res. 107*:353-377.

Shumake, J., Conejo-Jiminez, N., Gonzalez-Pardo, H., y Gonzalez-Lima, F. (2004). Brain differences in newborn rats predisposed to helpless and depressive behavior. *Brain Res. 1030*:267-276.

Smith, C.D., y Lonstein, J.S. (2008). Contact with infants modulates anxiety-generated c-fos activity in the brains of postpartum rats. *Behav. Brain Res. 190*:193-200.

Sofroniew, M.W. (1983). Vasopressin and oxytocin in the mammalian brain and spinal cord. *Trends Neurosci. 6*:467-472.

Swaab, D.F., Gooren, L.J., y Hofman, M.A. (1995). Brain research, gender and sexual orientation. *J. Homosex. 28*:283-301.

Takeuchi, J., Handa, H., y Miki, Y. (1979). Precocious puberty due to hypothalamic hamartoma. *Surg. Neurol. 11*:456-460.

Tonkonogy, J.M., y Geller, J.L. (1992). Hypothalamic lesions and intermittent explosive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 4*:45-50.

Tzichinsky, O., Pal, I., Epstein, R., Dagan, Y., y Lavie, P. (1992). The importance of timing in melatonin administration in a blind man. *J. Pineal Res. 12*:105-108.

Uvnas-Moberg, K. (1997). Physiological and endocrine effects of social contact. *Ann. N. Y: Acad. Sci. 807*:146-163.

Van de Poll, N.E., y Van Goozen, S.H.M. (1992). Hypothalamic involvement in sexuality and hostility: Comparative psychological aspects. In: D.F. Swabb, M.A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid, and F.W. van-Leeuwen (eds.). *The Human Hypothalamus in Health and Disease. Prog. Brain Res. 93*:343-361.

Wehr, T.A. (1991). The duration of human melatonin secretion and sleep respond to changes in daylength (photoperiod). *J. Clin. Enocrinol. Metab. 73*:1276-1280.

Weinstock, M. (1997). Does prenatal stress impair coping and regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Neurosci. Biobehav. Rev. 21*:1-10.

Wiegant, V.M., Ronken, E., Kovacs, G., y DeWied, D. (1992). Endorphins and schizophrenia. In: D.F. Swabb, M.A. Hofman, M. Mirmiran, R. Ravid and F.W. vanLeeuwen (eds.). *The Human Hypothalamus in Health and Disease. Prog. Brain Res. 93*:433-453.

Witt, D.W. (1997). Regulatory mechanisms of oxytocin-mediated sociosexual behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 807*:287-301.

Yang, L.M., Hu, B., Xia, Y.H., Zhang, B.L., y Zhao, H. (2008). Lateral habenula lesions improve the behavioral response in depressed rats via increasing the serotonin level in dorsal raphe nucleus. *Behav. Brain Res. 188*:84-90.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 9

Diencéfalo: tálamo

Introducción

El tálamo funciona como la principal estación de relevo para la información sensorial destinada a la corteza cerebral. Está constituido por gran número de núcleos, los cuales pueden ser agrupados en núcleos de relevo y de proyección difusa (cuadro 9-1). Cada núcleo de relevo se asocia con una modalidad sensorial simple o con el sistema motriz, y se proyecta a una región específica de la corteza cerebral que puede tener conexiones recíprocas. Los núcleos de proyección difusa, por su parte, tienen uniones más diseminadas con la corteza e interactúan con otros núcleos talámicos, y se cree que están involucrados en la regulación del nivel de excitación del cerebro. El tálamo límbico consta de núcleos talámicos que se proyectan a la corteza límbica e incluye a los núcleos ya mencionados.

Consideraciones anatómicas y conductuales

El tálamo consta en un par de estructuras ovaladas simétricas localizadas por arriba (dorsales al) del hipotálamo, sus lados derecho e izquierdo se encuentran separados medialmente por el tercer ventrículo y limitados lateralmente por el miembro posterior de la cápsula interna (figuras 9-1, 9-2 y 9-3), en tanto que la masa intermedia (adhesión intertalámica), puente de células que abarca el tercer ventrículo, los une. Al frente (anteriormente) está limitado por la cabeza de los núcleos caudales y la rodilla de la cápsula interna; atrás (posteriormente) por el mesencéfalo. El núcleo subtalámico (subtálamo) se encuentra por debajo (ventral a) del tálamo, entre éste, la cápsula interna y el área pretectal (figuras 9-2 y 9-3).

La lámina medular interna está conformada por fibras que funcionan a través del centro del tálamo, subdividiéndolo en tres partes (figuras 9-2 y 9-3); la división dentro de la lámina medular interna está apoyada por grupos de núcleos talámicos; la medial yace en la lámina medular interna y consta de grupos nucleares medio y medial; finalmente, la subdivisión lateral, a un lado de la lámina medular interna, consta de núcleos laterales, ventrales y reticulares, así como de cuerpos geniculados mediales y laterales. Los núcleos intralaminares representan una cuarta subdivisión y se encuentran encapsulados dentro de fibras de la lámina medular interna, el más prominente de estos núcleos es el centromediano (CM, figura 9-3).

Núcleo talámico

Núcleo talámico anterior

El grupo de núcleos talámicos anterior consta de los anterodorsales, anteroventrales y anteromediales, y reciben estímulos de los cuerpos mamilares del hipotálamo por medio del tracto mamilotalámico. El grupo se proyecta en el giro cingulado, su aspecto anterior es parte del circuito límbico y constituye el "tálamo límbico" original, incluso formando parte del circuito de Papez (figura 9-2 y figura 13-8). Cabe mencionar que se ha observado desorientación después de lesiones en el núcleo talámico (Graff-Radford *et al.*, 1984). El tálamo anterior se activa con el procesamiento del dolor, con mayor frecuencia en varones que en mujeres (Zubieta *et al.*, 2002), y se ha informado una disminución en el volumen del núcleo anterior en pacientes con esquizofrenia, pero esto no fue significativo (Young *et al.*, 2000; Byne *et al.*, 2002, 2006). También se han reportado disminuciones en la cantidad de neuronas de proyección y oligodendrocitos en la esquizofrenia (Danos *et al.*, 1998; Jakary *et al.*, 2005; Byne *et al.*, 2006).

Núcleo medio y medial

Dos grupos de núcleos talámicos yacen mediales en la lámina medular interna, son los núcleos mediales y los núcleos de la línea media (figuras 9-2 y 9-3). Los segundos continúan con el gris periacueductal en la formación reticular del mesencéfalo (capítulo 10), son el blanco de las fibras dopaminérgicas y expresan

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cuadro 9-1. Conexiones mayores de los núcleos talámicos, que constituyen los cuatro grupos nucleares que se encuentran en el tálamo humano

Núcleo	Clase funcional	Entradas mayores	Salidas mayores	Función
Grupo anterior				
Anterior*	Relevo	Hipotálamo (cuerpo mamilar)	Giro cingulado	Aprendizaje, emoción, memoria
Grupo medial				
Línea media*	Proyección difusa	Formación reticular, hipotálamo	Corteza cerebral incluyendo el giro cingulado, amígdala	Regulación de la excitabilidad precerebral
Dorsal medio*	Relevo	Ganglios basales, amígdala, hipotálamo, núcleo *accumbens*, sistema olfatorio	Corteza prefrontal, giro cingulado, núcleo basal	Emoción, cognición, aprendizaje, memoria
Grupo lateral				
Ventral anterior*	Relevo	Ganglios basales	Corteza motora suplementaria, giro cingulado	Planeación de los movimientos
Ventral lateral	Relevo	Cerebelo	Premotor y corteza motora primaria	Planeación y control de los movimientos
Ventral posterior	Relevo	Médula espinal, tallo cerebral, sistemas táctiles discriminativos ascendentes	Corteza parietal	Tacto, sentido de posición de los miembros
Dorsal lateral*	Relevo	Hipocampo	Giro cingulado, corteza parietal	¿ ?
Posterior lateral	Relevo	Colículo superior pretectorial, lóbulo occipital	Corteza parietal posterior	Integración sensorial
Pulvinar	Relevo	Colículo superior; lóbulos parietal, temporal, occipital	Corteza de asociación parietal, temporal, occipital; giro cingulado	Integración sensorial, percepción, control del movimiento ocular, lenguaje
Geniculado lateral	Relevo	Retina	Corteza visual primaria	Visión
Geniculado medial	Relevo	Colículo inferior	Corteza auditiva primaria	Audición
Reticular	Proyección difusa	Corteza, tálamo	Tálamo	Regulación de la actividad talámica
Intralaminar*	Proyección difusa	Tallo cerebral, médula espinal, ganglios basales	Corteza cerebral, ganglio basal	Regulación de la actividad cortical

*Núcleos que se consideran parte del tálamo límbico.

receptores de dopamina; a partir de estos dos criterios se les califica como parte del sistema dopaminérgico ascendente (capítulo 7). Las fibras de los núcleos de la línea media se proyectan de forma difusa y sus blancos incluyen la amígdala y el giro cingulado anterior, sus núcleos además proporcionan unión indirecta desde el tallo cerebral a estas estructuras límbicas.

Una lesión quirúrgica bilateral colocada en la porción anterior de la cápsula interna (capsulotomía anterior) desconecta la corteza frontal orbital del núcleo talámico de la línea media y podría disminuir los síntomas del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) (capítulo 12, Martuza *et al.*, 1990).

El grupo nuclear medial es dominado por el núcleo mediodorsal. Es muy grande, ocupa gran parte del espacio entre el núcleo de la línea media y la lámina medular interna, y puede dividirse hasta en siete subdivisiones. La división común describe una parte magnocelular localizada medialmente, donde los receptores de dopamina D_2 se hallan concentrados (Alelú Paz y Jiménez Amaya, 2008), y una parte parvocelular localizada lateralmente. La parte medial se

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

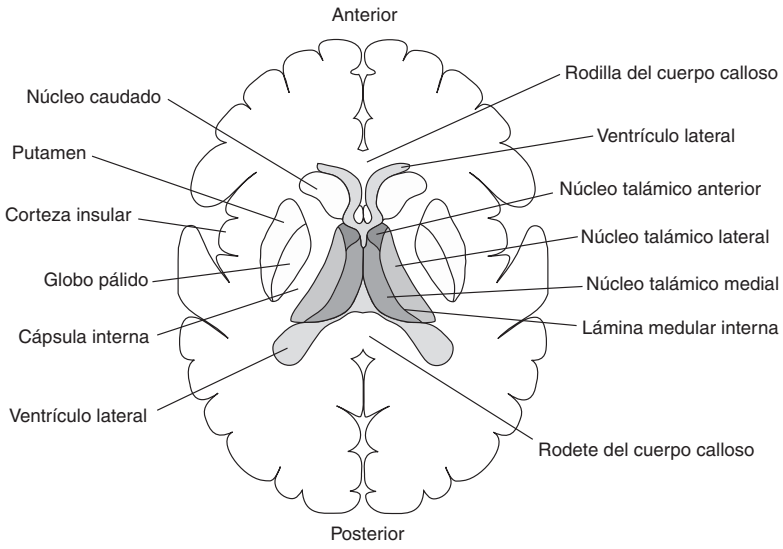


Figura 9-1. El corte del cerebro es perpendicular al eje largo del cuerpo y paralelo hacia el miembro horizontal del neuroeje (figura 1-1), como si se estuviera parado a los pies de la cama viendo al paciente. Este diagrama es idéntico al de lado izquierdo de la figura 9-2. Anterior refiere al frente de la cabeza y posterior, a la parte de atrás.

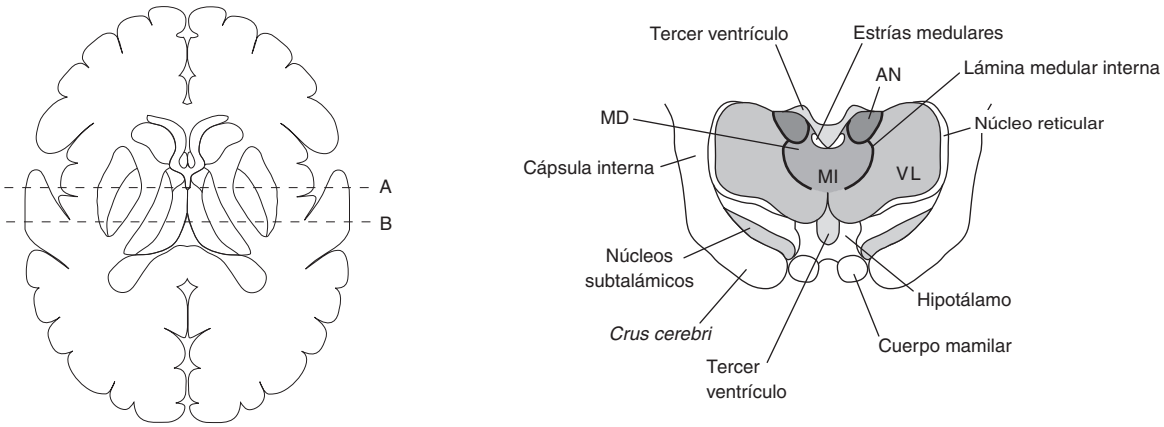


Figura 9-2. El nivel de este corte se indica en A en el inserto. La masa intermedia (MI) contiene los núcleos de la línea media. AN, grupo anterior del núcleo; MD, núcleo mediodorsal; VL, núcleo ventrolateral.

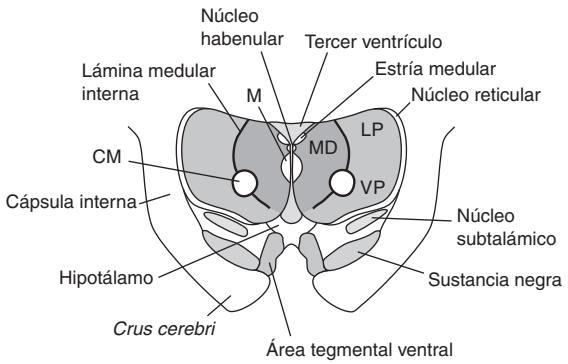


Figura 9-3. El nivel del corte se señala en B en la figura 9-2. El núcleo centromediano (CM) yace dentro de la lámina medular interna. LP, núcleo lateral posterior; M, núcleo de la línea media; MD, núcleo mediodorsal; VP, núcleo ventral posterior.

proyecta hacia la corteza prefrontal medial y la lateral hacia la corteza prefrontal lateral.

El núcleo mediodorsal se describe como el núcleo de relevo talámico para las áreas de asociación con el lóbulo frontal, recibe información de la amígdala, el núcleo *accumbens*, la región olfatoria, el hipotálamo y los ganglios basales; se proyecta al núcleo basal (de Meynert), los campos visuales frontales, la corteza prefrontal y el giro cingulado (Baleydier y Mauguiere, 1987), y revela información del sistema límbico a la corteza prefrontal y a la corteza cingulada. Se le ha dividido en dos regiones; la porción magnocelular, que yace medialmente, tiene conexiones estrechas con la corteza piriforme, la amígdala, la neocorteza del lóbulo temporal y la corteza cingulada; la porción parvice-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

En una mujer de 72 años de edad se presentó una lesión en el núcleo ventral lateral junto con el núcleo intralaminar y los núcleos dorsomediales del lado derecho, que podría causar desinhibición (Bogousslavsky *et al.*, 1988b). La paciente no tenía antecedentes psiquiátricos, pero desarrolló síndrome de aumento en el habla, bromas, risas, comentarios inadecuados y confabulaciones. Los autores sugirieron que este síndrome conductual fue producido al interrumpirse la unión entre los núcleos mediodorsales, el sistema límbico y el lóbulo prefrontal. La mania consecutiva a las lesiones talámicas se asocia con daño del lado derecho (Cummings y Mendez, 1984).

lular es más grande, yace lateralmente, y se proyecta a la corteza prefrontal.

La demencia talámica se presenta con amnesia, alteraciones del habla, confusión, apatía, aplanamiento afectivo y falta de espontaneidad de actos motores. A menudo es el resultado de infarto en el tálamo bilateral (Clarke *et al.*, 1994). La lesión aparentemente interrumpe las conexiones recíprocas entre el tálamo y las áreas de la corteza frontal. Algunos pacientes con infartos talámicos bilaterales muestran pseudodemencia talámica (síndrome robot), actúan de forma similar a los individuos con demencia talámica, pero pueden hacerlo de manera normal si son estimulados constantemente por otras personas que les indican lo que deben hacer. Se ha sugerido que ambos síndromes son resultado del daño a los núcleos mediodorsales; sin embargo, sólo las porciones no magnocelulares están involucradas en el síndrome robot; en cambio, la zona magnocelular del núcleo mediodorsal parece ser importante en la memoria (Graff-Radford *et al.*, 1990; Bogousslavsky, 1991; Bogousslavsky *et al.*, 1991).

Ocho pacientes con tumores talámicos bilaterales mostraron cambios de personalidad, pérdida de memoria, falta de atención, confusión y alucinaciones. En cada caso, el tumor involucró la cara interna del tálamo izquierdo y el derecho (Partlow *et al.*, 1992). Los cambios de personalidad a menudo son severos, por lo que se requiere cuidados institucionales. La mayor parte de los síntomas observados tras un infarto mejoran con el tiempo, con excepción de la amnesia.

Se ha especulado que la porción magnocelular de los núcleos mediodorsales puede liberarse (desinhibirse) en los trastornos obsesivo-compulsivos, esto es similar a lo observado en la actividad motora involuntaria consecutiva a las lesiones de otras partes de los ganglios basales responsables de la enfermedad de Parkinson y Huntington (Baxter, 1990).

Se ha implicado al núcleo mediodorsal en la esquizofrenia. Se ha dicho que reduce su tamaño en la esquizofrenia de inicio temprano (Pakkenberg, 1992). Sin embargo, un estudio de esquizofrenia de inicio tardío mostró que el tálamo presentaba aumento de tamaño (Corey-Bloom e*t al.*, 1995) esto condujo a la especulación que el tálamo podría compensar las anomalías y retrasar el inicio de los síntomas en algunos individuos (Jeste *et al.*, 1996).

Núcleo talámico ventral

El núcleo talámico ventral contiene tres núcleos mayores: el núcleo ventral anterior, el núcleo ventral lateral y el núcleo ventral posterior. Los límites entre el primero y el segundo son indistintos y hacen difícil separar con claridad la función de éstos, que revelan señales del cerebelo y ganglios basales a la corteza. Un pequeño número de células en el núcleo ventral anterior se proyecta a la corteza cingulada, células que se localizan en la región del núcleo que recibe información del globo pálido y de la sustancia negra.

El núcleo ventral anterior es el sitio de la lesión más común en el tálamo asociada con afasia (Nadeau e*t al.*, 1994); en tanto, la hemiparesia y la hemiataxia transitorias leves se pueden presentar después del daño al núcleo ventral lateral (Bogousslavsky e*t al.*, 1986; Melo y Bogousslavsky, 1992); mientras que la hemineglectomía se puede observar en lesiones del lado derecho (Graff -Radford e*t al.*, 1985).

Las señales táctiles (somestésicas) son liberadas de la cabeza y del cuerpo a la corteza somestésica (parietal) a través del núcleo ventral posterior, este núcleo con frecuencia se subdivide en núcleo posterolateral ventral (PLV), que media el tacto desde el cuerpo hasta la corteza parietal, y en núcleo posteromedial ventral (PMV), que media el tacto de la región de la cabeza hacia la corteza parietal (capítulo 4).

Una lesión del núcleo posterior ventral produce pérdida sensorial en el lado contralateral sin mayor déficit cognitivo. Las parestesias, incluyendo el dolor, pueden ser los primeros síntomas. El paciente podría mostrar incapacidad contralateral; en algunos casos incluso puede desarrollar dolor sólo después de varias semanas. El síndrome de dolor talámico en la actualidad se llama **síndrome de dolor postapoplejía central**. Se puede presentar después de lesiones talámicas y en la médula espinal, tallo cerebral o hemisferios cerebrales (Bovie *et al.*, 1989).

El dolor neuropático ha sido tratado con diferentes grados de éxito a través de la estimulación eléc-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

trica de PMV/PLV, pues se ha supuesto que el dolor es producido por la falta de estímulos propioceptivos que alcanzan el tálamo (Head y Holmes, 1911), así que la estimulación se correlaciona con aumento en el flujo sanguíneo de la región, incluyendo PMV/PLV contralateral al sitio doloroso del cuerpo. También se ha observado incremento en el flujo sanguíneo de la ínsula rostral ipsilateral a la estimulación talámica (Duncan *et al.*, 1998).

Las lesiones en el tálamo posterolateral pueden generar una astasia talámica, que es la incapacidad para pararse sin apoyo. Esta afección se distingue del síndrome del empujador, porque en éste los pacientes empujan activamente en dirección contraria al lado no parético (Karnath *et al.*, 2000; Karnath, 2007). Quienes padecen el síndrome del empujador tienen una percepción errónea de la orientación del cuerpo; este síndrome se percibe después de lesiones que afectan al tálamo posterior y, con menor frecuencia, a la ínsula. La lesión, que por lo común comprende a los núcleos talámicos posterior ventral y posterior lateral, puede alterar las proyecciones asociadas con la información somestésica (Pérennou *et al.*, 2002).

El núcleo ventral intermedio (ventrointermedio) forma las partes posterior y ventral del núcleo ventrolateral. La estimulación cerebral profunda de este núcleo es efectiva para el tratamiento del temblor esencial; con ayuda de electrodos colocados para registrar los temblores, Münte y Kutas (2008) y Wahl *et al.* (2008) descubrieron que el tálamo es sensible a los errores semánticos y sintácticos del habla y señalaron que el núcleo centromediano cercano es la fuente de las señales que representan la detección de dichos errores.

Viñeta clínica

Un vendedor de alfombras, diestro, de 61 años de edad llegó a ser incapaz de realizar los cálculos para determinar la cantidad de alfombra de un piso. Se sometió a pruebas para medir su habilidad y en 16 problemas cometió los siguientes errores: 5 + 6 = 36, 26 + 17 = 53, 621 - 72 = 54, 5 x 13 = 75, 78 / 13 = 5.5. En un problema verbal: "18 libros en dos estantes, ponga el doble en la repisa superior", él dijo: "18 arriba y ninguno abajo". Pruebas posteriores revelaron dificultades relacionadas con el procesamiento de la memoria, una función ejecutiva frontal. Este paciente tenía dificultades cognitivas a partir de una apoplejía talámica (figura 9-4). En las imágenes de resonancia magnética se apreció infarto lacunar en el tálamo izquierdo. El infarto en la arteria tuberotalámica izquierda, con la lesión al grupo medial del núcleo talámico y de sus conexiones prefrontales, pueden producir dificultades en el procesamiento de la memoria necesario para ejecutar cálculos.



Figura 9-4. Una imagen de resonancia magnética (T1) demuestra apoplejía estratégica en el tálamo izquierdo de un paciente con déficit cognitivo, particularmente en la memoria de trabajo y de cálculo. (Reproducido con autorización de Mendez *et al.*, 2003).

Núcleo talámico lateral

El grupo nuclear talámico lateral constituye el más grande de los grupos talámicos nucleares. Consta de tres núcleos; el dorsal lateral, el más rostral del grupo, que se relaciona con el grupo nuclear talámico anterior, se localiza inmediatamente por detrás del núcleo anterior y, en su mayoría, tiene conexiones con las cortezas cingulada y parietal. El más grande y posterior lateral núcleo posterior se proyecta al lóbulo parietal inferior.

El núcleo pulvinar forma la porción caudal del tálamo y se extiende a la superficie dorsal del mesencéfalo, en su parte medial tiene proyecciones similares a las del núcleo mediodorsal hacia el lóbulo frontal. Los objetivos de las fibras del núcleo pulvinar medial son la corteza prefrontal dorsolateral y orbital, lo mismo que la ínsula y el giro cingulado posterior (Romanski *et al.*, 1997). El núcleo mediodorsal y el medio pulvinar podrían ser parte de un solo núcleo continuo (Romanski *et al.*, 1997; Byne *et al.*, 2009). En contraste, el pulvinar lateral tiene conexiones con la corteza visual y se cree que interviene en el control de los movimientos oculares. La subdivisión medial pulvinar incluye células que se proyectan hacia la corteza cingulada posterior (capítulo 12). El núcleo pulvinar contiene varios núcleos organizados retinotópicamente y está implicado en el proceso conductual de los blancos visuales; posee proyecciones directas a la amígdala lateral y ha formado parte de un sistema visual extrageniculostriado secundario (Morris *et al.*, 2001; Vuilleumier *et al.*, 2003).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

En material de autopsia de pacientes con esquizofrenia, se han informado reducciones significativas en el volumen del núcleo pulvinar bilateralmente (Danos *et al.*, 2003) y del lado derecho (Highley *et al.*, 2003), también sobre una reducción de éste, pero no del núcleo mediodorsal, en un caso de trastorno esquizotípico de la personalidad (Byne *et al.*, 2001), además de implicarlo en la "visión ciega" (capítulo 4).

Se ha reportado incremento en el flujo sanguíneo cerebral (rCBF) hasta el alivio del dolor crónico por bloqueo anestésico y estimulación talámica directa (Kupers *et al.*, 2000); asimismo, se registra un aumento en el rCBF de la pulvinar izquierda en respuesta a la estimulación suboccipital para el alivio del dolor en la migraña (Matharu *et al.*, 2003). Se utilizó exitosamente la pulvinotomía y la estimulación eléctrica pulvinar para el control del dolor crónico (Yoshii *et al.*, 1980). El pulvinar recibe estímulos nociceptivos y proyecta al lóbulo parietal superior, pero no se conoce si media el dolor o sólo se asocia a él (Matharu *et al.*, 2003).

Cuerpos geniculados medial y lateral

El cuerpo geniculado medial transmite señales auditivas desde el colículo inferior hasta la corteza temporal. El cuerpo geniculado lateral transfiere señales visuales desde la retina a la corteza occipital, y un daño sobre éste puede producir alteraciones en los campos visuales (Bogousslavsky *et al.*, 1988a).

Núcleos reticulares

Una vaina de fibras mielínicas llamada **lámina medular externa** cubre las superficies lateral, anterolateral y ventrolateral del tálamo, y se localiza entre éste y la cápsula interna. Dentro de la lámina se encuentra un grupo de pequeños núcleos denominados reticulares, que aceptan estímulos colaterales de las fibras talamocorticales, corticotalámicas, talamoestriadas y palidotalámicas. Las neuronas de los núcleos reticulares son GABAérgicas y hacen conexiones recíprocas con el tálamo dorsal, éstas reciben fibras, pero no las proyectan a la corteza cerebral. Se cree que los núcleos reticulares sirven como válvula o puerta para la transmisión tálamo cortical y que dentro de ellos hay tantas puertas como modalidades sensoriales con grupos de células individuales, que son sensibles a estímulos o porciones sensoriales.

Se estima que los núcleos reticulares median las influencias inhibitorias desde los lóbulos frontales, así como el impacto excitatorio de la formación reticular del tallo cerebral, que provee un posible mecanismo para la autohipnosis y el control del dolor voluntario (Mesulam, 1985; Scheibel, 1997).

Núcleo intralaminar

El núcleo intralaminar representa la continuación rostral de la formación reticular del tallo cerebral (capítulo 10). Además de las aferentes reticulares, las proyecciones de los sistemas de dolor de la médula y el tallo cerebral son importantes vías de entrada para el núcleo. El patrón de proyección desde el núcleo es difuso y disperso, y alcanza todas las áreas de la corteza cerebral. El núcleo intralaminar aporta entradas significativas en los ganglios basales y en células localizadas en el tálamo.

El centromediano es el más grande de los núcleos intralaminares, recibe fibras de los ganglios basales, la formación reticular del tallo cerebral, los núcleos vestibulares y el colículo superior. Tiene proyecciones excitatorias difusas hacia áreas corticales amplias y conexiones con los ganglios basales, principalmente el putamen. Forma parte de los circuitos sensoriomotor y límbico. Los núcleos centromediano y parafascicular conforman el grupo caudal de los núcleos intralaminares y, en ocasiones, a ambos se les agrupa juntos como el complejo centromediano-parafascicular.

Los núcleos intralaminares de proyección difusa son parte del sistema que gobierna el nivel de alcance en el cerebro. Se considera que el sistema desempeña una función importante en la atención selectiva y que se activa cuando se pasa de un estado relajado a uno que exige atención (Kinomura *et al.*, 1996).

Las lesiones localizadas en la porción medial del núcleo centromediano reducen la agresividad, pero las halladas lateralmente son menos eficientes para este fin (Andy *et al.*, 1975). La pérdida transitoria de la consciencia suele manifestarse tras un infarto paramediano, debido al compromiso del núcleo intralaminar (Karabelas *et al.*, 1985).

Se ha informado sobre una reducción significativa en el volumen centromediano en autopsias realizadas a pacientes con esquizofrenia. En un estudio, se informó sobre una reducción no significativa de 13.5%, y en otro se descubrió una reducción significativa cuando se corrigió el peso cerebral (Byne *et al.*, 2002). Los hallazgos señalaron que el volumen aumenta por la exposición a fármacos neurolépticos (Kemether *et al.*, 2003). Se especuló que esto se debía a una elevada densidad de receptores tipo D_2 en el núcleo centromediano (Rieck *et al.*, 2004; Lieberman *et al.*, 2005; Byne *et al.*, 2009).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El complejo centromediano-parafascicular muestra una disminución acentuada en la cantidad de células en la enfermedad de Huntington. En razón de la supuesta función que desempeña el núcleo centromediano en el control oculomotor, se especula que la pérdida de células es la base del movimiento anormal de las sacadas oculares que se aprecia en dicha enfermedad (Heinsen *et al.*, 1999).

Tálamo límbico

El tálamo límbico se define como la porción del tálamo que sirve a la corteza límbica (Bentivoglio *et al.*, 1993), luego entonces se forma sólo con el grupo nuclear talámico anterior. Los resultados de los estudios recientes han difundido el contenido del tálamo límbico para incluir un número de núcleos talámicos (cuadro 9-1). El núcleo dorsal lateral se conecta hacia la corteza cingulada; además, el grupo difuso de núcleos que proyectan la mayor parte de las áreas de la corteza incluye grupos de células que se transmiten a la corteza cingulada. La línea media y, en particular, el núcleo intralaminar tienen células que se difunden a la corteza cingulada. El núcleo ventral anterior generalmente es considerado uno de los núcleos motores y se asocia con los ganglios basales y el cerebelo. También se proyecta hacia la corteza cingulada estableciendo un nexo entre los sistemas motores y la corteza límbica (Vogt *et al.*, 1987). El núcleo mediodorsal se proyecta fuertemente a la corteza prefrontal, envía fibras a la corteza cingulada y ha sido incluido por algunos como parte del tálamo límbico (Bentivoglio *et al.*, 1993); dicha corteza se proyecta de manera posterior hacia todos los componentes del tálamo límbico. Por su parte, los núcleos anterior, medio dorsal y de la línea media lo hacen a la porción anteroventral de la corteza cingulada. Estos núcleos talámicos reciben gran parte de su información desde el tallo cerebral y núcleos hipotalámicos, que son reconocidos como centros autónomos. La regulación de las funciones visceral y autónoma es una de las actividades prominentes de la corteza cingulada anterior ventral (capítulo 12).

Otras consideraciones conductuales

En muchos estudios se ha demostrado que hay una reducción en el volumen del tálamo en la esquizofrenia, éste se ha comparado con el volumen total del cerebro, el cual se sabe que disminuye en dicho padecimiento, y se descubrió que la disminución del tálamo es significativa (Konick y Friedman, 2001; Kemether *et al.*, 2003). Es posible que el volumen del tálamo sea sensible a los neurolépticos, pues en diversos estudios se ha informado que se correlaciona en forma positiva con la dosis de los fármacos neurolépticos (Gur *et al.*, 1998; Khorram *et al.*, 2006); por lo que se ha propuesto que existe un vínculo entre éste y la respuesta clínica a dichos medicamentos (Strungas *et al.*, 2003).

Una de las funciones primordiales del tálamo es filtrar o permitir el acceso de las vías sensoriales, por lo que un defecto en esta función podría explicar las dificultades de la entrada sensorial, la cual puede incluir algunos síntomas de esquizofrenia.

Las distracciones, pérdidas de asociación y cambios del foco de atención, observadas comúnmente en pacientes esquizofrénicos, pueden ser el resultado de sobrecargas sensoriales. De igual forma, la inhabilidad de discriminar estímulos irrelevantes puede ser un fallo en la función del tálamo (Braff, 1993). Es importante mencionar que el flujo sanguíneo aumenta bilateralmente al tálamo durante las alucinaciones auditivas (pero no durante las alucinaciones visuales) experimentadas por los esquizofrénicos (Silversweig *et al.*, 1995).

Una hipótesis para explicar la variedad de síntomas de la esquizofrenia indica que los circuitos neurales de la línea media, que intervienen en los procesos de atención e información, son disfuncionales. Cuando las imágenes de resonancia magnética (IRM) de los individuos normales se promediaron y compararon con las de los pacientes esquizofrénicos, se observaron anomalías específicas en el tálamo y la materia blanca adyacente. Asimismo, las áreas lateral y ventrolateral del tálamo, que se proyectan hacia la cincunvolución cingulada, corteza parietal y corteza temporal, fueron las más afectadas (Andreasen *et al.*, 1994). La reducción en tamaño del tálamo puede producir anormalidad en la marcha y en la función de filtrado del tálamo, y permitir un bombeo a la corteza de estímulos sensoriales, produciendo dificultad entre el "ser" y el "no ser". La figura 9-5 ilustra una disminución en el flujo sanguíneo del tálamo en los pacientes con esquizofrenia (Andreasen, 1997).

El tálamo está involucrado en la mayoría de las funciones, incluyendo el almacenamiento y extracción de memoria. Como lo mencionan Silversweig *et al.* (1995): "Se cree que el tálamo genera una representación interna de la realidad, en presencia o ausencia de entradas sensoriales". En particular, el núcleo anterior y los dorsolaterales están involucrados en la memoria, las alteraciones de ésta en la enfermedad de Korsakoff corresponden a la pérdida de células en la porción medial del núcleo dorsal y en las cercanías de los núcleos de la línea media.

Se ha postulado que existen sistemas de dolor medial y lateral (Albe-Fessard *et al.*, 1985). El sistema de dolor medial incluye al gris periacueductal del mesencéfalo, a los núcleos talámicos intralaminar y de la línea media; se proyecta a la corteza cingulada y a

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

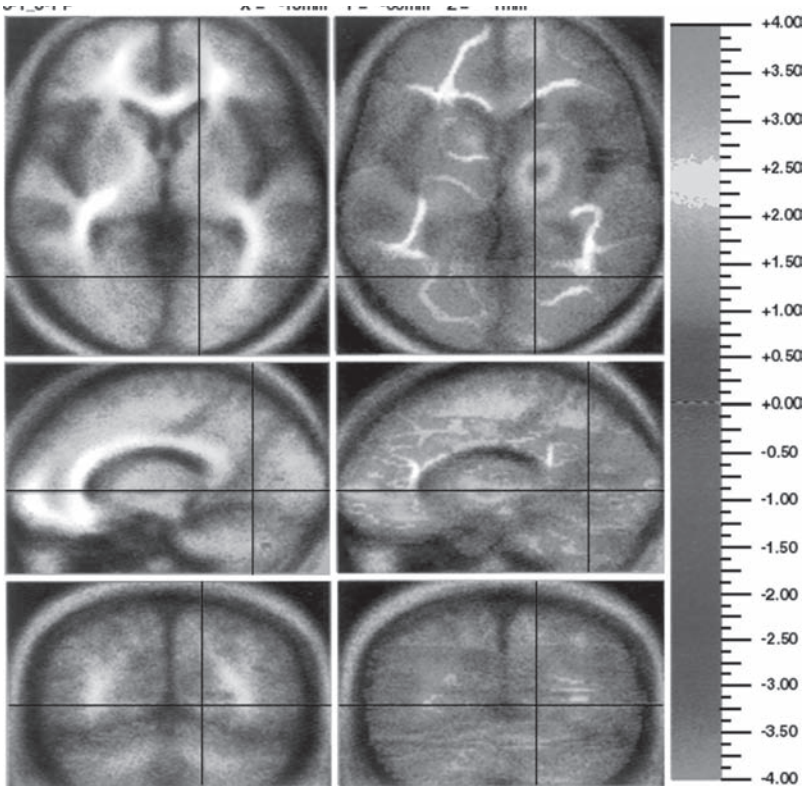


Figura 9-5. Diferencia en el flujo sanguíneo cerebral entre pacientes esquizofrénicos y sujetos control, utilizando tomografía por emisión de positrones (TEP) mientras se les evaluaba la historia A de la Escala de Memoria de Weschler. Se muestran tres vistas ortogonales. En la parte superior, la transaxial; la sagital, en medio; y la coronal, en la parte inferior. El cruce de las coordenadas muestra la localización del corte. Las estructuras se encuentran en una visión transaxial, como mirando desde el pie de la cama o frente al paciente (vista coronal). La columna de la izquierda muestra las diferencias usando el "mapa máximo". La columna derecha muestra diferencias utilizando el "mapa t". El flujo sanguíneo significativamente mayor corresponde a áreas más ligeras y se observa en el polo frontal anterior, tálamo y cerebelo de los sujetos control. (Reproducida con autorización de Andreasen, N. C. 1997. The role of the thalamus in schizophrenia. *Can J. Psychiatry* 42:27-33.)

la corteza prefrontal. Este sistema es responsable del componente afectivo del dolor, así que la ablación de los núcleos de la línea media e intralaminar se ha utilizado para aliviar el dolor crónico. El sistema de dolor lateral involucra a los núcleos ventral posteromedial y ventral posterolateral, que se proyectan en la corteza parietal, y es responsable de la localización del dolor.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Iones, E.G. (2007). *The Thalamus.* New York: Cambridge University Press.

Kultas-Ilinsky, K., y Ilinsky, I.A. (2000). *Basal Ganglia and Thalamus in Health and Movement Disorders.* New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers.

Sherman, S.M., y Guillery, R.W. (2001). *Exploring the Thalamus.* San Diego: Academic Press.

REFERENCIAS

Albe-Fessard, D., Berkeley, K.J., Kruger, L., Ralston, H.J. III, y Willis, W.D., Jr. (1985). Diencephalic mechanisms of pain sensation. *Brain Res. 356*:217-296.

Alelú-Paz, R., y Giménez-Amaya, J.M. (2008). The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci. 33*:489-498.

Andreasen, N.C. (1997). The role of the thalamus in schizophrenia. *Can. J. Psychiatry. 42*:27-33.

Andreasen, N.C., Arndt, S., Swayze, V., Cizadlo, T., Flaum, M., O' Leary, D., Ehrhardt, J.C., *et al.* (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science. 266*:294-297.

Andy O.J., Jurko, M.R., y Giurintano, L.P. (1975). Behavioral changes correlated with thalamotomy site. *Confín. Neurol. 36*:106-112.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Baleydier, C., y Mauguiere, F. (1987). Network organization of the connectivity between parietal area 7, posterior cingulate cortex and medial pulvinar nucleus: A double fluorescent tracer study in monkey. *Exp. Brain Res. 66*:385-393.

Baxter, L.R. (1990). Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry. 51*(Suppl.):22-26.

Bentivoglio, M., Kultas-Llinsky, D., y Llinsky, I. (1993). Limbic thalamus: Structure, intrinsic organization, and connections. In: B.A. Vogt and M. Gabriel (eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston: Birkhauser.

Bogoussiavsky, J. (1991). Thalamic dementia and pseudo-dementia. In: A. Hartmann, W. Kuschinsky, and S. Hoyer (eds.). *Cerebral Ischemia and Dementia*. Berlin: Springer. Bogousslavsky, J., Regli, E, y Assal, G. (1986). The syndrome of unilateral tuberothalamic artery territory infarction. *Stroke. 17*:434-441.

Bogoussiavsky, J., Regli, R, y Uske, A. (1988a). Thalamic infarcts: Clinical syndromes, etiology, and prognosis. *Neurology. 38*:837-848.

Bogoussiavsky, J., Ferrazzini, M., Regli, F., Assal, G., Tanabe, H., y Delaloye-Bischof, A. (1988b). Manic delirium and frontal-like syndrome with paramedian infarction of the right thalamus. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 51*:116-119.

Bogousslavsky, J., Regli, F., Delaloye, B., Delaloye-Bischof, A., Assal, G., y Uske, A. (1991). Loss of psychic selfactivation with bithalamic infarction: Neurobehavioural, CT, MRI and SPECT correlates. *Acta Neurol. Scand. 83*:309-316.

Bovie, J., Leijon, G., y Johansson, I. (1989). Central post-stroke pain -a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain. 37*:173-185.

Braff, D.L. (1993). Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia. *Schizophr. Bull. 19*:233-259.

Byne, W., Buchsbaum, M.S., Kemether, E., Hazlett, E.A., Shinwari, A., Mitropoulou, V., y Siever, L.J. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamic mediodorsal nucleus and pulvinar in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 58*:133-140.

Byne, W., Buchsbaum, M.S., Mattiace, L.A., Hazlett, E.A., Kemether, E., Elhakem, S.L, Purohit, D.P., *et al.* (2002). Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 159*:59-65.

Byne, W., Kidkardnee, S., Tatusov, A., Yiannoulos, G., Buschbaum, M.S., y Haroutunian, V. (2006). Schizophrenia-associated reduction of neuronal and oligodendrocyte numbers in the anterior principal thalamic nucleus. *Schizophr. Res. 85*:245-253.

Byne, W., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., y Kemether, E. (2009). The thalamus and schizophrenia: Current status of research. *Acta Neurpathol. 117*:347-368.

Clarke, W., Assal, G., Bogousslavsky, J., Regli, F., Townsend., D.W., Leenders, K.L., y Blecic, S. (1994). Pure amnesia after unilateral left polar thalamic infarct: topographic and sequential neuropsychological and metabolic (PET) correlations. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 57*:27-34.

Corey-Bloom, J., Jernigan, T., Archibald, S., Harris, M.J., y Jeste, D.V. (1995). Quantitative magnetic resonance imaging in late-life schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 152*:447-449.

Cummings, J.L., y Mendez, M.F. (1984). Secondary mania with focal cerebrovascular lesions. *Am. J. Psychiatry. 141*:1084-1087.

Danos, P., Baumann, B., Bernstein, H.G., Franz, M., Stauch, R., Northoff, G., Krell, D., *et al.* (1998). Schizophrenia and anteroventral thalamic nucleus: Selective decrease of parvalbumin-immunoreactive thalamocortical projection neurons. *Psychiatry Res. 82*:1-10.

Danos, P., Baumann, B., Krarner, A., Bernstein, H.G., Stauch, R., Krell, D., Falkai, P., *et al.* (2003). Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: A postmortem study. *Schizophr. Res. 60*:141-155.

Duncan, G.H., Kupers, R.C., Marhand, S., Villemure, J-G., Gybels, J.M., y Bushnell, M.C. (1998). Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J. Neurophysiol. 80*:3326-3330.

Graff-Radford, N.R., Eslinger, P.J., Damasio, A.R., y Yamada, T. (1984). Nonhemorrhagic infarction of the thalamus: Behavioral, anatomic, and physiologic correlates. *Neurology. 34*:14-23.

Graff-Radford, N.R., Damasio, H., Yamada, T., Eslinger, P.J., y Damasio, A.R. (1985). Nonhaemorrhagic thalamic infarction: Clinical, neuropsychological and electrophysiological findings in four anatomical groups defined by computerized tomography. *Brain. 108*:485-516.

Graff-Radford, N.R., Tranel, D., Van Hoesen, G., y Brandt, J.P. (1990). Diencephalic amnesia. *Brain. 113*:1-25.

Gur, R.E., Maany, V., Mozley, P.D., Swanson, C., Bilker, W., y Gur, R.C. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naïve and treated patients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry 155*:1711-1717.

Head, H., y Holmes, G. (1911). Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain. 34*:102-254.

Heinsen, H., Rub, W., Bauer, M., Ulmar, G., Bethke, B., Schuler, M., Bocker, F. (1999). Nerve cell loss in the

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

thalamic mediodorsal nucleus in Huntington's disease. *Acta Neuropathol. 97*:613-622.

Highley, J.R., Walker, M.A., Crow, T.J., Esiri, M.M., y Harrison, P.J. (2003). Low medial and lateral right pulvinar volumes in schizophrenia: A postmortem study. *Am. J. Psychiatry. 162*:2233-2245.

Jakary, A., Vinogradov, S., Feiwell, R., y Deicken, R.F. (2005). N-acetylaspartate reductions in the mediodorsal and anterior thalamus in men with schizophrenia verified by tissue volume corrected proton MRSI. *Schizophr. Res. 76*:173-185.

Jeste, D.V., Galasko, D., Corey-Bloom, J., Walens, S., y Granholm, E. (1996). Neuropsychiatric aspects of the schizophrenias. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins.

Karabelas, T., Kalfakis, N., Kasvikis, I., y Vassilopoulos, D. (1985). Unusual features in a case of bilateral paramedian thalamic infarction. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 48*:186.

Karnath, H.O. (2007). Pusher syndrome -A frequent but littie-known disturbance of body orientation perception. *J. Neurol. 254*:415-424.

Karnath, H.O., Ferber, S., y Dichgans, J. (2000). The neural representation of postural control in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97*:13931-13936.

Kemether, E.M., Buchsbaum, M.S., Byne, W., Hazlett, E.A., Haznedar, M. Brickman, A.M., Platholi, J., *et al.* (2003). Magnetic resonance imaging of mediodorsal, pulvinar, and centromedian nuclei of the thalamus in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 60*:983-991.

Khorram, B., Lang, D.J., Kopala, L.C., Vandorpe, R.A., Rui, Q., Goghari, V.M., Smith, G.N., *et al.* (2006). Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzaprine. *Am. J. Psychiatry. 163*:2005-2007.

Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., y Roland, P.E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science. 271*:512-515.

Konick, L.C., y Friedman, L. (2001). Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol. Psychiatry. 49*:28-38.

Kupers, R.C., Gybels, J.M., y Gjedde, A. (2000). Positron emission tomography study of a chronic pain patient successfully treated with somatosensory thalamic stimulation. *Pain. 87*:295-302.

Lieberman, J.A., Tollefson, G.D., Charles, C., Zipursky, R., Sharma, T., Kahn, R.S., Keefe, R.S., *et al.* (2005). Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry. 62*:361-370.

Martuza, R.L., Chiocca, E.A., y Jenike, M.A. (1990). Stereotactic radiofrequency thermal cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2*:331-336.

Matharu, M.S., Bartsch, T, Ward, N., Frackowiak, R.S.J., Weiner, R., y Goadsby, P.J. (2003). Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain. 127*:220-230.

Melo, T.P., y Bogousslavsky, J. (1992). Hemiataxia-hypesthesia: A thalamic stroke syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 55*:581-584.

Mendez, M.F., Papasian, N.C., Lim, G.T., y Swanberg, M. (2003). Thalamic acalculia. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 15*:115-116.

Mesulam, M.M. (1985). Attention, confusional states and neglect. In: M.M. Mesulem (ed.). *Principies of Behavioral Neurology.* Philadelphia: Davis, pp.125-168.

Morris, J.S., DeGelder, B., Weiskrantz, L, y Dolan, R.J. (2001). Differential extrageniculostriate and amygdala response to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain. 124*:1241-1252.

Münte, T.F., y Kutas, M. (2008). Capitalizing on deep brain stimulation: Thalamus as a language monitor. *Neuron. 59*:667-679.

Nadeau, S.E., Roeltgen, D.P., Sevush, S., Ballinger, W.E., y Watson, R.T. (1994). Apraxia due to a pathologically documented thalamic infraction. *Neurology. 44*:2133-2137.

Pakkenberg, B. (1992). The volume of the mediodorsal thalamic nucleus in treated and untreated schizophrenics. *Schizophr. Res. 7*:95-100.

Partlow, G.D., Carpio-O' Donovan, R., Melanson, D., y Peters, T.M. (1992). Bilateral thalamic glioma: Review of eight cases with personality change and mental deterioration. *A.J.N.R. Am. J. Neuroradiol. 13*:1225-1230.

Pérennou, D.A., Amblard, B., Laassel, E.M., Benaim, C., Herisson, C., y Pélissier, J. (2002). Understanding the pusher behavior of some stroke patients with spatial deficits: A pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil. 83*:570-575.

Rieck, R.W., Ansari, M.S., Whetsell, W.O. Jr., Deutch, A.Y., y Kessler, R.M. (2004). Distribution of dopamine D2-like receptors in the human thalamus: Autoradiographic and PET studies. *Neuropsychopharmacology. 29*:362-372.

Romanski, L.M., Giguere, M., Bates, J.F., y Goldman-Rakic, P.S. (1997). Topograpic organization of medial pulvinar connections with the prefrontal cortex in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol. 379*:313-332.

Scheibel, A.B. (1997). The thalamus and neuropsychiatric illness. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:342-353.

Silversweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Groutoonik, S., Seaward, J., *et al.* (1995).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature. 378*:176-179.

Strungas, S., Christensen, J.D., Holcomb, J.M., y Garver, D.L. (2003). State-related thalamic changes during antipsychotic treatment in schizophrenia: Preliminary observations. *Psychiatry Res. 124*:121-124.

Vogt, B.A., Pandya, D.N., y Rosene, D.L. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J. Comp. Neurol. 262*:256-270.

Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., y Dolan, R.J. (2003). Distinct spatial frequency sensitivities for processing faces and emotional expressions. *Nat. Neurosci*. 6:624-631.

Wahl, M., Marzinzik, R, Friederici, A.D., Hahne, A., Kupsch, A., Schneider, G-H., Saddy, D., *et al.* (2008). The human thalamus processes syntactic and semantic language violations. *Neuron*. 59:695-707.

Yoshii, N., Mizokami, T., Ushikubo, T., Kuramitsu, T., y Fukuda, S. (1980). Long-term follow-up study after pulvinotomy for intractable pain. *Appl. Neurophysiol. 43*:128-132.

Young, K.A., Manaye, K.F., Liang, C.L., Hicks, P.B., y German, D.C. (2000). Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol. Psychiatry. 47*:944-953.

Zubieta, J-K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y., Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., *et al.* (2002). -Opioid receptor-mediated antinociceptive responsos differ in men and women. *J. Neurosci*. *22*:5100-5107.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

10 Tallo cerebral

Introducción

El tallo cerebral es la conexión entre la médula espinal, el cerebelo y el cerebro, y sólo recientemente se le ha implicado con el comportamiento. Comprende anatómicamente tres áreas: la médula, el puente y el mesencéfalo (figura 2-1). La médula, el segmento inferior del tallo cerebral, representa una continuación cónica, extendida desde la médula espinal cervical superior; por su parte, el puente se encuentra entre la médula y el mesencéfalo, y este último es la división más pequeña y menos diferenciada del tallo cerebral. Los núcleos de los nervios craneales III al XII se localizan en el tallo cerebral junto con largos sensores y breves motores que pasan entre el cerebro y la médula espinal; no obstante, varias regiones activas del tallo cerebral parecen estar involucradas con el comportamiento: la formación reticular, el núcleo parabraquial, los núcleos rafe, el gris periacueductal, el núcleo *locus ceruleus*, el núcleo tegmental lateral y el área tegmental ventral (ATV), considerada uno de los ganglios ventrales (capítulo 7).

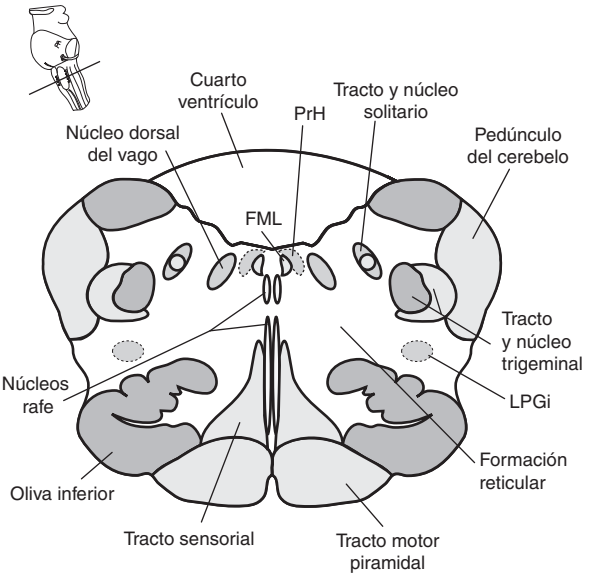


Figura 10-1. Corte transversal común de la médula. El dibujo del tallo cerebral que aparece en la parte superior izquierda indica el nivel del corte transversal. PrH, núcleo hipogloso prepósito; LPGi, extensión caudal del núcleo paragigantocelular (posiciones aproximadas); FML, fascículo longitudinal medial.

Anatomía y consideraciones conductuales

Formación reticular

La formación reticular es una de las porciones más antiguas del cerebro y representa el centro del tallo cerebral. Se compone de colecciones complejas de células que forman tanto agregados celulares difusos como núcleos más definidos.

El sistema ascendente de activación reticular (SAAR) es un concepto fisiológico representado por la región central del tallo cerebral (figura 10-1), que consta de varios núcleos, y los núcleos rafe (figura 10-2). El SAAR recibe fibras colaterales de los sistemas sensoriales específicos circundantes. La vía principal ascendente de la formación reticular del tallo cerebral es el tracto tegmental central (figura 10-3); el cual se proyecta a los núcleos intralaminares del tálamo (cuadro 9-1 y capítulo 9). La formación reticular se extiende rostralmente del tallo cerebral hasta el hipotálamo. Las fibras reticulares ascendentes al hipotálamo son distintas de aquéllas que van al tálamo.

La continua estimulación sensorial del SAAR juega un papel importante en el estado de vigilia, alerta y vivacidad. Las lesiones en el tegmento rostromedial del mesencéfalo anulan la reacción de vivacidad electroencefalográfica (EEG) provocada por estimulación sensorial, aunque las vías sensoriales largas ascendentes permanezcan intactas. La corteza cerebral juega también un papel en la alteración del estado de consciencia influenciando las neuronas reticulares, dicha función es sugerida por el efecto de vigilia de estímulos psíquicos. Las áreas de la corteza cerebral desde las cuales se puede obtener el efecto de vigilia mediante estimulación eléctrica incluyen la corteza orbital prefrontal, la superficie lateral del lóbulo

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

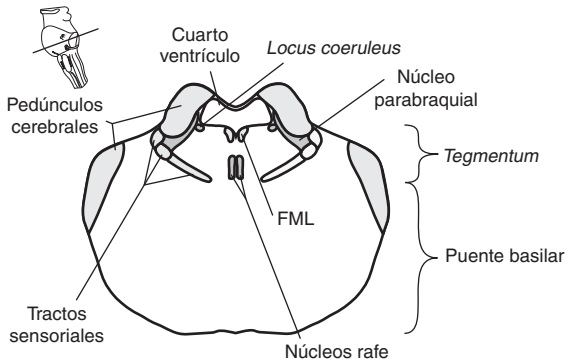


Figura 10-2. Corte transversal del puente. Los núcleos importantes para el comportamiento están resaltados. Los tractos sensoriales de medial a lateral son el lemnisco medio, el lemnisco espinal y el lemnisco lateral. FML, fascículo medial longitudinal.

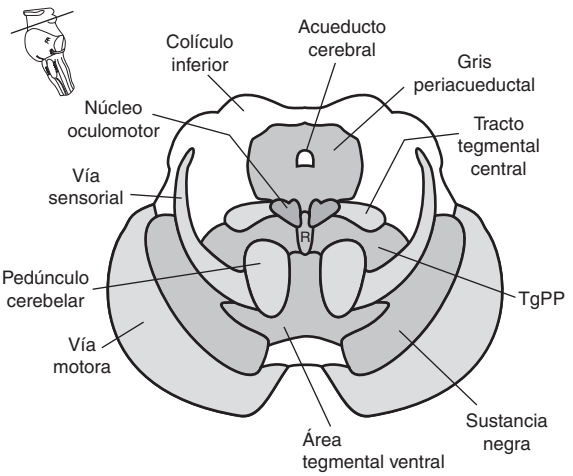


Figura 10-3. Corte transversal típico del mesencéfalo caudal al nivel del colículo inferior. Los núcleos significativos para el comportamiento están resaltados. TgPP, núcleo tegmental pedunculopontino; R, núcleos rafe.

frontal, la corteza motora sensorial, la circunvolución temporal superior y la circunvolución cingulada. La formación reticular tiene tres funciones importantes: regulación de los reflejos musculares, coordinación de funciones de autonomía y modulación de sensación del dolor. Es interesante observar que las neuronas de formación reticular involucradas en el control de la función respiratoria y cardiaca son influenciadas por centros más elevados, es decir, las áreas de asociación del hipotálamo y prefrontal.

El núcleo tegmental pedunculopontino (TgPP) es un núcleo colinérgico del SAAR que está relacionado con mecanismos del sueño (figura 10-3), es importante en la inducción y mantenimiento del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) (Semba, 1993); está considerado una estación de salida estriatal, y es un componente de la "región locomotora mesencefálica" (Mogenson *et al.*, 1989; Winn *et al.*, 1997). Se ha reportado disminución de colina acetiltransferasa en este núcleo en pacientes con esquizofrenia, lo que sugiere reducción de acetilcolina en el tallo cerebral en este desorden (Karson *et al.*, 1993). Capítulo 7 para un estudio más completo de la importancia del núcleo tegmental pedunculopontino en la regulación del comportamiento.

Núcleo parabraquial

El núcleo parabraquial se encuentra medial al pedúnculo cerebelar superior y a los tractos sensoriales (lemniscos) en el puente y el mesencéfalo (figura 10-3). Recibe información sensorial instintiva de la médula espinal y del tallo cerebral y da origen a fibras ascendentes que se proyectan al hipotálamo (capítulo 8), a la amígdala (capítulo 11) y a los núcleos rafe (Holstege, 1988).

El núcleo parabraquial es un sitio integrador general para información instintiva, incluyendo gusto, señales cardiorrespiratorias y dolor (Craig, 1996; Chamberlin, 2004). Vincula estas sensaciones con el núcleo central de la amígdala y el hipotálamo (núcleos sensoriales autónomos en la figura 11–5 y 11-6). Se estima que el núcleo parabraquial es importante en

Viñeta clínica

Un joven de 15 años fue sometido a resección de un astrocitoma cerebelar con origen en el cuarto ventrículo y adherente al tallo cerebral. Tras la operación desarrolló desorden del sueño donde repentinamente se sentaba en la cama, gritaba y parecía mirar fijamente atemorizado. Durante estos episodios estaba agitado y trataba de controlarse o pataleaba en la cama gritando. Después de 1 o 2 minutos, volvía a dormirse rápidamente. El paciente tenía recolecciones incompletas de estos sucesos. A veces la única evidencia de un episodio eran las lesiones o la sangre en el piso; en otras ocasiones, recordaba ser atemorizado por imágenes de personas saliendo de las paredes o que los postes de la cama eran sus compañeros de cuarto sujetándolo. La evaluación del paciente fue consistente con terrores nocturnos o pavor nocturno, asociado con su lesión del tallo cerebral. La polisomnografía documentó sus terrores nocturnos con despertares espontáneos interrumpiendo todas las etapas del sueño, especialmente las fases 3 y 4. Sus episodios de terrores nocturnos disminuyeron después de empezar a tomar clonazepam a la hora de dormir (Mendez, 1992).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

las respuestas emocionales y autónomas para señales instintivas que reciben especialmente dolor (Bernard *et al.*, 1996; Norgren *et al.*, 2006).

Núcleos rafe

Varios grupos de células situadas a lo largo de la línea media de la médula, el puente y el mesencéfalo se llaman colectivamente **núcleos rafe** (figura 10-1 a 10-4). Son parte de la formación reticular del tallo cerebral, pero producen un neurotransmisor particular, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]). Neuronas de diferentes núcleos rafe contienen cotransmisores específicos (péptidos), en tanto que áreas que se proyectan a estos núcleos incluyen la amígdala, el hipotálamo y la sustancia gris periacueductal, así como otros núcleos del tallo cerebral (figura 10-5).

El núcleo pontino rostral y los núcleos rafe del mesencéfalo se proyectan a la sustancia gris periacueductal (GPA) y a otras estructuras en el cerebro. Casi todos los núcleos rafe pontino tienen largas proyecciones ascendentes que se localizan en el haz medial del cerebro anterior. Las fibras se proyectan al hipotálamo, al complejo nigral, a los núcleos intralaminares talámicos, las estrías terminales, el tabique, el hipocampo, la amígdala y la corteza cerebral. De interés particular son las proyecciones rafe al área tegmental ventral y a los núcleos *accumbens*; en tanto, las proyecciones corticales están confinadas al lóbulo frontal, aunque se han demostrado fibras de otras áreas neocorticales.

Los núcleos rafe medulares y caudal pontino se proyectan a otras partes del tallo cerebral y a todos los niveles de la médula. Los objetivos incluyen los núcleos trigéminos y el gris de la médula espinal dorsal y ventral. Estas proyecciones descendentes se sitúan para regular la llegada de estímulos sensoriales. El tracto espinal rafe que termina en el núcleo espinal trigeminal y en el cuerno dorsal de la médula espinal regula (inhibe) las señales de dolor recibidas (Mason y Leung, 1996). El núcleo magno rafe, el cual da origen al tracto espinal rafe, está controlado por neuronas en el GPA. Las neuronas del gris periacueductal a su vez reciben entrada del sistema límbico proporcionando así un vínculo entre emoción, dolor y comportamientos de defensa (ver la sección siguiente, gris periacueductal). Se considera que otras proyecciones espinales rafe, que terminan en el cuerno ventral, funcionan como neuromoduladores para facilitar la locomoción.

La serotonina y los núcleos rafe han sido implicados en la regulación del sueño, comportamiento agresivo, dolor y una variedad de funciones instintivas y neuroendocrinas. Las neuronas rafe disminuyen su descarga desde el momento de levantarse hasta el sueño y dejan de descargar durante el sueño de MOR. Destruir las células de serotonina o bloquear a los receptores de ésta produce una hipersensibilidad a todos los estímulos ambientales e hiperactividad en todas las situaciones, pues inhibe estímulos sensoriales que tienen un efecto de vigilia (ver la sección *locus ceruleus* y núcleo tegmental lateral), tanto como podría ayudar a facilitar a los estímulos sensoriales significativos y a inhibir los no significativos, de modo tal que ayudaría a mantener el comportamiento dentro de los límites específicos.

Las neuronas serotoninérgicas pueden tener un efecto preparador en las células de los *locus ceruleus* (LC), los cuales son responsables de activar la etapa del sueño MOR (Jacobs, 1994). En comparación con

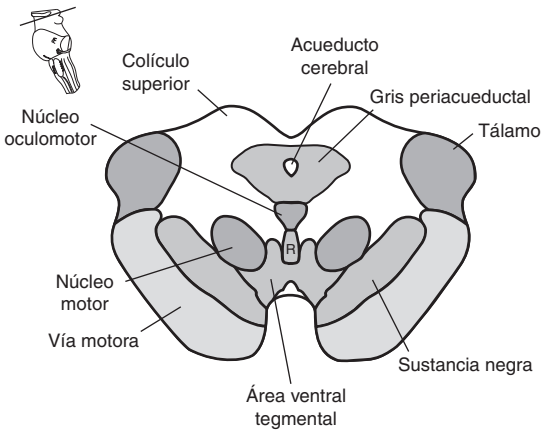


Figura 10-4. Corte transversal típico del mesencéfalo rostral al nivel del colículo superior. Los núcleos importantes para el comportamiento están resaltados. R, núcleo rafe.

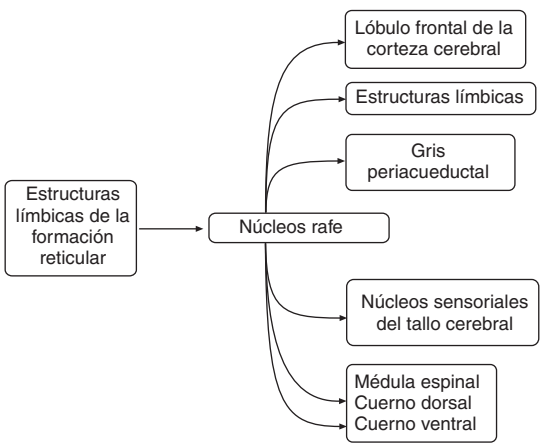


Figura 10-5. Los núcleos rafe son una fuente importante de serotonina. Las influencias descendentes pueden bloquear los estímulos del olor (cuerno dorsal) y facilitar la actividad motriz (cuerno ventral). Proyecciones ascendentes inhiben los estímulos no significativos y facilitan las señales significativas.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

las neuronas LC, las cuales incrementan su activación durante estímulos ambientales intensos, las neuronas serotoninérgicas se activan más rápido durante periodos tranquilos, por ejemplo, en comportamientos rítmicos como acicalarse o masticar, o en comportamientos asociados con un estado relajado (Jacobs y Fornal, 1993).

La actividad de los núcleos rafe dorsales eleva el umbral que activa comportamientos defensivos controlados por el gris periacueductal del mesencéfalo; asimismo, los núcleos rafe medulares juegan un papel similar en la modulación de las respuestas cardiovasculares al estrés (Lovick, 1996). Proyecciones de los núcleos rafe a las estructuras mesolímbicas (área tegmental ventral y núcleos *accumbens)* proporcionaron un enlace entre serotonina y dopamina. Existe la hipótesis de que los núcleos rafe tienen un papel regulador en el control de la liberación de dopamina, debido a esto es que podrían tener un importante papel en el desarrollo de la esquizofrenia (Mylecharane, 1996).

Se ha documentado pérdida de neuronas serotoninérgicas en los núcleos rafe en la enfermedad de Alzheimer (Aletrino *et al.*, 1992), aunque se encontró que la concentración de serotonina cortical estaba en el rango normal, sugiriendo que la germinación de axones terminales rafe en la corteza suple la deficiencia de serotonina debido a la pérdida de neuronas rafe (Chen *et al.*, 1996).

Además, los niveles de serotonina en la sangre son elevados en autistas y en individuos con retraso. El significado de estos hallazgos es desconocido, pues los niveles de fluido cerebrospinal (FCS) no se correlacionan con los niveles de sangre. Se ha sugerido que las concentraciones anormales de serotonina pueden reflejar un papel en el desarrollo del cerebro (McNamara, *et al.*, 2008).

El llanto incontrolable es un comportamiento observado comúnmente después de una apoplejía (la incidencia a un año es de 20%). El tratamiento exitoso con fármacos inhibidores de la reingesta selectiva de serotonina ha llevado a la conclusión de que este comportamiento resulta en destrucción parcial de núcleos rafe o de sus proyecciones ascendentes a los hemisferios cerebrales, inducida por una apoplejía (Andersen, 1995).

Viñeta clínica

Un hombre de 59 años fue encontrado muerto de un disparo autoinfligido. Tres años antes de su muerte había desarrollado hemianestesia de lado izquierdo. Un escaneo tomográfico computarizado (TC) tomado en ese momento mostró una lesión en el tegmento del puente superior en el lado derecho. Durante unos meses posteriores se desarrollaron déficits neurológicos, pero sin incapacitarlo. Cinco meses después del episodio inicial, se desarrolló depresión severa con ideas paranoicas. El paciente no tenía pasado ni historia familiar por desórdenes afectivos. No respondió a la cantidad de antidepresivos que se probaron en dos años. El examen *post mortem* reveló hemangioma cavernoso que presionaba la región pontina superior de los núcleos rafe en el lado derecho y se extendía para envolver el rafe en el lado izquierdo. Se creyó que la lesión causó depleción del sistema serotoninérgico ascendente al cerebro anterior (Kline y Oertel, 1997).

Viñeta clínica

Un hombre diestro de 55 años se presentó con crisis de llanto agudas e incontrolables y entumecimiento en brazo y rostro izquierdos. Alrededor de las 6:00 am despertó con dolor de cabeza difuso y empezó a llorar sin razón aparente. Este llanto cesó repentinamente después de 5 minutos. Durante las 2 a 3 horas siguientes tuvo otras cinco crisis de llanto, durando 5 a 10 minutos cada una, ocurriendo fuera de contexto, es decir, sin tristeza ni factores precipitantes, con principio y terminación agudos y sin alteración de la consciencia. Un entumecimiento en el rostro y brazo izquierdos persistió durante y entre estas crisis, pero se resolvieron abruptamente poco después de su último episodio de llanto.

Después de una evaluación neurológica extensiva, su diagnóstico era de ataques isquémicos pasajeros con crisis de llanto, estos ataques pudieron haber involucrado el tallo cerebral derecho y los núcleos rafe. El paciente podría haber tenido una activación o estimulación temporal de áreas isquémicas o alteraciones en neuronas serotoninérgicas (Mendez y Bronstein, 1999).

Gris periacueductal

El gris periacueductal (GPA) rodea el acueducto cerebral en el mesencéfalo (figuras 10-2 y 10-4), está conectado, por arriba, con muchas estructuras del cerebro anterior, y, por debajo, con estructuras del tallo cerebral; tiene también conexiones recíprocas con el núcleo central de las amígdalas. Las fibras descendentes del GPA incluyen las de los núcleos rafe involucrados en la supresión de señales de dolor recibidas, asimismo, el núcleo central de la amígdala es de fibras al GPA (capítulo 11 y figura 11-5), el cual se localiza centralmente entre el sistema límbico y somático y en centros de control motriz somáticos e instintivos.

El GPA es importante al inducir comportamientos somáticos e instintivos estereotipados. Es el mayor centro a través del cual el hipotálamo realiza comportamientos críticos para la supervivencia del individuo, éstos incluyen la regulación de la tasa cardiaca y la respiración, el cuidado y comportamientos defensivos y reproductivos (Craig, 1996), así como la amenaza,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

la paralización, el escape y la vocalización (Bandler y Keay, 1996; Schenberg *et al.*, 2005).

La estimulación del GPA evocó "sentimientos de temor y muerte" (Nashold *et al.*, 1974), también rubor facial, sudoración y otras respuestas autónomas. Se ha sugerido que podría jugar un papel clave en la activación del pánico (Gorman *et al.*, 1989; capítulo 11).

Locus ceruleus y núcleo tegmental lateral

El *locus ceruleus* (LC) está representado por un grupo de cuerpos celulares nerviosos distintos que completan un núcleo cerca de la esquina ventrolateral del cuarto ventrículo en el tegmento pontino (figura 10-3), y se extiende rostralmente en el gris periacueductal del mesencéfalo. El LC concentra la mitad de las células de noradrenalina (NA) halladas en el cerebro, sustancia de que son ricas las células que lo constituyen.

La entrada al LC la proporcionan en gran parte dos núcleos reticulares: el hipogloso prepósito y el paragigantocelular (PrH y LPGi, figuras 10-1 y 10-6; Aston-Jones *et al.*, 1995). El núcleo hipogloso prepósito proporciona entrada inhibida y recibe entrada del tracto solitario, que lleva información sobre el estado vegetativo del cuerpo; mientras que el núcleo paragigantocelular tiene fuerte entrada excitadora (Aston-Jones *et al.*, 1990, 1991a) y recibe entrada de otros núcleos sensoriales del tallo cerebral y de la médula espinal (Aston-Jones *et al.*, 1991a). El núcleo paragigantocelular recibe señales de diversos sitios a través del tallo cerebral y la médula espinal, que están asociados con funciones autónomas e integradoras (Aston-Jones *et al.*, 1991b). Otras fibras del LC llegan del núcleo parabraquial, el GPA y el hipotálamo. Se sugirió que una o más de estas fuentes podría ser importante en la inhibición de descarga de neuronas vista en el LC durante el sueño paradójico (Luppi *et al.*, 1995).

La proyección ascendente desde el LC representa la mayoría del rendimiento del mismo. Este grupo de fibras pasa rostralmente por el mesencéfalo, del fascículo longitudinal lateral al medial, éstas acompañan el haz medial del cerebro anterior al, y a través del, hipotálamo lateral. Esta ascensión continúa de forma rostral a niveles de la comisura anterior, donde se divide en fibras que inervan porciones en la línea media del tálamo, el complejo nuclear amigdaloide, el hipocampo y vastas regiones de la corteza (Foote *et al.*, 1983). Otras fibras desde el LC pasan por el fórnix a la formación del hipocampo y como un componente del cíngulo a la corteza cingulada; más aún, un grupo de fibras termina en el cerebelo (capítulo 2). Las fibras que descienden del LC son relativamente escasas. Fibras eferentes del LC al mesencéfalo caudal terminan en núcleos sensoriales; las fibras a la médula espinal, en ambos cuernos: dorsal y ventral (Holets, 1988).

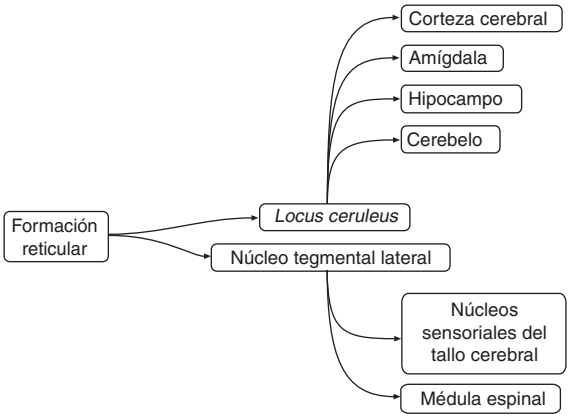


Figura 10-6. Los núcleos del *locus coeruleus* y tegmentales laterales proporcionan proyecciones noradrenérgicas a todo el eje neural. Los estímulos ambientales recientes actúan a través de ésta para dirigir el cerebro a la alerta, orientación y ocuparse de estímulos selectivos. Los dos núcleos reticulares específicos que contactan el *locus coeruleus* son el hipogloso prepósito y el paragigantocelular.

Una de las proyecciones más profusas del LC es el tálamo, donde las terminales se encuentran en los núcleos intralaminar y anterior (cuadro 9-1). Estos núcleos talámicos están incluidos como parte del tálamo límbico, el cual se proyecta a su vez a todas las áreas corticales y se vincula con la atención selectiva y vivaz. El sistema de NA que surge en el LC "es único en el cerebro que inerva más áreas del sistema nervioso central que cualquier otro núcleo individual" (Aston-Jones *et al.*, 1995). La característica notable de la proyección LC es su amplia distribución a través del cerebro: cada neurona LC podría conectarse con miles de neuronas corticales. La mayoría de las fibras que se proyectan rostralmente desde el LC salen del haz medial del cerebro anterior y se distribuyen a la corteza rostral, dorsal y lateral del lóbulo frontal, donde terminan en la capa cortical más superficial, la cual es considerada un lugar importante para la integración cortical.

El núcleo tegmental lateral está representado por neuronas de NA dispersas, que se extienden ventrolateralmente desde el LC al aspecto ventral del tallo cerebral; aunque podría parecer que éstas son sólo una extensión ventrolateral del mismo, las conexiones del núcleo tegmental lateral difieren de las del LC. Los blancos de las fibras del núcleo tegmental lateral ge-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

neralmente no se traslapan con las del LC, justificando así el reconocimiento del núcleo tegmental lateral como una extensión de éste. Proyecciones mayores descienden y terminan en la médula espinal y el tallo cerebral, otras más difusas terminan en el tálamo, hipotálamo, amígdala y corteza del cerebelo (Burstein, 1996). Como las neuronas de NA del LC, las neuronas del núcleo tegmental lateral dejan también de activarse durante el sueño.

El LC opera en forma bimodal: fásica y tónica. En la modalidad fásica produce una liberación de noradrenalina extensa y de corta duración. Esto tiene como función aumentar el procesamiento cortical para mejorar el comportamiento de concentración en la tarea apropiada inhibiendo al mismo tiempo la atención a los estímulos distractores. Se considera que la respuesta fásica se genera por la actividad en la corteza prefrontal orbital y el giro cingulado anterior (Rajkowski *et al.*, 2000, 2004; Aston-Jones *et al.*, 2002), que también son responsables de las transiciones entre las modalidades tónica y fásica (Corbetta *et al.*, 2008).

Las neuronas del núcleo cerúleo en la modalidad tónica aumentan la actividad de línea de base y, al mismo tiempo, disminuyen la actividad fásica. La modalidad tónica permite que el cerebro, cuando no realiza una tarea específica, opere en una modalidad de búsqueda, explorando conductas alternas (Aston-Jones y Cohen, 2005). En contraste, se considera que la actividad de línea de base tónica elevada del núcleo cerúleo se asocia con un grado de distracción alto. Un significativo nivel tónico de la actividad del núcleo cerúleo se asocia con una atención lábil y un deficiente desempeño en la tarea –comportamiento que suele apreciarse en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Aston-Jones y Gold, 2009).

Se ha reconocido la operación en la modalidad tónica o fásica en la regulación de la excitación. Las neuronas del *locus ceruleus* responden con tasas aumentadas de activación a estímulos ambientales nuevos, pero no a estímulos ambientales de rutina (Jacobs, 1990). Los más efectivos para generar una respuesta en las neuronas del LC son los estímulos que interrumpen el comportamiento en marcha y producen una respuesta de orientación. La respuesta mayor en la actividad LC ocurre durante una transición abrupta del sueño a la vigilia (Aston-Jones *et al.*, 1996).

Se cree que el sistema LC ascendente funciona en la vivacidad, determina la salida de un objetivo y facilita algunos tipos de aprendizaje. Un nivel tónico de actividad LC relativamente bajo está asociado con falta de atención.

La noradrenalina facilita la potenciación a largo plazo de neuronas del hipocampo, indicando que puede influir en la memoria. La NA funciona en la corteza para inhibir actividad neuronal aleatoria y potenciar respuesta neuronal a estímulos selectivos incrementando así la señal-ruido para cuestiones sensoriales que se estén recibiendo. Las acciones de la NA en el tálamo y la corteza activan la habilidad del cerebro anterior de procesamiento de señales (Berridge, 1993). La noradrenalina produce excitación postsináptica (EPSP) en neuronas del hipocampo y en una amplia área de la corteza cerebral (Nicolle *et al.*, 1987).

Se cree que el LC juega un papel en la iniciación del sueño MOR, pues sus neuronas están activas durante el sueño y la estimulación del LC, y la subsecuente liberación de NE, produce aumento en el estado de vivacidad (Aston-Jones y Bloom, 1981). Se conoce que la administración de NA incrementa el estado de ansiedad, por lo tanto, tanto la vivacidad como la ansiedad, podrían estar vinculadas con el LC. Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) y agentes tricíclicos, los cuales son efectivos para tratar la depresión en humanos, inhiben la activación de las neuronas LC en animales experimentales. El alto nivel de ansiedad y la pérdida de placer reportado por sujetos deprimidos podrían estar relacionados con la desregulación de NA por neuronas LC.

La exposición aguda a opiáceos inhibe la acción de las neuronas LC ligando receptores m que son acoplados a la proteína G (capítulo 3) (Williams *et al.*, 2001). Por el contrario, la exposición crónica a opiáceos aumenta la excitabilidad de las neuronas LC por regulación de la vía intracelular AMP (Nestler y Aghajanian, 1997). Ésta es una respuesta esperada que regresa la tasa de descarga a un nivel normal: al retirar los opiáceos, se activa el LC, función que es responsable de algunos de los signos de retiro del comportamiento.

Se observa una pérdida de células en el LC de pacientes con mal de Parkinson o con Alzheimer (Zweig *et al.*, 1993). A estos individuos a menudo se les diagnostica depresión, en correlación con la pérdida de células en el LC (Forstl *et al.*, 1992). Un modelo de depresión reconoce la degeneración, la retracción, o ambas, en las neuronas LC, como parte de la patofisiología de este desorden (Kitayama *et al.*, 1994). Las neuronas del *locus ceruleus* son sensibles al factor de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

liberación de corticotropina (FLC) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) se activa en la depresión y se altera en el desorden de pánico (capítulo 8). El incremento en la producción de FLC durante la activación del eje HPA puede involucrar al LC en estos desórdenes. Algunos antidepresivos pueden actuar bloqueando la activación del FLC del LC (Curtis y Valentino, 1994); en cambio, se observó pérdida de células en el LC en pacientes con Alzheimer, pero no hubo descenso adicional de neuronas en sujetos con ambas enfermedades, Alzheimer y depresión (Hoogendijk *et al.*, 1999).

El alcohol activa la noradrenalina a través de un sistema que involucra serotonina (Blum y Kozlowski, 1990). La cantidad de neuronas en el núcleo cerúleo se reduce en los alcohólicos (Halliday y Baker, 1996), pero el mecanismo sigue sin estar del todo claro (Karolewica *et al.*, 2008). Las neuronas del *locus ceruleus* aumentan su tasa de activación durante el retiro de opiáceos (Self y Nestler, 1995). No se observó cambio en el número de neuronas LC en pacientes con esquizofrenia, pero se reportó reducción en su tamaño (Karson *et al.*, 1991).

Se ha propuesto un modelo que sugiere que un aumento en la actividad de LC está involucrado en el desorden del déficit de atención e hiperactividad. El modelo propone que las neuronas aumentan a un nivel anormalmente elevado como resultado de un defecto bioquímico en los sistemas del tallo cerebral que regulan el LC (Mefford y Potter, 1989).

Oliva inferior

La oliva inferior (complejo olivar inferior) se localiza en la médula y forma una prominencia en la superficie ventrolateral del tallo cerebral (figura 10-1). Recibe la entrada de la corteza cerebral, el núcleo rojo y la médula espinal. La mayor parte de las fibras aferentes descienden por el tracto tegmental central y surgen en el núcleo rojo.

La oliva inferior da lugar a las fibras trepadoras que terminan en las células de los núcleos cerebelares profundos y las células de Purkinje de la corteza, y que proporcionan una fuerte señal excitatoria cuando se activan. Se considera que desempeñan una función importante en la sincronización y en la detección de errores (McKay *et al.*, 2007). También hay una proyección de fibras GABAérgicas desde los núcleos profundos hasta el cerebelo, por tanto, existe un circuito entre la oliva inferior y el cerebelo similar al circuito que se aprecia entre los ganglios basales y la corteza cerebral.

Las neuronas en la oliva inferior están enlazadas electrotónicamente y generan oscilaciones sincrónicas cuando se activan, su acción es modulada a través de uniones espaciales del receptor controlado GABA. Los modelos con animales indican que las neuronas de la oliva inferior posiblemente participen en el temblor esencial (Miwa, 2007); pacientes con esta situación manifiestan hipermetabolismo en la oliva inferior (Hallett y Dubinsky, 1993; Wills *et al.*, 1994). Se especula que las oscilaciones por debajo del umbral en la oliva inferior forman la base del temblor esencial (Loewenstein, 2002).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Arango, V., Underwood, M.D., y Mann, J.J. (1997). Biological alterations in the brainstem of suicides. In: JJ. Mann (ed.). *Suicide. Psychiatric Clinics of North America* (vol. 20). Philadelphia: Saunders. pp. 581-594.

Carpenter, M.B., y Sutin, J. (1983). *Human Neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins.

Hales, R.E., y Ydofsky, S.C. (1987). *Textbook of Neuropsychiatry*. Washington D.C.: American Psychiatric Association Press.

Holstege, G., Bandler, R., y Saper, C.B. (1996). The emotional motor system. *Progress in Brain Research* (vol 107). Amsterdam: Elsevier.

REFERENCIAS

Aletrino, M.A., Vogels, D.J.M., Van Doinburg, P.H.M.F., y Ten Donkelaar, H.J. (1992). Cell loss in the nucleus raphe dorsalis in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging. 13*:461-468.

Andersen, G. (1995). Treatment of uncontrolled crying after stroke. *Drugs Aging. 6*:105-111.

Aston-Jones, G., y Bloom, F.E. (1981). Norepinephrine containing locus coeruleus neurons in behaving rats exhibit pronounced responses to non-noxious environmental stimuli. *J. Neurosci. 1*:887-900.

Aston-Jones, G., y Cohen, J.D. (2005). Adaptive gain and the role of the locus ceruleus-norepinephrine system in optimal performance. *J. Comp. Neurol. 493*:99-110.

Aston-Jones, G., y Gold, J.I. (2009). How we say no: Norepinephrine, inferior frontal gyrus, and response inhibition. *Biol. Psychiatry. 65*:548-549.

Aston-Jones, G., Shipley, M.T., Ennis, M., Williams, J.T., y Pieribone, V.A. (1990). Restricted afferent control of locus coeruleus neurons revealed by anatomical, physiological, and pharmacological studies. In: D.J. Heal and C.A. Marsden (eds.). *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System*. Oxford: Oxford Medical Press, pp. 187-247.

Aston-Jones, G., Chiang, C., y Alexinsky, T. (1991a). Discharge of noradrenergic locus coeruleus neurons in behaving rats and monkeys suggests a role in vigilance. *Prog. Brain Res. 88*:501-520.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Aston-Jones, G., Shipley, M.T., Chouvet, G., Ennis, M., van Bockstaele, E., Pieribone, V., Shiekhattar, R., *et al.* (1991b). Afferent regulation of locus coeruleus neurons: Anatomy, physiology and pharmacology. *Prog. Brain Res. 88*:47-75.

Aston-Jones, G., Shipley, M.T., y Grzanna, R. (1995). The locus coeruleus, A5 and A7 noradrenergic cell groups. In: G. Paxinos (ed.). *The Rat Nervous System* (2nd ed.). San Diego: Academic Press, pp. 183-213.

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Kubiak, R, Valentino, R.J., y Shipley, M.T. (1996). Role of the locus coeruleus in emotional activation. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System*. *Prog. Brain Res. 107*:379-402.

Aston-Jones, G., Rajkowski, J., Lu, W., Zhu, Y., Cohen, J.D., y Morecraft, R.J. (2002). Prominent projections from the orbital prefrontal cortex to the locus ceruleus in monkey. *Soc. Neurosci. Abstr. 28*:86-89.

Bandler, R., y Keay, K.A. (1996). Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System*. *Prog. Brain Res. 107*:285-300.

Bernard, J.F., Bester, H., y Besson, J.M. (1996). Involvement of the spino-parabrachio-amydaloid and -hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System*. *Prog. Brain Res. 107*:243-255.

Berridge, D.W. (1993). Noradrenergic modulation of cognitive function: Clinical implications of anatomical, electrophysiological and behavioural studies in animal models. *Psychol. Med. 23*:557-564.

Blum, K., y Kozlowski, G.P. (1990). Ethanol and neuromodulator interactions: A cascade model of reward. *Prog. Alcohol Res. 2*:131-149.

Burstein, R. (1996). Somatosensory and visceral input to the hypothalamus and limbic system. In: G. Holstege, R. Bandler and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System*. *Prog. Brain Res. 107*:257-267.

Chamberlin, N.L. (2004). Functional organization of the parabrachial complex and intertrigeminal region in the control of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol. 143*:115-125.

Chen, C.P., Adler, J.T, Bowen, D.M., Esiri, M.M., McDonald, B., Hope, T, Jobst, K.A., *et al.* (1996). Presynaptic serotonergic dysfunction in patients with Alzheimer's disease: Correlations with depression and neuroleptic medication. *J. Neurochem. 66*:1592-1598.

Corbetta, M., Patel, G., y Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain: From environment to theory of mind. *Neuron. 58*:306-324.

Craig, A.D. (1996). An ascending general homeostatic afferent pathway originating in lamina I. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). The Emotional Motor System. *Prog. Brain Res. 107*:226-242.

Curtis, A.L., y Valentino, R.J. (1994). Corticotropin-releasing factor neurotransmission in locus coeruleus: A possible site of antidepressant action. *Brain Res. Bull. 35*:581-587.

Foote, S.L., Bloom, F.E., y Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus ceruleus: New evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol. Rev. 63*:844-901.

Forsti, H., Burns, A., Luthert, P., Cairns, N., Lantos, P., y Levy, R. (1992). Clinical and neuropathological correlates of depression in Alzheimer's disease. *Psychol. Med. 22*:877-884.

Gorman, J.M., Liebowitz, M.R., Fyer, A.J., y Stein, J. (1989). A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am. J. Psychiatry. 146*:148-161.

Hallett, M., y Dubinsky, R.M. (1993). Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J. Neurol. Sci. 114*:45-48.

Halliday, G., y Baker, K. (1996). Noradrenergic locus coeruleus neurons. *Alcohol Clin. Exp. Res. 20*:191-192.

Holets, V.R. (1988). Locus coeruleus neurons in the rat containing neuropeptide Y, tyrosine hydroxylase or galanin and their efferent projections to the spinal cord, cerebral cortex and hypothalamus. *Neuroscience. 24*:893-906.

Holstege, G. (1988). Anatomical evidence for a strong ventral parabrachial projection to nucleus raphe magnus and adjacent tegmental field. *Brain Res. 447*: 154-158.

Hoogendijk, W.J.G., Sommer, I.E.C., Pool, C.W., Kamphorst, W., Hofman, M.A., Eikelnboom, P., y Swaab, D.F. (1999). Lack of association between depression and loss of neurons in the locus coeruleus in Alzheimer disease. *Arch. Gen. Psychiatry. 56*:45-51.

Jacobs, B.L. (1990). Locus coeruleus neuronal activity in behaving animals. In: D.J. Heal, and C.A. Marsden (eds.). *The Pharmacology of Noradrenaline in the Central Nervous System*. Oxford: Oxford Medical Press, pp. 248-265.

Jacobs, B.L. (1994). Serotonin, motor activity and depression-related disorders. *Am. Sci. 82*:456-463.

Jacobs, B.L., y Fornal, C.A. (1993). 5-HT and motor control: A hypothesis. *Trends Neurosci. 16*:346-352.

Karolewicz, B., Johnson, L., Szebeni, K., Craig., A., Stockmeier, C.A., y Ordwary, G.A. (2008). Glutamate signaling proteins and tyrosine hydroxylase in the locus ceruleus of alcoholics. *J. Psychiatr. Res. 42*:348-355.

Karson, C.N., Casanova, M.F., Kleinman, J.E., y Griffin, W.S.T. (1993). Choline acetyltransferase in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 50*:454-459.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Karson, C.N., Garcia-Rill, E., Biedermann, J., Mrak, R.E., Husain, M.M., y Skinner, R.D. (1991). The brain stem reticular formation in schizophrenia. *Psychiatry Res. 40*:31-48.

Kitayama, I., Nakamura, S., Yaga, T., Murase, S., Nomura, J., Kayahara, T., y Nakano, K. (1994). Degeneration of locus coeruleus axons in stress-induced depression model. *Brain Res. Bull. 35*:573-580.

Kline, P., y Oertel, J. (1997). Depression associated with pontine vascular malformation. *Biol. Psychiatry. 42*:519-521.

Loewenstein, Y. (2002). What does the martini do to the olive? *Mol. Psychiatry. 7*:128-131.

Lovick, T.A. (1996). Midbrain and medullary regulation of defensive cardiovascular functions. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). The Emotional Motor System. *Prog. Brain Res. 107*:301-313.

Luppi, P.-H., Aston-Jones, G., Akaoka, H., Chouvet, G., y Jouvet, M. (1995). Afferent projections to the rat locus coeruleus demonstrated by retrograde and anterograde tracing with cholera-toxin B subunit and Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neurocience. 65*:119-160.

Mason, P., y Leung, C.G. (1996). Physiological functions of pontomedullary raphe and medial reticular neurons. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). The Emotional Motor System. *Prog. Brain Res. 107*:269-282.

McKay, B.E., Engbers, J.D.T., Mehafrey, W.H., Gordon, G.R.J., Molineux, M.L., Bains, J.S., y Turner, R.W. (2007). Climbing fiber discharge regulates cerebellar functions by controlling the intrinsic characteristics of Purkinje cell output. *J. Neurophysiol.* 2590-2604.

McNamara, I.M., Borella, A.W., Bialowas, L.A., y Whitaker-Azmitia, P.M. (2008). Further studies in the developmental hyperserotonemia mosel (DHS) of autism: Social, behavioral and peptide changes. *Brain Res. 1189*:203-214.

Mefford, I.N., y Potter, W.Z. (1989). A neuroanatomical and biochemical basis of attention deficit disorder with hyperactivity in children: A defect in tonic adrenaline mediated inhibition of locus coeruleus stimulation. *Med. Hypotheses. 29*:33-42.

Mendez, M.F. (1992). Pavor nocturnus from a brainstem glioma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 55*:860.

Mendez, M.F., y Bronstein, Y.L. (1999). Crying spells presenting as a transient ischemic attack. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 67*:255.

Miwa, H. (2007). Rodent modeis of tremor. *Cerebellum.* 6:66-72.

Mogenson, G.J., Wu., M., y Tsai, C.T. (1989). Subpallidal-pedunculopontine projections but not subpallidal-mediodorsal thalamus projections contribute to spontaneous exploratory locomotor activity. *Brain Res. 485*:396-398.

Mylecharane, E.J. (1996). Ventral tegmental area 5-HT receptors: Mesolimbic dopamine release and behavioural studies. *Behav. Brain Res. 73*:1-5.

Nashold, B.S. Jr., Wilson, W.P., y Slaugher, G. (1974). The midbrain and pain. In: J.J. Bonica (ed.). International Symposium on Pain. *Adv. Neurol. 4*:191-196.

Nestler, E.J., y Aghajanian, G.K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science. 278*:58-63.

Nicoll, R.A., Madison, D.V., y Lancaster, B. (1987). Noradrenergic modulation of neuronal excitability in mammalian hippocampus. In: H.Y. Meltzer (ed.). *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress.* NewYork: Raven Press, pp. 105-112.

Norgren, R., Hajnal, A., y Mungarndee, S.S. (2006). Gustatory reward and the nucleus accumbens. *Physiol. Behav. 89*:531-535.

Rajkowski, J., Lu, W., Zhu, Y, Cohen, J., y Aston-Jones, G. (2000). Prominent projections from the anterior cingulate cortex to the locus ceruleus in Rhesus monkey. *Soc. Neurosci. Abstr. 26*:838.15.

Rajkowski, J., Majczynski, H., Clayton, E., y Aston-Jones, G. (2004). Activation of monkey locus ceruleus neurons varies with dificulty and behavioral performance in a target detection task. *J. Neurophysiol. 92*:361-371.

Schenberg, L.C., Povoa, R.M.F., Costa, A.L.P., Caldellas, A.V., Tufik, S., y Bitten court, A.S. (2005). Functional specializations within the tectum defense systems of the rat. *Neurosci. Biobehav. Rev. 29*:1279-1298.

Self, D.W., y Nestler, E.J. (1995). Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu. Rev. Neurosci. 18*:463-495.

Semba, K. (1993). Aminergic and cholinergic afferents to REM sleep induction regions of the pontine reticular formation in the rat. *J. Comp. Neurol. 330*:543-556.

Williams, J.T., Christie, M.J., y Manszoni, O. (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. *Physiol. Rev. 81*:299-343.

Wills, A.J., Jenkins, I.H., Thompson, P.D., Findley, L.J., y Brooks, D.J. (1994). Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: A positron emission tomographic study. *Ann. Neurol. 36*:636-642.

Winn, P., Brown, V.J., e Inglis, W.L. (1997). On the relationships between the striatum and the pedunculopontine tegmental nucleus. *Crit. Rev. Neurobiol. 11*:241-261.

Zweig, R.M., Cardillo, J.E., Cohen, M., Giere, S., y Hedreen, J.C. (1993). The locus coeruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology. 43*:986-991.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

11 Sistema límbico: lóbulo temporal

Anatomía

El lóbulo temporal se divide en dos partes; la más reciente porción lateral (neocortical), responsable de la capacidad auditiva, del habla y de la integración de la información sensorial desde sus diversas modalidades; la otra división, la porción ventromedial, es la más antigua corteza (arquicorteza y paleocorteza) y la conforman regiones que se reconocen como componentes del sistema límbico: la circunvolución parahipocámpica (figuras 5-4 y 13-1), la corteza entorrinal, la formación hipocámpica (figura 11-1), el uncus (figura 13-2) y la amígdala (Martin, 1996). Toda información sensorial externa pasa a través de áreas de asociación unimodal y multimodal antes de converger finalmente y la amígdala en el hipocampo.

El hipocampo, importante en la memoria declarativa y para conocer estímulos externos específicos; y la amígdala, importante en la asignación de las emociones a los estímulos, incluyen el condicionamiento emocional y el aprendizaje de la relación entre las señales internas y externas relacionadas con la emoción y el afecto (Bechara *et al.*, 1995), por lo que estas estructuras se consideran centros supramodales.

Formación hipocámpica

La formación hipocámpica ocupa una posición central en el sistema límbico (figuras 11-1 a 11-3), consiste en el subículo, el propio hipocampo y la circunvolución dentada. Vista desde la superficie ventral al surco colateral, la corteza medial es la circunvolución parahipocámpica (figura 5-4). Cuyo término anterior es la corteza entorrinal, correspondiente al área de Brodmann 28 (figuras 13-1 y 13-2). La circunvolución parahipocámpica se liga a la superficie con profundidad medial para producir el surco parahipocámpico, dentro del que se halla profundamente la formación hipocámpica y forma una porción de la pared medial del cuerno temporal del ventrículo lateral. El subículo es una corteza de tres capas que se encuentra entre la corteza entorrinal y el hipocampo propiamente dicho,

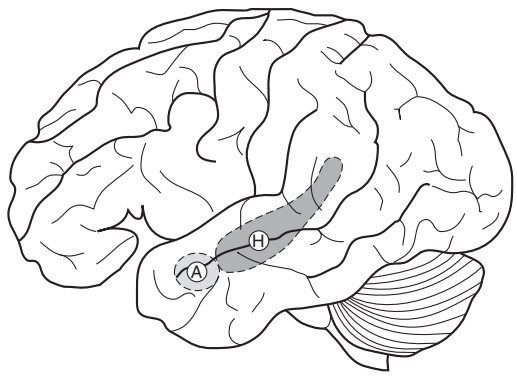


Figura 11-1. Se indica la localización aproximada de la amígdala (A) e hipocampo (H) en el lóbulo temporal. Comparar con la figura 2-2.

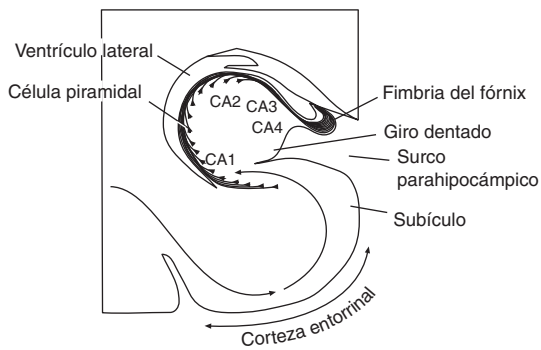


Figura 11-2. Un corte esquemático a través del lóbulo temporal ventromedial y la corteza entorrinal del giro parahipocámpico. La formación del hipocampo consiste en el subículo, el giro dentado y el hipocampo propiamente dicho. Este último está conformado por tres zonas longitudinales, CA1-CA3. La información entra a la formación hipocámpica a través de la corteza entorrinal y sale por el fórnix.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

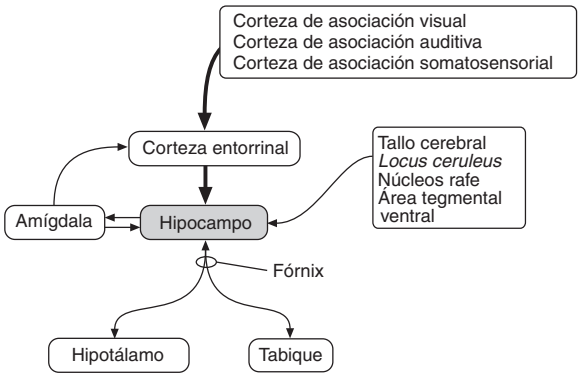


Figura 11-3. Diagrama de las principales conexiones del hipocampo. La información sensorial procesada llega al hipocampo a través de la corteza entorrinal. Los eferentes hipocámpicos mayores se proyectan a la amígdala, el hipocampo y el tabique.

en tanto que el presubículo y el parasubículo son columnas anteroposteriores que se hallan entre la corteza parahipocampal y el subículo. El hipocampo se divide en cuatro campos importantes representados por las columnas celulares CA1-4 (figura 11-2), zonas que orientadas longitudinalmente son CA1, CA2, CA3 y CA4 (donde CA se refiere al *cornu ammonis* o cuerno de Ammón, uno de los primeros nombres del hipocampo). CA1 en particular se encuentra ventrolateralmente y limita con el subículo, mientras que CA4, medialmente cerca del fórnix y limita con el giro dentado, cuya capa principal está poblada por células granulares y por una pequeña población de células madre.

La corteza entorrinal es la entrada a la formación hipocámpica (figura 11-3), se forma hasta de seis capas, recibe señales del bulbo olfativo, el área prepiriforme, la amígdala y áreas de asociación multimodal de los lóbulos temporal y frontal. Su estructura celular difiere de las otras regiones neocorticales de seis capas y probablemente es una forma de corteza de transición. Dos senderos conducen señales de la corteza entorrinal a la formación hipocámpica; los axones pasan de la parte medial de la primera a la segunda y forman la vía alvear, la cual termina en el subículo y CA1; en tanto, los axones de la corteza entorrinal lateral forman la vía perforante, que termina en la circunvolución dentada y conforma a todos los sectores del hipocampo. Se ha descrito la vía perforante como el "único circuito más vulnerable en la corteza cerebral" (Morrison y Hof, 1997). Aunque estas dos rutas proporcionan la entrada al hipocampo, también contienen una cantidad significativa de fibras eferentes.

El hipocampo es más primitivo que la corteza entorrinal y consiste sólo de tres capas de células, dentro de las cuales la célula piramidal es la más distintiva de su formación, donde cantidades moderadas de dopamina, noradrenalina y acetilcolina están presentes; además de la corteza entorrinal, otras fuentes de entrada a la formación hipocámpica son los núcleos septales, el hipotálamo, el tálamo y el tallo cerebral (figura 11-3).

Dos circuitos funcionales separados involucran a los tres sectores hipocámpicos: un circuito directo entorrinal CA1 es importante para la memoria de reconocimiento basado en recolección, mientras que el circuito CA3 junto con el CA1 es necesario para el recuerdo (Brun *et al.*, 2002). Las células piramidales en CA1 (sector de Sommer) son altamente sensibles a anoxia e isquemia, incluyendo daño inducido por ataque epiléptico.

Las señales salen del hipocampo a través de los axones de las células piramidales (figura 11-2), los cuales se acumulan medialmente para formar las fimbrias del fórnix (figuras 11-2 y 11-3). A su vez, las fibras eferentes del hipocampo se proyectan al área septal y al hipotálamo, por lo que existen conexiones recíprocas (en uno y otro sentido) entre el hipocampo y la amígdala.

La formación hipocámpica es bien conocida por su papel en la memoria al ser responsable de la formación declarativa, que es la memoria de los hechos, experiencias e información sobre acontecimientos. El hipocampo retendrá la memoria por semanas o meses antes de consolidarse en otra parte de la corteza. Una hipótesis de memoria que involucra información hipocámpica se basa en el concepto de "mapa cognitivo" (Jacobs y Schenk, 2003); es decir, se propone que la necesidad original de la memoria es un mecanismo que proporcionará la habilidad de regresar a casa. El hipocampo parece contener un mapa del mundo centrado en comparación con el mapa egocéntrico que se localiza en el lóbulo parietal posterior, mecanismo desde el que creció la memoria declaratoria de la que gran parte se basa en una secuencia escalonada de eventos similares a los experimentados durante las jornadas fuera de casa. En una exploración espacial, Wilson y McNaughton (1993) encontraron en una rata el registro de grandes conjuntos de neuronas de la región CA1, con lo que pudieron determinar la localización de la rata analizando el patrón de activación del conjunto, puesto que la expresión de un gen en el hipocampo promueve la consideración de memoria en ratas (Kjelstrup *et al.*, 2008). En cuanto al sueño,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

que puede ser importante para consolidar los recuerdos, es de destacar que el hipocampo se activa durante éste con movimientos oculares rápidos (MOR), y es probable que contribuya a la realización de este fenómeno. Parece que la activación límbica podría ser necesaria a fin de atraer un nivel consciente de ideas que estén siendo procesadas en el lóbulo temporal. Asimismo, se cree que los cambios observados en sesiones de entrenamiento se deben al incremento de conexiones sinápticas formadas cuando se repitieron en el hipocampo de animales que dormían (Skaggs y McNaughton, 1996).

Viñeta clínica

Un hombre diestro de 40 años fue hospitalizado por delirio y crisis convulsivas generalizadas. En el examen estaba confundido, desorientado y febril. Se le trató por supuesta encefalitis herpética simple con aciclovir y fenitoína. Imágenes posteriores de resonancia magnética mostraron lesiones hiperintensas en el lóbulo temporal medial izquierdo con tumefacción consistente en encefalitis herpética (figura 11-4). Después de su recuperación, el paciente permaneció con grave desorden amnésico por daño en la formación hipocámpica izquierda y circunvolución parahipocámpica. Tenía dificultades para aprender información nueva e incapacidad para recordar objetos en pruebas de recuerdo retrasado. Sin embargo, su memoria remota permaneció intacta.

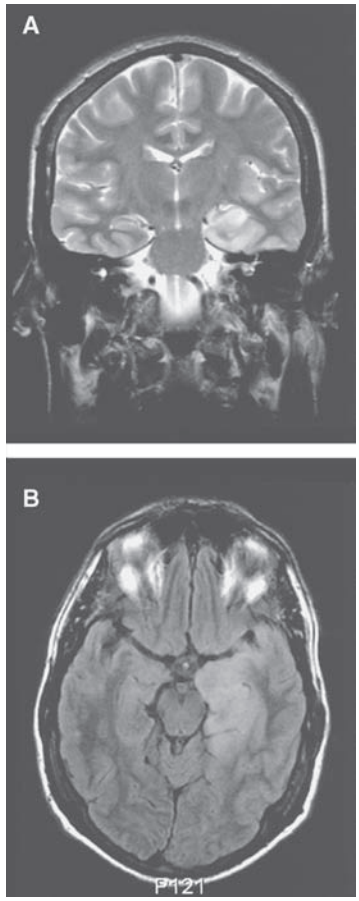


Figura 11-4. A. Corte coronario de un área de hiperintensidad en el lóbulo temporal medial en imagen de resonancia magnética pesada T2. B. Una vista horizontal reveló el efecto masivo de la inflamación temporal medial. (Reproducida con autorización de Mendez, M.F., y Cummings, J.L. (2003). *Dementia: A Clinical Approach,* 3 ed. New York: Butterworth-Heinemann, p. 206.)

Maguire *et al.* (2000) encontraron que el volumen de materia gris hipocámpica posterior es mayor en experimentados taxistas londinenses en comparación con sujetos control; esta diferencia parece ser el resultado de la experiencia y no de la habilidad innata del manejo (Maguire *et al.*, 2003).

Las estructuras del hipocampo han sido implicadas tanto en el proceso cognitivo como en el emocional. Su formación, en particular, trata con dos tipos de información; la primera, proviene de otras áreas de la corteza, es de naturaleza cognitiva y entra por la corteza entorrinal; la segunda, viene del tabique, la amígdala, el hipotálamo y el tallo cerebral, y se relaciona con el estado conductual/emocional. Se cree que el "corredor" hipocámpico septal tiene un efecto modulador en las estructuras hipotálamo-tallo cerebrales involucradas en aspectos endocrinos, autónomos y somatomotores del comportamiento emocional (Alheid y Heimer, 1996). La activación límbica puede ser necesaria para traer recuerdos a nivel de consciencia antes de ser procesados por el lóbulo temporal.

Lesiones restringidas al hipocampo, el fórnix, el subículo o la circunvolución dentada producen déficit en la memoria declarativa (Squire *et al.*, 1990); no obstante, ninguna de estas lesiones resulta tan destructora de la memoria como un daño que involucre a todas las anteriores más la corteza temporal circundante (Delis y Lucas, 1996). Además de las lesiones a las estructuras del lóbulo temporal, las que involucran el fórnix, el cuerpo mamilar y el tálamo medial pueden producir amnesia, caso de pacientes que se presentan con amnesia severa sin demencia y que tienen lesiones en el lóbulo temporal medial. La amnesia es anterógrada, esto es que la capacidad para almacenar y recordar información se pierde subsecuentemente al momento del daño del lóbulo temporal medial, de modo tal que los sucesos que tuvieron lugar años antes de la lesión podrían ser confusos, mientras que los recuerdos de la niñez permanecen intactos.

El volumen hipocámpico disminuido se ha reportado también en otros desórdenes psiquiátricos como depresión unipolar (Sheline *et al.*, 1996), trastorno

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica

Ama de casa de 68 años, madre de cuatro, no tenía problemas psiquiátricos ni neurológicos hasta tres años previos a su hospitalización. Durante ese tiempo notó dificultad progresiva para recordar las cosas y al presentarse para hospitalización mostró profunda pérdida de memoria, especialmente de hechos recientes. Era incapaz de cuidarse a sí misma y a veces se agitaba. Un examen por tomografía computarizada (TC) expuso meningioma esfenoidal de ala grande del lado derecho. De un flujo sanguíneo disminuido a las regiones temporales mediales durante un ataque isquémico pasajero resultaron periodos amnésicos. La actividad epiléptica en esta área podría resultar también en sintomatología similar (Pritchar *et al*., 1985).

por estrés postraumático (Gurvits *et al.*, 1996), demencia cíclica (Hirayasu *et al.*, 1998) y dependencia al alcohol (De Bellis *et al.*, 2000).

La acetilcolina es importante en la operación del hipocampo. Durante la actividad colinérgica alta, se recuerda la memoria vieja, mientras que en la actividad colinérgica baja, se forma la memoria nueva (Hasselmo *et al.*, 1995). Se propone que un defecto en un receptor colinérgico resulta en dificultades de percepción como las que se ven en la esquizofrenia (Adler *et al.*, 1998).

Amígdala

La amígdala es un complejo nuclear que se localiza en el lóbulo temporal, muy dentro del uncus (figuras 5-4 y 11-1). Es una de las estructuras límbicas más estudiadas, y la evidencia acumulada indica que su función se relaciona con nuestra vida emocional, por tanto, ha sido apodada "el corazón y alma de la red emocional del cerebro" (LeDoux, 1992).

Por su entrada puede vigilar las claves sensoriales internas y externas actuales, con particular sensibilidad a las de naturaleza social, y hace que corresponda la entrada sensorial con las emociones, lo que se genera por los estrechos vínculos con el hipocampo. Aunque la amígdala se ha asociado con la ansiedad y el temor, ahora se reconoce que se activa igualmente por emociones positivas y negativas (Fitzgerald *et al.*, 2006); por ejemplo, al presentar el rostro de un individuo nuevo, la amígdala hace que correspondan las características faciales del nuevo individuo con las experimentadas en el pasado y asigna una emoción, y así se prejuzga al individuo (figura 6-9).

La amígdala se activa en los humanos durante la adquisición del temor condicionado, activación cuya magnitud es mayor durante las primeras etapas de la adquisición. La activación simultánea de la amígdala y el hipocampo es importante en la formación de la memoria y el recuerdo, e inhibe la actividad en la primera (Milad *et al.*, 2007). Se considera que la acción de la corteza prefrontal medial suprime la emoción asignada a la situación actual si se determina que la emoción elegida es incorrecta.

Viñeta clínica

Una mujer de 30 años con coeficiente intelectual normal sufrió pérdida bilateral de la amígdala. Las pruebas revelaron que era capaz de reconocer la identidad personal de rostros y además podía aprender la identidad de rostros nuevos (Adolphs *et al*., 1994). Era capaz de reconocer el temor prototípico de la expresión facial, pero incapaz de evaluar la intensidad de éste. Había experimentado fracaso en sus relaciones sociales y maritales, no podía conservar un trabajo estable, aunque no era una paria social, como es el caso de los monos con pérdida de amígdala (Adolphs *et al*., 1995).

Las conexiones entre la corteza prefrontal y la circunvolución cingulada permiten la apreciación de la emoción, esto es, la memoria emocional ha formulado respuestas somáticas y autónomas adecuadas; por su parte, las conexiones con el núcleo central proporcionan la base de control directo del tallo cerebral y los núcleos autónomos.

Es conveniente reconocer tres áreas nucleares dentro de la amígdala, aunque cada una podría subdividirse (Price *et al.*, 1987), son los núcleos laterales (basolateral), el núcleo central y los núcleos mediales (corticomediales) (figura 11-5).

Núcleos laterales (basolaterales)

La activación sensorial de los núcleos laterales de la amígdala se origina en la corteza sensorial unimodal de tercer orden, especialmente en la corteza de asociación visual del lóbulo temporal. Asimismo, otras áreas sensoriales que se proyectan a la amígdala son las sensoriales multimodales del lóbulo frontal, y con éstas las particularmente densas del lóbulo temporal (Amaral *et al.*, 1992; figuras 5-2, 11-5 y 11-6). Es por esta ruta que la información sensorial del ambiente externo alcanza a la amígdala, mientras que otras fibras llegan de la corteza insular, proporcionando información sensorial del ambiente interno (capítulo 5). Las fibras sensoriales del nervio vago se retransmiten al núcleo solitario, el cual se proyecta directamente a la amígdala lateral proporcionando una entrada de noradrenalina, lo que también hace el *locus ceruleus*

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

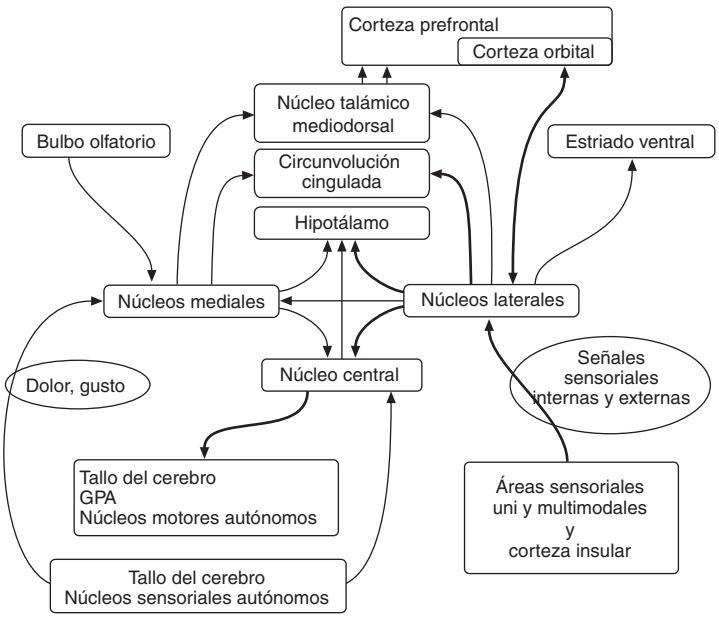


Figura 11-5. Conexiones mayores de los núcleos individuales de la amígdala (laterales, central y medios). Las vías prominentes del comportamiento se resaltan en líneas gruesas. Los núcleos laterales evalúan información sensorial integrada referente al contenido emocional, y se interconectan con la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada y el estriado ventral para respuesta somática y apreciación emocional. Los núcleos medios asocian señales de gusto y dolor con emociones. El núcleo central se conecta con centros autónomos del tallo cerebral para respuesta motora y autónoma a estímulos emocionales. Los tres núcleos de la amígdala tienen conexiones con el hipotálamo para expresión de emoción a través de los sistemas autónomo y endocrino. GAP, gris periacueductal.

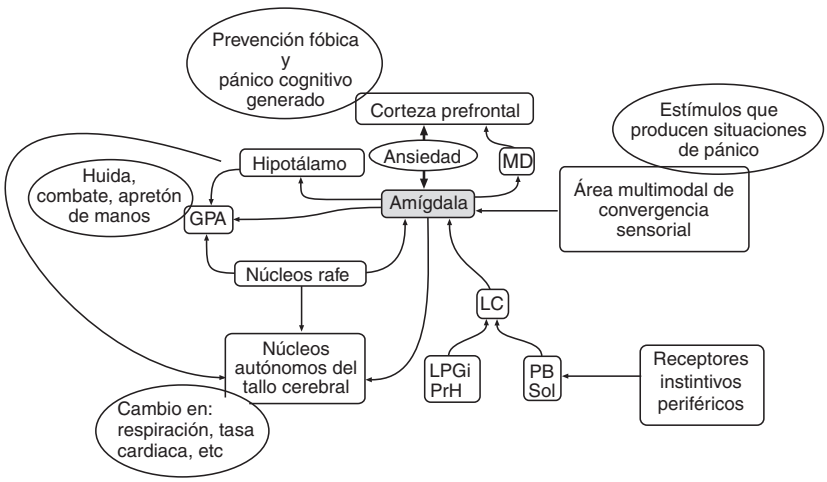


Figura 11-6. Estructuras neuroanatómicas relacionadas con el trastorno de pánico, en el que se cree que la amígdala juega un papel central. Las señales sensoriales que activan el pánico podrían originarse interna o externamente (lado derecho de la figura), en tanto que la ansiedad es el resultado de excitación de la amígdala. La evitación fóbica podría originarse en los lóbulos prefrontales. Los comportamientos somáticos y motores típicos del pánico son efectuados por el gris periacueductal (GAP) y los núcleos autónomos del tallo cerebral. LC, *locus ceruleus*; LPGi, núcleo paragigantocelular lateral; MD, núcleo talámico mediodorsal; PB, núcleo parabraquial; PrH, núcleo prepósito hipogloso; Sol, núcleo solitario.

entre tanto, el núcleo basal constituye una fuente de acetilcolina. Sobre la corticosterona (cortisol en los humanos) de la corteza suprarrenal, cabe mencionar que al entrar en el cerebro influye en la actividad de la amígdala lateral.

Dos rutas importantes salen de la amígdala lateral; la estría terminal se proyecta a los núcleos septales y al hipocampo; por su parte, la ruta amigdalofugal ventral lo hace al hipotálamo, el hipocampo, el tálamo mediodorsal, la ínsula anterior y el cuerpo estriado ventral, que incluye al núcleo *accumbens*. Esta ruta también contiene conexiones recíprocas directas con la corteza prefrontal orbital y medial, lo mismo que con el giro cingulado anterior.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La amígdala lateral es importante en la adquisición y retención de recuerdos de experiencias emocionales (Chávez *et al.*, 2009; McGaugh, 2004). Las evidencias indican que la memoria no se almacena en la amígdala, sino que la actividad dentro de ésta la consolida en alguna otra parte del cerebro, y la forma, al parecer, por la acción crucial de la liberación de noradrenalina, misma que, proveniente de la médula suprarrenal, activa los receptores del nervio vago, lo que envía señales al núcleo solitario en el tallo cerebral (figura 10-1); este núcleo proyecta fibras noradrenérgicas a los núcleos laterales de la amígdala, y también lo hace al *locus ceruleus*, el cual realiza lo propio con sus fibras noradrenérgicas a la amígdala (Williams y Clayton, 2001; Chang *et al.*, 2005; Miyashita y Williams, 2006). En lo que respecta al núcleo basal, éste proporciona la entrada colinérgica, que, aunque posiblemente no produzca la consolidación de la memoria, desempeña una función moduladora que mejora este proceso, iniciado por la actividad noradrenérgica. El cortisol también desempeña una función importante, pues activa núcleos del tallo cerebral como el solitario, y puede que también actúe en forma directa en la amígdala lateral (Buchanan y Adolphs, 2003).

Las regiones cerebrales en las que influye la amígdala lateral para la consolidación de la memoria incluyen el hipocampo, el núcleo *accumbens* y el núcleo caudado. Las fibras eferentes de la amígdala influyen la memoria relacionada con claves visuales en el núcleo caudado (Packard *et al.*, 1994; Grahn *et al.*, 2009).

Núcleos mediales

La fuente más importante de fibras que entran en la división medial de la amígdala es el bulbo olfativo (figura 11-5); otras, aferentes, surgen del tallo cerebral y se relacionan con sensaciones instintivas, gusto y dolor.

Estas conexiones pueden contribuir a los aspectos emocionales del olor, dolor y gusto. Las eferentes del núcleo intermedio terminan en el hipotálamo, especialmente en el núcleo ventromedial, el cual se vincula con el comportamiento de la alimentación; en tanto, las eferentes hipotalámicas, influidas por la amígdala medial, incluyen aquellas que regulan la pituitaria anterior (capítulo 8).

Núcleo central

El núcleo central de la amígdala recibe señales de los núcleos lateral y medial, así como de los núcleos sensoriales autónomos del tallo cerebral (núcleos solitario y parabraquial; capítulo 10), y es el canal de salida para la amígdala (Bohus *et al.*, 1996). Las eferentes del núcleo central terminan en el núcleo dorsal del vago, así como en otros núcleos motores parasimpático y en la formación reticular del tallo cerebral, incluyendo el gris periacueductal (capítulo 10 y figura 10-3). Otras eferentes también controlan la actividad al hipotálamo (figura 11-5).

Las señales se procesan sobre vías paralelas a través de la amígdala, éstas convergen en el núcleo central (Pitkanen *et al.*, 1997), que tiene relación con la sensibilidad emocional del tono parasimpático y trata con retos ambientales promoviendo respuestas que han sido exitosas en el pasado, asignándoles significado emocional a eventos comunes (Hatfield *et al.*, 1996). Las respuestas de huida o pelea o los comportamientos de congelamiento defensivo pueden ser producidos por un núcleo central y sus conexiones con el gris periacueductal (capítulo 10 y figura 10-3), núcleo que juega un papel clave en la vigilancia del tono autónomo por la retroalimentación de ansiedad. Las conexiones con los núcleos motores autónomos del tallo cerebral proporcionan una ruta por la cual la amígdala modifica directamente al sistema nervioso autónomo. Kreindler y Steriade (1964) encontraron que la estimulación del núcleo central en el gato producía cambios electroencefalográficos (EEG) indicativos de excitación. Las ratas con lesión en el núcleo central no pueden beneficiarse de procedimientos que normalmente mejoran la respuesta a estímulos condicionados (Holland y Gallagher, 1993).

Uncus

El uncus se encuentra superficial a la amígdala en el aspecto ventromedial del lóbulo temporal (figura 5-1). Es caudalmente continuo con el área entorrinal y está rostral con las áreas periamigdaloide y prepiriforme. Su superficie dorsal es la circunvolución amigdaloide (semilunar). La amígdala está por debajo del cuerpo (figura 11-1 y 13-2). El uncus representa la mayor parte del cuerpo de la "pera", por lo cual se nombra piriforme (en forma de pera) al lóbulo.

Consideraciones funcionales y de comportamiento

La función total de la amígdala es asociar el significado emocional con una experiencia común, especial-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

mente cuando ésta se relaciona con ansiedad o miedo (Deakin y Graeff, 1991), ayuda, además, a enfocar la atención en el estímulo crítico a costa de estímulos irrelevantes. La pérdida de temor observada en el síndrome Kluver-Bucy se atribuye a la destrucción bilateral de la amígdala (ver abajo). La sensación de ansiedad se aprecia en la corteza orbital prefrontal y, posiblemente, en la circunvolución cingulada a través de proyecciones de la amígdala, éstas, de la amígdala al hipotálamo, así como a las conexiones recíprocas hipotalámicas-prefrontales son la base de las reacciones endocrinas, autónomas y de comportamiento a situaciones emocionales. La localización de la amígdala con respecto a la corteza prefrontal y a los centros autónomos es consistente con el papel que juega en el aprendizaje de relaciones entre estímulos y comportamientos sociales importantes (Aggleton, 1993).

De los 5 a 7 años de edad es un periodo crítico para el desarrollo del reconocimiento facial relacionado con las emociones (Tremblay *et al.*, 2001); en tanto, en la edad adulta se presta menor atención a estímulos emocionales negativos que a positivos. Otros hallazgos demostraron que tanto en adultos jóvenes como en mayores la amígdala se activaba al observar imágenes emocionales, pero la activación fue mayor en los segundos al presentar fotografías emocionales positivas (Mather *et al.*, 2004). Por el contrario, Schwartz *et al.* (2003) demostraron que infantes con temperamento social inhibido tienden a madurar como adultos con una personalidad similar; entonces, muestran una activación mayor de la amígdala bilateral a rostros nuevos de lo que lo hacen los individuos no inhibidos. Aunque la amígdala parece responder a expresiones de temor, la estimulación de su lado izquierdo se relacionó de forma positiva con el grado de extroversión (Canli *et al.*, 2002), aspecto de la personalidad que puede influir la respuesta cerebral a estímulos emocionalmente importantes.

La amígdala responde a rostros emocionalmente expresivos y a otras imágenes emocionales, al margen del foco real de atención (figura 11-7) (Vuilleumier *et al.*, 2001, 2002; Morris *et al.*, 2002). La evidencia indica que no sólo detecta amenazas faciales sino que determina también si dichas amenazas son hacia un sujeto o hacia otro lado (Adams *et al.*, 2003**).** Parece haber al menos dos rutas por las cuales las señales sensoriales alcanzan la amígdala: una cortical, que involucra la corteza estriada, y otra más directa que implica una senda extraestriada subcortical que incluye el colículo y el pulvinar superiores (capítulo 9) (Morris *et al.*, 1999). La amígdala discrimina entre objetivos visuales emocionales y no emocionales, aunque la imagen sea observada tan rápido que el sujeto no advierte conscientemente haberlo hecho (Morris *et al.*, 1998; Whalen *et al.*, 1998; Killgore y Yurgelun-Todd, 2004). La activación de la amígdala proporciona evidencia para la habilitación contextual de objetivos visuales, ya que envía proyecciones retroalimentadas a la senda visual para atraer la atención de objetivos emocionales (figura 4-6). Además, la amígdala izquierda más que la derecha responde cuando observa imágenes visuales sexualmente explícitas y es más notoria la activación en varones que en mujeres (Hamann *et al.*, 2004). Junto con el hipocampo, es responsable del condicionamiento al miedo, es decir, es la asociación de un estímulo neutral con otro que evoca temor (Dolan, 2002); por otro lado, no parece ser crítica para el comportamiento social típico de las especies, pero es importante para inhibir dicho comportamiento al evaluar a individuos nuevos y buscar señales de amenaza (Amaral, 2003). La amígdala está lateralizada con base en el sexo. La memoria intensificada para películas emocionales vistas en un ambiente experimental se correlacionó con alta actividad en la amígdala derecha para los varones, mientras que la misma situación, pero en mujeres, se relacionó con incremento de la actividad en la amígdala izquierda (Cahill *et al.*, 2001).

Morris *et al.* (1998) especularon que la amígdala derecha se involucra más en la detección inconsciente de estímulos emocionales significativos, al tiempo que la izquierda lo hace, pero con el procesamiento consciente. Hay evidencia de que la amígdala derecha es crítica en el procesamiento del contenido emocional inherente de estímulos (Phelphs *et al.*, 2001; Nomura *et al.*, 2004); asimismo, mostró habituación más rápida a estímulos de temor que la amígdala izquierda, especialmente al procesar expresiones faciales (Hariri *et al.*, 2002).

En humanos, la estimulación eléctrica de la amígdala produce sentimientos de temor y ansiedad, así como reacciones autónomas consistentes en miedo (Gloor *et al.*, 1981). En mamíferos hembras, dicha estimulación en la división medial de la amígdala produce ovulación y contracción uterina e induce erección fálica en el macho. Otro aspecto a considerar es la actividad sexual exagerada e indiscriminada que puede ocasionar el daño bilateral de la amígdala (Sachs y Meisel, 1994). La vía espinal rafe descendente que regula las señales de dolor recibidas es también otra fibra de la amígdala.

Las proyecciones de ésta a los núcleos motor y autónomo del tallo cerebral median las reacciones autónoma y facial a estímulos de miedo. En ga-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

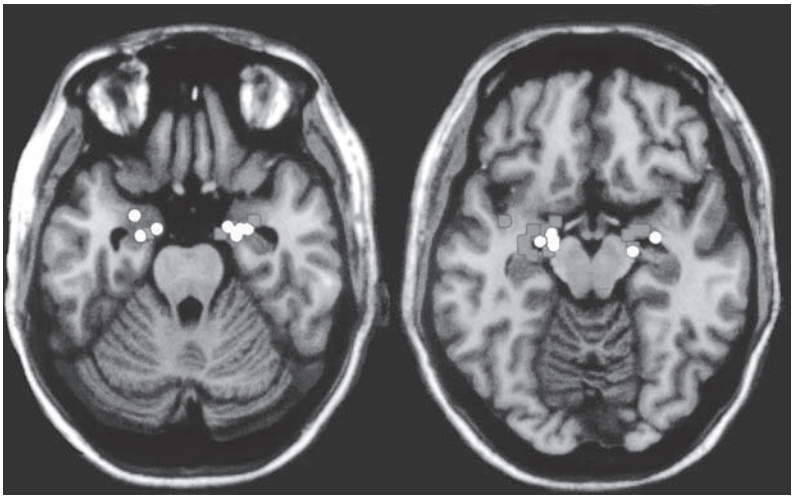


Figura 11-7. Imágenes funcionales de resonancia magnética demuestran activación de ambas amígdalas: izquierda y derecha al procesar expresiones faciales de terror (verde) así como durante temor condicionado (rojo) (ver lámina de color). Las expresiones de terror producen más actividad del lado izquierdo de la amígdala superior que del lado derecho, mientras que la respuesta al temor condicionado tiene una distribución más equidistante. (Reproducido con autorización de Vass, 2004). Ver también lámina de color al final del capítulo 12.

tos, la estimulación eléctrica del núcleo central de la amígdala provoca cambios conductuales y de autonomía que semejan un estado de temor, incluyendo aumento en la tasa cardiaca y respiratoria y en la presión sanguínea; aunque se debe ser cuidadoso, pues una estimulación severa genera úlceras estomacales en ratas, a más de que un estímulo de este tipo en la división medial produce también altos niveles de plasma de la corticosterona, posiblemente por medio de proyecciones al hipotálamo. Las fibras dopaminérgicas que se proyectan de la amígdala al hipocampo son parte de un sistema de recompensa significativo para el comportamiento (Blum *et al.*, 1996).

Hermann *et al.* (1992) encontraron que en 13 de 15 pacientes con temor ictal (epiléptico), la actividad EEG anormal se originó desde las estructuras límbicas del lóbulo temporal derecho, especialmente desde la amígdala. Es fácil especular cómo la actividad ictal en esta región puede ocasionar aumento de la ansiedad y manifestaciones psiquiátricas, lo que se observa en ataques de pánico o agresión patológica.

Durante la estimulación del lóbulo temporal, se han experimentado alucinaciones, sus formas más complejas se asocian con lesiones en la porción anterior del lóbulo temporal, el cual contiene la amígdala, el uncus y el hipocampo anterior. Por su parte, la actividad epiléptica en las diferentes regiones límbico-temporales puede resultar en la generación de síndromes muy similares a otros desórdenes psiquiátricos "funcionales". Un papel "debe leerlo" de Mesulam (1981) describe en detalle 12 de dichos casos; en esta serie los pacientes exhibieron personalidades múltiples, ataques de pánico y delirios de posesión. En la mayoría de los casos, la imagen estructural (tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética) fue normal, y la EEG reveló la actividad eléctrica anormal.

Como la incidencia más alta de complicaciones psiquiátricas entre pacientes con epilepsia en el lóbulo temporal está en aquéllos con clavos foci en el área temporal anterior, se asume que éstos causan activación anormal en el complejo amigdaloide. Sin embargo, se debe observar que la evidencia no apoya la noción de que la agresión dirigida u organizada puede ser una consecuencia directa o una manifestación de actividad de un ataque apopléjico en proceso. Entre tanto, la amigdalectomía quirúrgica se ha realizado para aliviar agresión severa e intratable.

Donde la destrucción bilateral de la amígdala y de las estructuras circundantes produce síndrome de Kluver-Bucy (capítulo 13), desorden caracterizado por docilidad excesiva, falta de respuesta al miedo e hipersexualidad (Delis y Lucas, 1996). Un daño temporolímbico bilateral en los humanos produce un patrón de comportamiento similar, acompañado frecuentemente de amnesia, afasia y agnosia visual (Aggleton, 1992); además, los pacientes presentan pocas respuestas fuertes a estímulos provocativos, y la agresión es rara (Saver *et al.*, 1996).

En lo que respecta a la ansiedad, el grado que de ésta experimentaron los adictos a la cocaína igualó el aumento del metabolismo de glucosa cerebral en la corteza frontal y la amígdala (London *et al.*, 1996),

Viñeta clínica

Un hombre de 40 años con historia de epilepsia postraumática desarrolló comportamiento hiperoral y otros cambios después de un ataque epiléptico. Por resolución de la actividad epileptiforme anormal, mostró apetito voraz y hábitos alimenticios indiscriminados que incluían comer toallas de papel, plantas, vasos de unicel y heces; incluso

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñeta clínica (continuación)

en alguna ocasión bebió orina de la bolsa del catéter, también vagó por la habitación palpando muchos objetos y frecuentemente anduvo por los cuartos de otros pacientes tocándolos. Aunque agresivo al principio, se volvió muy agradable y dócil; presentaba desde síndrome de Kluver-Bucy hasta daño en la amígdala. Su comportamiento hiperoral le ocasionó muerte por asfixia. El individuo tuvo un paro respiratorio después de rellenarse la boca con gasa quirúrgica. La neuropatología reveló ausencia virtual del complejo amigdaloide izquierdo y atrofia de la amígdala derecha (Mendez y Foti, 1997).

en la que el incremento en los niveles de glutamato podría mediar en dicha ansia (Kalivas *et al.*, 1998).

En tanto, el flujo de sangre a la amígdala izquierda creció significativamente en pacientes con depresión unipolar mayor. Al respecto, se ha propuesto un circuito que incluya la corteza prefrontal, la amígdala y partes relacionadas de los ganglios basales y del tálamo medial para describir la neuroanatomía funcional de la depresión (Drevets *et al.*, 1992). En otros estudios, se encontró que la amígdala era mayor en pacientes con desorden bipolar que en sujetos control. Otras estructuras (el tálamo, el pálido y el estriado) presentaron modesto alargamiento (Strakowski *et al.*, 1999).

Neurogénesis

Las figuras mitóticas que reflejan la división celular de las neuronas se observaron desde hace mucho en la pared del ventrículo lateral de la rata (Allen, 1912); hoy, se acepta en general que nuevas neuronas (neurogénesis) se dan en dos regiones del cerebro adulto; una es el sistema olfatorio, donde las neuronas se forman en la pared del prosencéfalo anterior, en la zona subventricular que se halla en las profundidades de la cavidad del ventrículo lateral, cuando las células maduran y migran al lóbulo olfatorio, en el que se diferencian en neuronas granulares o inhibitorias periglomerulares (Doetsch *et al.*, 1999). La segunda región neurogénica es la zona subgranular del giro dentado la cual es una capa delgada que mide sólo tres células de profundidad (Seri *et al.*, 2004); cuando estas células maduran, migran a la zona de las células granulares en donde se diferencian en neuronas granulares excitatorias y células gliales en el giro dentado, lo mismo que en el CA1 del hipocampo (Ambrogini *et al.*, 2004; Jin *et al.*, 2004; Verwer *et al.*, 2007). Se sospecha que otras áreas sustentan la neurogénesis: la neocorteza (Gould *et al.*, 2001; Dayer *et al.*, 2005), el cuerpo estriado (Bedard *et al.*, 2006; Luzzatti *et al.*, 2006), la amígdala (Fowler *et al.*, 2002) y el hipotálamo (Fowler *et al.*, 2002). Así pues, la neurogénesis se ha establecido completamente en los humanos y en los animales (Ericksson *et al.*, 1998; Manganas *et al.*, 2007).

Jacob (2002) sugiere que las células nuevas podrían mantenerse siguiendo un proceso llamado "úsalo o piérdelo". Incluso se ha estimado que en la rata adulta cada día se agregan más de 10 000 células nuevas a la circunvolución dentada (Cameron y McKay, 2001). Las neuronas nacientes son excitadas por el ácido γ-aminobutírico (GABA), para activar los receptores GABAérgicos que controlan el crecimiento y la diferenciación de las dendritas y las sinapsis (Overstreet-Waldiche *et al.*, 2005; Ge *et al.*, 2006, 2007); producido un excedente de neuronas, las que no se utilizan al cabo de 2 o 3 semanas se pierden mediante una muerte celular programada (apoptosis) (Biebl *et al.*, 2000; Kempermann *et al.*, 2003). Luego entonces, la neurogénesis ocurre durante toda la vida, como se percibe en los roedores, pero disminuye en forma significativa con la edad (Kempermann, 2005), lo que ocurre de igual manera en los humanos (Manganas *et al.*, 2007).

Hay varios factores del crecimiento que se asocian con diferentes etapas de la neurogénesis adulta; por ejemplo, la proliferación, la diferenciación y la supervivencia de las neuronas nuevas se basan en el factor 2 de crecimiento de fibroblasto (FCF-2) (Rai *et al.*, 2007), el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (FCI-1) (Alberg *et al.*, 2003; Trejo *et al.*, 2008) y el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) (Jim *et al.*, 2002; Schanzer *et al.*, 2004). Una buena neurogénesis también depende de factores neurotrópicos como el derivado del cerebro (FCNDC) (Scharfman *et al.*, 2005) y el factor de crecimiento nervioso (FCN) (Frielingsdorf *et al.*, 2007). Incluso se ha demostrado que choques electroconvulsivos la promueven (Madsen *et al.*, 2000).

Las fibras glutamatérgicas que surgen en la corteza entorrinal, pasan por la ruta perforante y terminan en el giro dentado regulan la neurogénesis en el hipocampo. Por otro lado, se ha demostrado que la entrada excitatoria que actúa en los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) la inhiben (Bursztain *et al.*, 2007; Nacher *et al.*, 2007); en cambio, la estimulación del ácido α-amino-5-hidroxi-3-metil-4-isoxalona propiónico (AMPA) y los receptores de kainato aumentan la neurogénesis hipocampal (Bai *et al.*, 2003; Jessberger *et al.*, 2007). Se ha examinado el efecto de la activación de otras rutas de neurotransmisores, resultados que Balu y Lucki analizaron exhaustivamente (2009).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

En otro tema, es necesario mencionar que se ha documentado que el estrés afecta el aprendizaje y la memoria (Stranahan *et al.*, 2008), y que posiblemente opere bajo otros mecanismos; mas lo que sí se ha demostrado es que ejerce un fuerte efecto negativo en la neurogénesis hipocampal adulta (Mirescu y Gould, 2006; Airan *et al.*, 2007). Por el contrario, varios estudios experimentales han revelado que el ejercicio voluntario y un ambiente enriquecido aumentan la neurogénesis hipocampal en los animales (van Praag *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 2003; Bruel-Jungerman *et al.*, 2005, 2007).

Asimismo, el aprendizaje y la memoria se deterioran en pacientes con depresión (Austin *et al.*, 2001; Fossati *et al.*, 2002), quienes manifiestan un menor volumen hipocampal (Bremner *et al.*, 2000; Sheline *et al.*, 2003). Las evidencias indican que la reducción se debe a menores arborización dendrítica y cantidad de células gliales más que a la pérdida neuronal (Reif *et al.*, 2006), misma que posiblemente no contribuya a la depresión; en tanto que la neurogénesis corresponde a los efectos benéficos de la terapia afectiva con fármacos antidepresivos. El tiempo de acción de los fármacos antidepresivos empata con el necesario para un incremento en la neurogénesis en roedores (Nakagawa *et al.*, 2002).

La neurogénesis disminuye en pacientes con esquizofrenia (Reif *et al.*, 2006), aunque la aplicación de medicamentos antipsicóticos muestra efectos mixtos en el mejoramiento de este proceso neuronal (Halim *et al.*, 2004; 2004; Kodama *et al.*, 2004; Schmitt *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2004).

Esquizofrenia

En la esquizofrenia se ha reportado alargamiento ventricular de hasta 33% (Pakkenberg, 1987), el mayor registro se da en el cuerno temporal del ventrículo lateral (Brown *et al.*, 1986), en tanto que el alargamiento ventricular es un reflejo de la pérdida del tejido cerebral, la cual, en el padecimiento en cuestión, se da en mayor medida en la formación y la circunvolución hipocámpicas y la amígdala (Bogerts *et al.*, 1985; Nelson *et al.*, 1998; Velakoulis *et al.*, 1999). En comparación con sujetos normales control, se han reportado volúmenes más bajos en los lóbulos temporales de esquizofrénicos; mientras que en ejercicios longitudinales en un promedio de 15 (esquizofrénicos) y 68 meses (controles), los volúmenes de los lóbulos temporales de ambos grupos disminuyeron. Esta reducción se relacionó con la edad y con una disminución neurocognitiva en los sujetos control. Resulta interesante que la reducción del volumen del lóbulo temporal en el grupo esquizofrénico se vinculó con mejora en los delirios y desórdenes del pensamiento (Gur *et al.*, 1998).

Se cree que en la esquizofrenia la organización de las células piramidales en el hipocampo está perturbada. Al compararse con sujetos normales de control, el grado de reducción en el volumen del tejido del hipocampo y la amígdala en pacientes con esquizofrenia se correlaciona con la severidad de síntomas psicóticos positivos (Guze y Gitlin, 1994): delirios, alucinaciones e ideas paranoicas (síntomas positivos de esquizofrenia) están asociados con disfunciones temporolímbicas (Bogerts, 1998); por su parte, la distorsión de la realidad (delirios y alucinaciones) se relaciona con aumento de flujo sanguíneo en las estructuras del lóbulo mesiotemporal izquierdo (Liddle *et al.*, 1992).

La hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia sugiere que hay una interrupción en la transmisión del glutamato al hipocampo. El antagonismo del ácido receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA) ha producido en sujetos normales efectos conductuales y cognitivos similares a los de la esquizofrenia (Krystal *et al.*, 1999). Se propone que una reducción en la transmisión excitadora, especialmente en CA1, disminuirá la estimulación glutamatérgica de la corteza cingulada anterior, del núcleo *accumbens* y de la corteza temporal (Tamminga, 1998, 1999). En tanto, las neuronas del hipocampo parecen ser especialmente vulnerables después de daño cerebral traumático (McCarthy, 2003).

Estudios de imágenes han revelado en numerosas regiones corticales diferencias entre sujetos control y pacientes esquizofrénicos. Los hallazgos más contundentes están en el lóbulo temporal medial (Kotrla y Weinberger, 1995). En la histología, las anomalías de la corteza entorrinal han jugado un papel importante en discusiones de sustratos neuroanatómicos de esquizofrenia. Se reporta una reducción bilateral en el volumen total del hipocampo en pacientes con esquizofrenia (Nelson *et al.*, 1998), así como disminuciones en la densidad media neuronal (Krimer *et al.*, 1997) junto con destrucción de capas corticales y reducción en el tamaño neuronal medio (Heckers y Heinsen, 1991; Jacob y Beckmann, 1994). Si es verdad que el número de neuronas se mantiene constante mientras el volumen de tejido se reduce, entonces quiere decir que hay conectividad anormal ("cableado"); en estos casos, las áreas más afectadas incluyen la corteza entorrinal, el subículo y las regiones anterior izquierda y media de CA1 y CA2 en el hipocampo (Arnold *et al.*, 1995; Narr *et al.*, 2004). Estas anomalías son compatibles con modelos del desarrollo neuronal de esquizofrenia que describen corte sináptico anormal y migración embriológica anormal de neuronas (Arnold *et al.*, 1997); no obstante,

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

también hay reportes de disminución selectiva en el número actual de células no piramidales de CA2 en esquizofrénicos y maniaco-depresivos, que indica que la pérdida de células en el hipocampo podría ser un factor que contribuye en la fisiopatología de psicosis mayores (Benes *et al.*, 1998).

Heckers (2001) resume los hallazgos del hipocampo sobre la esquizofrenia en tres puntos. Primero, la mayoría de los estudios comprobaron disminución del volumen del hipocampo en pacientes esquizofrénicos (descenso sutil y en el orden de 4% comparado con controles saludables). Siendo esto significativamente diferente de la reducción pronunciada del volumen en desórdenes neurodegenerativos como en el Alzheimer. Segundo, la reducción se percibe con mayor prontitud en el proceso de la enfermedad, con evidencia de la subsecuente lenta progresión de pérdida de peso. Tercero, la pérdida de volumen podría estar afectando ciertas partes del hipocampo más que a otras (algunos estudios informan que la pérdida de volumen afecta principalmente a la mitad anterior del hipocampo). Esto indica que no todas las funciones del hipocampo están dañadas durante la esquizofrenia.

Estudios recientes extendieron los hallazgos a niños en riesgo (hijos de padres esquizofrénicos). Pantelis *et al.* (2003), por ejemplo, analizaron a 75 sujetos de alto riesgo durante un año: los pacientes con formación hipocámpica derecha, prefrontal y regiones corticales cinguladas más pequeñas (23 sujetos) desarrollaron síntomas psicóticos, que no presentaban al inicio del estudio. En cambio, otros 52 pacientes con volúmenes corticales más normales (también sujetos con alto riesgo) no desarrollaron dichos síntomas durante el seguimiento.

Depresión y trastorno bipolar

El trastorno de depresión mayor y el trastorno bipolar tienen en común el episodio depresivo mayor, en el que son comunes los síntomas de ansiedad, misma que forma parte del trastorno de pánico, la fobia social, el síndrome de estrés postraumático y el trastorno obsesivo-compulsivo (Kessler *et al.*, 2005). Se considera que los trastornos anímicos reflejan una disfunción en todos los circuitos y no en una estructura cerebral aislada (Drevets *et al.*, 2004). Uno de éstos es el circuito límbico-cortical-estriado-palidal-talámico, cuyas estructuras límbicas incluyen la amígdala y el subículo hipocampal (Ongür *et al.*, 2003).

En el caso del trastorno depresivo mayor de aparición temprana recurrente y/o en el trastorno bipolar, se han visto anormalidades neuroanatómicas en las estructuras límbicas, donde se han informado reducciones en el volumen, los conteos de células, el metabolismo y el flujo sanguíneo en la amígdala y el hipocampo (Ongür *et al.*, 2003; Drevets, 2007; Drevets *et al.*, 2008). También se ha informado de una reducción en el volumen del hipocampo de hasta 19%, pérdida que al parecer se correlacionó con el tiempo en que se estuvo deprimido (Sheline *et al.*, 2003; Neumeister *et al.*, 2005). Drevets y Price (2005) y Hasler *et al.* (2008) descubrieron que la actividad de la amígdala, lo mismo que la de la corteza cingulada anterior subgenual y la corteza prefrontal ventromedial, aumentó proporcionalmente a la gravedad de la depresión. Hasler *et al.* (2008, 2009), lo mismo que Neumeister *et al.* (2004), también descubrieron que la tasa de metabolización y de flujo sanguíneo disminuyó con un tratamiento antidepresivo exitoso, pero se incrementó de nuevo con el regreso de los síntomas depresivos. Otros investigadores informaron que, en un estudio, se vio afectada la actividad de la amígdala izquierda en los sujetos deprimidos al ver rostros temerosos y palabras tristes (Thomas *et al.*, 2001; Siegle *et al.*, 2002; Drevets, 2003). Además, estudios histopatológicos han demostrado una menor cantidad de células gliales en la amígdala, pero no una pérdida de neuronas o sinapsis (Eastwood y Harrison, 2000; Cotter *et al.*, 2002); Hamidi *et al.* (2004), por su parte, plantearon que la pérdida de células gliales se debió a la pérdida de oligodendrocitos productores de mielina.

Trastorno por estrés postraumático

En los estudios se ha descubierto que el flujo sanguíneo que corre a las estructuras límbicas y paralímbicas derechas, incluida la amígdala, aumentó en pacientes con TEPT en condiciones provocadas. Se especula que la activación de estas áreas cerebrales refleja emociones o recuerdos emocionales intensos y posiblemente no sea específica del TEPT (Rauch *et al.*, 1996). Hay evidencias de una reducción en el volumen del hipocampo en los adultos que se vieron expuestos a estrés infantil, pero no en niños y adolescentes con TEPT (DeBellis *et al.*, 2002; Bremner, 2003).

Hendler *et al.* (2003) y Lindauer *et al.* (2004) informaron que los pacientes (en comparación con los sujetos control) expuestos a recordatorios de sucesos traumáticos manifestaron una mayor respuesta en la amígdala y una menor activación de la corteza prefrontal medial ventral. Estos resultados soportan un modelo que comprende una mayor reactividad de la amígdala y el temor asociado. Esto se aúna a una supresión inadecuada de la amígdala por parte de la corteza prefrontal medial ventral (Rauch *et al.*, 2006).

La exposición al estrés activa simultáneamente muchos sistemas (adrenalina, acetilcolina, corticosteroides, etc.), éstos, para producir sus resultados finales, actúan concertadamente y no en forma individual, y si bien tienen efectos mixtos, en su mayor parte ejer-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

cen una influencia excitatoria en las neuronas de la amígdala y el hipocampo. No sólo inician un aumento en los patrones de disparo neuronal, sino que también facilitan la respuesta de largo plazo (potenciación de largo plazo) (Lynch 2004), la cual se estima importante en el proceso de codificación de la información (Joëls *et al.*, 2008).

Los niveles de corticosteroides aumentan en un periodo de entre 30 y 60 minutos en contraposición a la casi instantánea respuesta neural, lo que conlleva una fase tardía de reacción al estrés. Los receptores de glucocorticoides en CA1 son los más estudiados (Joëls, 2009). Debido a una cascada de sucesos, se atenúa la transmisión de las señales excitatorias a través de CA1 junto con la potenciación de largo plazo en el hipocampo (Wiegert *et al.*, 2006). La fase inicial de la excitación termina y la actividad hipocampal regresa a los niveles previos al estrés (Joëls *et al.*, 2008). Todo esto tiene un efecto rector en el eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal.

La exposición a sucesos, que suponen una amenaza para la vida, activa significativamente las neuronas de la amígdala. Según propone un modelo sobre el TEPT, los individuos vulnerables tienen una disfunción en el eje pituitario-suprarrenal combinado con una mayor actividad simpática (Yehuda, 2006). Estos individuos expresan la fase excitatoria temprana, en la que rige la pulsión simpática, y carecen del efecto inhibitorio completo de la segunda fase. En consecuencia, la excitación central continúa y, posiblemente, aumente sin limitación por parte de los mecanismos de adaptación normales en los que median las hormonas corticosteroides (Joëls *et al.*, 2008).

Trastorno de personalidad limítrofe

En varios estudios, se ha informado una reducción en el volumen de la amígdala en sujetos con el trastorno de personalidad limítrofe (TPL) en comparación con los sujetos control (Schmahl *et al.*, 2003; Tebartz *et al.*, 2003), lo cual no se ha replicado en otros estudios (Zetzsche *et al.*, 2006; New *et al.*, 2007), pues en uno de ellos, por ejemplo, se descubrió que la exposición a imágenes que provocaban emociones negativas produjo un aumento en la actividad en los sujetos con TPL superior a la de los sujetos control, pero ninguna diferencia cuando se les presentó imágenes neutrales (Herpertz *et al.*, 2001). Se interpretó que la hipersensibilidad en la respuesta de la amígdala era resultado de la disminución en la inhibición por parte de la corteza prefrontal medial (New *et al.*, 2008).

Autismo

En los niños, las reducciones en el volumen de la amígdala y el hipocampo, así como en el giro temporal superior y la corteza parietal anterior, quizá reflejen una vulnerabilidad genética a la esquizofrenia y al trastorno esquizotípico. En un estudio, estas reducciones fueron mayores en el giro temporal superior y la amígdala (Yuii *et al.*, 2009), de la que, por el contrario, se ha informado que su volumen aumenta en los niños autistas más pequeños (3 A 4 años), pero no en los mayores (13 a 19 años) (Sparks *et al.*, 2002; Schumann *et al.*, 2004). Asimismo, se han apreciado reducciones en el volumen de la amígdala en adultos con autismo (Aylward *et al.*, 1999; Pierce *et al.*, 2001). Munson *et al.* (2006) descubrieron que el incremento en el volumen de la amígdala derecha entre los 3 y 4 años se correlacionó con un funcionamiento social deficiente a los seis años de edad.

En un estudio de Mosconi *et al.* (2009), entre los 2 y 4 años de edad el volumen de la amígdala aumentó bilateralmente en 16% de los sujetos autistas, en comparación con los sujetos control; sin embargo, la tasa de crecimiento no difirió entre ambos grupos, y el volumen de la amígdala derecha en el grupo autista se alargó en forma desproporcionada. Las puntuaciones que representaban el contacto visual social mostraron una asociación positiva significativa con el volumen de la amígdala, aun cuando los niños autistas expresaron menos contacto visual social. También se ha informado que la reducción en el contacto visual se asocia con una reducción en el volumen de la amígdala en adolescentes y adultos con autismo (Nacewicz *et al.*, 2006). Se ha propuesto un modelo del autismo por "carga alostática" según el cual la exposición repetida a un suceso sumamente estimulante genera una respuesta compensatoria (alostasis) que se percibe como una arborización dendrítica creciente en la amígdala. Una vez que se alcanza un umbral (carga alostática), la producción excesiva de las hormonas del estrés genera la muerte celular en la amígdala (Nacewicz *et al.*, 2006; Shumann y Amaral, 2006).

Bauman y Kemper (1985) descubrieron en niños con autismo un aumento en la densidad neuronal y una reducción en el tamaño de las neuronas en el hipocampo y en algunas partes de la amígdala.

Trastorno de pánico

Se ha informado un menor volumen de la amígdala en el trastorno de pánico (Massana *et al.*, 2003) y en la aparición temprana del trastorno bipolar (Dickstein *et al.*, 2005), a lo que es posible que contribuya un mal funcionamiento de la neurogénesis (MacKinnon y Zamoiski, 2006). En cambio, en estudios con pacientes adultos con trastorno bipolar no se han encontrado reducciones similares (Strakowski *et al.*, 2005). Sharma *et al.* (2003) informaron reducción en el volumen

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la corteza prefrontal medial y el giro cingulado anterior subgenual, la cual está estrechamente ligada a la amígdala.

Hay evidencias de la activación de las neuronas noradrenérgicas durante el desarrollo de los ataques de pánico (Bailey *et al.*, 2003) y la mania, lo mismo que en los individuos bipolares (Young *et al.*, 1994; Joyce *et al.*, 1995). Por otro lado, se ha informado que la activación de la corteza prefrontal aumenta y disminuye al comparar a individuos bipolares y actualmente maniacos con sujetos control (Blumberg *et al.*, 2000).

Se ha propuesto que la aparición de los episodios maniacos, depresivos y de pánico se deriva de una percepción falsa o equivocada sobre la importancia emocional de objetos familiares. El estado patológico persiste hasta que se corrige la deficiencia. Esto supone que la amígdala reacciona en forma excesiva al asignar emociones a estímulos relativamente neutrales; en tanto que el estado patológico persiste hasta que la corteza prefrontal medial es capaz de suprimir la actividad en la amígdala (MacKinnon y Zamoiski, 2006).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Aggleton, J.P. (2000). *The Amygdala: A Functional Analysis.* Oxford: Oxford University Press.

Christianson, S.A. (1992). *The Handbook of Emotion and Memory: Research and Theory.* Hillsdale, N.J.: Lawrence Eribaum Associates.

Ekman, P., Campos, J.J., Davidson, R.J., y deWaal, F.B.M. (2003). Emotions inside out. *Annals of the New York Academy of Sciences* (vol. 1000). New York: The New York Academy of Sciences.

Gloor, P. (1997). *The Temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press.

McGinty, J.F. Advancing from the ventral striatum to the extended amygdala. *Annals of the New York Academy of Sciences* (vol. 877). New York: The New York Academy of Sciences.

Trimble, M.R., y Bolwig, T.G. (1992). *The Temporal Labes and the Limbic System*. Petersfield, UK: Wrightson Biomedical Publishing.

Whalen, P.J., y Phelps, E.A. (2009). *The Human Amygdala*. NewYork: Guilford Press.

REFERENCIAS

Aberg, M.A., Aberg, N.D., Palmer, T.D., Alborn, A.M., Carlsson-Skwirut, C., Bang, P., Rosengren, L.E., *et al.* (2003). IGF-1 has a direct proliferative effect in adult hippocampal progenitor cells. *Mol. Cell. Neurosci. 24*:23-40.

Adams, R.B. Jr., Gordon, H.L, Baird, A.A., Ambady, N., y Kleck, R.E. (2003). *Science. 300*:1536.

Adier, L.E., Olincy, A., Waldo, M., Harris, J.G., Griffith, J., Stevens, K., Flach, K., *et al.* (1998). Schizophrenia, sensory gating, and nicotinic receptors. *Schizophr. Bull. 24*:189-202.

Adolphs, R., Tranel, D., Damasio, H., y Damasio, A.R. (1995). Fear and the human amygdala. *J. Neurosci. 15*:5879-5891.

Aggleton, J.P. (1992). The functional effects of amygdala lesions in humans: A comparison with findings from monkeys. In: J.P. Aggleton (ed.). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, pp. 485-503.

Aggleton, J.P. (1993). The contribution of the amygdala to normal and abnormal emotional states. *Trends Neurosci. 16*:328-333.

Airan, R.E., Meltzer, L.A., Roy, M., Gong, Y., Chen, H., y Deisseroth, K. (2007). High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science. 317*:819-823.

Alheid, G.F., y Heimer, L. (1996). Theories of basal forebrain organization and the "emotional motor system". *Prog. Brain Res. 107*:461-484.

Allen, E. (1912). The cessation of the mitosis in the central nervous system of the albino rat. *J. Comp. Neurol. 22*:547-568.

Amaral, D.G. (2003). The amygdala, social behavior, and danger detection. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1000*:337-347.

Amaral, D.G., Price, J.L., Pitkanen, A., y Carmichael, S.T. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: J.P. Aggleton (ed.). *The Amygdala*. New York: Wiley, pp. 1-66.

Ambrogini, R., Lattanzi, D., Ciuffoli, S., Agostini, D., Bertini, L., Stocchi, V., Santi, S., *et al.* (2004). Morpho-functional characterization of neuronal cells at different stages of maturation in granule cell layer of adult rat dentate gyrus. *Brain Res. 1017*:21-31.

Arnold, S.E., Franz, B.A., Gur, R.C., Gur, R.E., Shapiro, R.M., Moberg, P.J., y Trojanowski, J.Q. (1995). Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortico-hippocampal interactions. *Am. J. Psychiatry. 152*:738-748.

Arnold, S.E., Ruscheinsky, D.D., y Han, L.-Y. (1997). Further evidence of abnormal cytoarchitecture of the entorhinal cortex in schizophrenia using spatial point pattern analyses. *Biol. Psychiatry. 42*:639-647.

Austin, M.R, Mitchell, P, y Goodwin, G.M. (2001). Cognitive deficits in depression: Possible implications for

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

functional neuropathology. *Br. J. Psychiatry. 178*:200-206.

Aylward, E.H., Minshew, N.J., Goldstein, G., Honeycutt, N.A., Augustine, A.M., Yates, K.O., Barta, P.E., *et al.* (1999). MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology. 53*:2145-2150.

Bai, F., Bergeron, M., y Nelson, D.L. (2003). Chronic AMPA receptor potentiator (LY451646) treatment increases cell proliferation in adult rat hippocampus. *Neuropharmacology*. *44*:1013-1021.

Bailey, J.E., Argyropoulos, S.V., Lightman, S.L., y Nutt, D.J. (2003). Does the brain noradrenaline network mediate the effects of the CO2 challenge? *J. Psychopharmacol. 17*:252-259.

Balu, D.T., y Lucki, I. (2009). Adult hippocampal neurogenesis: Regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci. Biobehav. Rev. 33*:232-252.

Bauman, N.M., y Kemper, T. (1985). Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology. 35*:866-874.

Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., y Damasio, A.R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science. 269*:1115-1118.

Bedard, A., Gravel, C., y Parent, A. (2006). Chemical characterization of newly generated neurons in the striatum of adult primates. *Exp. Brain Res. 170*:501-512.

Benes, F.M., Kwok, E.W., Vincent, S.L., y Todtenkopf, M.S. (1998). A reduction of nonpyramidal cells in sector CA2 of patients with schizophrenics and manic depressives. *Biol. Psychiatry. 44*:88-97.

Biebl, M., Cooper, C.M., Winkler, J., y Kuhn, H.G. (2000). Analysis of neurogenesis and programmed cell death reveals a self-renewing capacity in the adult rat brain. *Neurosci. Lett. 291*:17-20.

Blum, K., Cull, J.G., Braverman, E.R., y Comings, D.E. (1996). Reward deficiency syndrome. *Am. Sci. 84*:132-145.

Blumberg, H.P., Stern, E., Martinez, D., Ricketts, S., de Asis J., White, T., Epstein, J., *et al.* (2000). Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol. Psychiatry. 48*:1045-1052.

Bogerts, B. (1998). The temporolimbic system theory of positive schizophrenic symptoms. *Schizophr. Bull. 23*:423-43.

Bogerts, B., Meertz, E., y Schonfeldt-Bausch, R. (1985). Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia: A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch. Gen. Psychiatry. 42*:784-791.

Bohus, B., Koolhaas, J.M., Luiten, P.G.M., Korte, S.M., Roozendaal, B., y Wiersma, A. (1996). The neurobiology of the central nucleus of the amygdala in relation to neuroendocrine and autonomic outflow. In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System. Prog. Brain Res. 107*:447-460.

Bremner, J.D. (2003). Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. North Am. 12*:271-292.

Bremner, J.D., Narayan, M., Anderson, E.R., Staib, L.H., Miller, H.L., y Charney, D.S. (2000). Hippocampal volume reduction in major depression. *Am. J. Psychiatry. 157*:115-118.

Brown, J., Cooper-Kuhn, C.M., Kempermann, G., Van Praag, H., Winkler, J., Gage, F.H., y Kuhn, H.G. (2003). Enriched environment and physical activity stimulate hippocampal but not olfactory bulb neurogenesis. *Eur. J. Neurosci. 17*:2042-2046.

Brown, R., Colter, N., Corsellis, J.A.N., Crow, T.J., Frith, C.D., Jagoe, R., Johnstone, E.C., *et al.* (1986). Post-mortem evidence of structural brain changes in schizophrenia: Differences in brain weight, temporal horn area and parahippocampal gyrus compared with affective disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 43*:36-42.

Bruel-Jungerman, E., Laroche, S., y Rampon, C. (2005). New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur. J. Neurosci. 21*:513-521.

Bruel-Jungerman, E., Rampon, C., y Larouche, S. (2007). Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory; Facts and hypotheses. *Rev. Neurosci. 18*:93-114.

Brun, V.H., Otnaess, M.K., Molden, S., Steffenach, H.-A., Witter, M.P., Moser, M.-B., y Moser, E.I. (2002). Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science. 296*:2243-2246.

Buchanan, T.W., y Adolphs, R. (2003). The neuroanatomy of emotional memory in humans. In D. Reisberg, and P. Hertel (eds.). *Memory and Emotion*. New York: Oxford University Press, pp. 42-75.

Bursztain, S., Falls, W.A., Berman, S.A., y Friedman, M.J. (2007). Cell proliferation in the brains of NMDAR NRI transgenic mice. *Brain Res. 1172*:10-20.

Cahill, L., Haier, R.J., White, N.S., Fallon, J., Kilpatrick, L., Lawrence, C., Potkin, S.G., *et al.* (2001). Sex-related difference in amygdala activity during emotionally influenced memory storage. *Neurobiol. Learn. Mem. 75*:1-9.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cameron, H.A., y McKay, R.D. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J. Comp. Neurol. 435*:406-417.

Canli, T., Sivers, H., Whitfield, S.L., Gotlib, I.H., y Gabrieli, J.D.E. (2002). Amygdala response to happy faces as a function of extraversión. *Science. 296*:2191.

Chang, C.H., Liang, K.C., y Yen, C.T. (2005). Inhibitory avoidance learning altered ensemble activity of amygdaloid neurons in rats. *Eur. J. Neurosci. 21*:210-218.

Chavez, C.M., McGaugh, J.L., y Weinberger, N.M. (2009). The basolateral amygdala modulates specific sensory memory representations in the cerebral cortex. *Neurobiol. Learn. Mem. 91*:382-392.

Cotter, D., Mackay, D., Chana, G., Beasley, C., Landau, S., y Everal, I.P. (2002). Astroglial plasticity in the hippocampus is affected by chronic psychosocial stress and concomitant fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology. 31*:1616-1626.

Dayer, A.G., Cleaver, K.M., Abouantoun, T., y Cameron, H.A. (2005). New GABAergic interneurons in the adult neocortex and striatum are generated from different precursors. *J. Cell. Biol. 168*:415-427.

Deakin, J.F.W, y Graeff, F.G. (1991). 5-HT and mechanisms of defense. *J. Psychopharmacol. 5*:305-315.

DeBellis, M.D., Clark, D.B., Beers, S.R., Soloff, P.H., Boring, A.M., Hall, J., Kersn, A., *et al.* (2000). Hippocampal volume in adolescent-onset alcohol use disorders. *Am. J. Psychiatry. 157*:737-744.

DeBellis, M.D., Keshavan, M.S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S.R., Hall, J., y Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatement-related posttraumatic stress disorder: A sociodemographically matched study *Biol. Psychiatry. 45*:1271-1284.

Delis, D.C., y Lucas, J.A. (1996). Memory In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 365-399.

Dickstein, D.R., Milham, M.P., Nugent, A.C., Drevets, W.C., Charney, D.S., Pine, D.S., y Leibenluft, E. (2005). Fronto-temporal alterations in paediatric bipolar disorder: Results of avoxel-based morphometry study. *Arch. Gen. Psychiatry. 62:*734-741.

Doetsch, F., Caille, I., Lim, D.A., Garcia-Verdugo, J.M., y Alvarez-Buylla, A. (1999). Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell. 97*:703-716.

Dolan, R.J. (2002). Emotion, cognition and behavior. *Science. 298*:1191-1194.

Drevets, W.C. (2003). Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 985*:420-444.

Drevets, W.C. (2007). Orbitofrontal cortex function and structure in depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1121*:499-527.

Drevets, WC., y Price, J.L. (2005). Neuroimaging and neuropathological studies of mood disorders. In: J.W.M. Licinio (ed.). *Biology of Depression: From Novel Insights to Therapeutic Strategies.* Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co.

Drevets, W.C., Videen, T.O., Price, J.L., Preskorn, S.H., Carmichael, S.T., y Raichle, M.E. (1992). A functional anatomical study of unipolar depression. *J. Neurosci. 12*:3628-3641.

Drevets, W.C., Gadde, K., y Krishnan, K.R.R. (2004). Neuroimaging studies of depression. In: D.S. Charney, E.J. Nestler, and B.S. Bunney (eds.). *The Neurobiological Foundation of Mental Illness*, 2nd ed. New York: Oxford University Press.

Drevets, W.C., Price, J.L., y Furey, M.L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neuron circuitry models of depression. *Brain Struct. Funct. 213*:93-118.

Eastwood, S.L., y Harrison, P.J. (2000). Hippocampal synaptic pathology in schizophrenia, bipolar disorder and major depression: A study of complexin mRNAs. *Mol. Psychiatry. 5*:425-432.

Ericksson, P.S., Perfilieva, E., Bjork-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., *et al.* (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat. Med. 4*:1313-1317.

Fitzgerald, D.A., Angstadt, M., Jelsone, L.M., Nathan, P.J., y Phan, K.L. (2006). Beyond threat: Amygdala reactivity across multiple expressions of facial affect. *Neuroimage. 30*:1441-1448.

Fossati, P., Coyette, F., Ergis, A.M., y Allilaire, J.F. (2002). Influence of age and executive functioning on verbal memory of inpatients with depression. *J. Affect. Disord. 68*:261-271.

Fowler, C.D., Liu, Y., Ouimer, C., y Wang, Z. (2002). The effects of social environment on adult neurogenesis in the female prairie vole. *J. Neurobiol. 51*:115-128.

Frielingsdorf, H., Simpson, D.R., Thai, L.J., y Pizzo, D.P. (2007). Nerve growth factor promotes survival of new neurons in the adult hippocampus. *Neurobiol. Dis. 26*:47-55.

Ge, S., Goh, E.L., Sailor, K.A., Kitabatake, Y., Ming, G.L., y Song, H. (2006). GABA regulales synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature. 439*:589-593.

Ge, S., Pradhan, D.A., Ming, G.L., y Song, H. (2007). GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis. *Trends Neurosci. 30*:1-8.

Gloor, P., Olivier, A., y Quesney, L.F. (1981). The role of the amygdala in the expression of psychic phenome-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

na in temporal lobe seizures. In: Y. Ben-Ari (ed.). *The Amygdaloid Complex*. New York: Elsevier, pp. 489-507.

Gould, E., Vail, N., Wagers, M., y Gross, C.G. (2001). Adult-generated hippocampal and neocortical neurons in macaques have a transient existence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 98*:10910-10917.

Grahn, J.A., Parkinson, J.A., y Owen, A.M. (2009). The role of the basal ganglia in learning and memory: Neuropsychological studies. *Behav. Brain Res. 199*:53-60.

Gur, R.E., Cowell, R., Turetsky, B.I., Gallacher, F., Cannon, T., Bilker, W., y Gur, R.C. (1998). A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 55*:145-152.

Gurvits, T.V., Shenton, M.E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N.B., Gilbertson, M.W, Orr, S.P, *et al.* (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry. 40*:1091-1099.

Guze, B.H., y Gitlin, M. (1994). The neuropathologic basis of major aftective disorders: Neuroanatomic insights. *J. Neuropsychiatry. 6*:114-119.

Halim, N.D., Weickert, C.S., McClintock, B.W., Weinberger, D.R., y Lipska, B.K. (2004). Effects of chronic haloperidol and clozapine treatment on neurogenesis in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology. 29*:1063-1069.

Hamann, S., Herman, R.A., Nolan, C.L., y Wallen, K. (2004). Men and women differ in amygdala responso to visual sexual stimuli. *Nat. Neurosci. 7*:411-416.

Hamidi, M., Drevets, W.C., y Price, J.L. (2004). Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes. *Biol. Psychiatry. 55*:563-569.

Hariri, A.R., Tessitore, A., Matty, V.S., Fera, F., y Weinberger, D.R. (2002). The amygdala responso to emotional stimuli: a comparison of faces and scenes. *Neuroimage. 17*:317-323.

Hasler, G., Fromm, S.J., Carison, P.J., Luckenbaugh, D.A., Waldeck, T., Geraci, M., Roiser, J.R. *et al.* (2008). Neural response to catecholamine depletion in unmedicated, remitted subjects with major depressive disorder and healthy subjects. *Arch. Gen. Psychiatry. 65*:521-531.

Hasler, G., van der Veen, J.W., Geraci, M., Shen, J., Pine, D., y Drevets, W.C. (2009). Prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid levels in panic disorder determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Biol. Psychiatry. 65*:273-275.

Hasselmo, M.E., Schnett, E., y Barkai, E. (1995). Dynamics of learning and recall at excitatory recurrent synapses and cholinergic modulation in rat hippocampal region. CA3. *J. Neurosci. 15*:5249-5262.

Hatfield, T., Han, J.-S., Conley, M., Gallagher, M., y Holland, P. (1996). Neurotoxic lesions of basolateral, but not central, amygdala interfere with Pavlovian second-order conditioning and reinforcer devaluation effects. *J. Neurosci. 16*:5256-5265.

Heckers, S. (2001). Neuroimaging studies of the hippocampus in schizophrenia. *Hippocampus. 11*:520-528.

Heckers, S., y Heinsen, H. (1991). Hippocampal neuron number in schizophrenia. A stereological study. *Arch. Gen. Psychiatry. 48*:1002-1008.

Hendler, T., Rotshtein, P., Yeshurun, Y., Weizmann, T., Kahn, I., Ben-Bashat, D., Malach, R., *et al.* (2003). Sensing the invisible: Differential sensitivity of visual cortex and amygdala to traumatic contex. *Neuroimage. 19*:587-600.

Herholz, K., Weisenbach, S., Zündorf, G., Lenz, O., Schröder, Bauer, B., Kalbe, E., y Heiss, W.-D. (2004). In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease. *Neuroimage. 21*:136-143.

Hermann, B.P., Wyler, A.R., Blumer, D., y Richey, E.T. (1992). Ictal fear: Lateralizing significance and implications for understanding the neurobiology of pathological fear states. *Neuropsychiatry Neuropsychol. Behav. Neurol. 5*:203-210.

Herpertz, S., Dietrich, T., Wenning, B., Krings, T., Erberich, S.G., Willmes, K., Thron, A., *et al.* (2001). Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: A functional MRI study. *Biol. Psychiatry. 50*:292-298.

Hirayasu, Y., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., Dickey, C.C., Fioscher, L.A., Mazzoni, P., Kisler, T., *et al.* (1998). Lower left temporal lobe MRI volumes in patients with first-episode schizophrenia compared with psychotic patients with first-episode affective disorder and normal subjects. *Am. J. Psychiatry. 155*:1384-1391.

Holland, P.C., y Gallagher, M. (1993). Amygdala central nucleus lesions disrupt increments, but not decrement, in conditioned stimulus processing. *Behav. Neurosci. 107*:246-253.

Jacobs, B.L. (2002). Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav. Immun. 16*:602-609.

Jacobs, L.R., y Schenk, F. (2003). Unpacking the cognitive map: the parallel map theory of hippocampal function. *Psychol. Rev. 110*:285-315.

Jakob, H., y Beckman, H. (1994). Circumscribed malformation and nerve cell alterations in the entorhinal cortex of schizophrenics. Pathogenetic and clinical aspects. *J. Neural Transm. 98*:83-106.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Jessberger, S., Zhao, C., Toni, N., Clemenson, G.D. Jr., Li, Y., y Gage, F.H. (2007). Seizure-associated, aberrant neurogenesis in adult rats characterized with retrovirus-mediated cell labeling. *J. Neurosci. 27*:9400-9407.

Jin, K., Zhu, Y., Sun, Y., Mao, X.O., Xie, L., y Greenbert, D.A. (2002). Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99*:11946-11950.

Jin, K., Peel, A.L., Mao, X.O., Xie, L., Cottrell, B.A., Henshall, D.C., y Greenberg, D.A. (2004). Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 101*:343-347.

Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia. 50*:586-597.

Joëls, M., Krugers, H., y Karst, H. (2008). Stress-induced changes in hippocampal function. *Prog. Brain Res. 167*:3-13.

Joyce, P.R., Fergusson, D.M., Wollard, G., Abbott, R.M., Horwood, L.J., y Upton, J. (1995). Urinary catecholamines and plasma hormones predict mood state in rapid cycling bipolar affective disorder. *J. Affect. Disord. 33*:233-243.

Kalivas, P.W., Pierce, R.C., Cornish, J., y Sorg, B.A. (1998). A role for sensitization in craving and relapse in cocaine addiction. *J. Psychopharmacol. 12*:49-53.

Kempermann, G. (2005). *Adult Neurogenesis: Stem Cells and Neuronal Development in the Adult Brain*. New York: Oxford University Press.

Kempermann, G., Gast, D., Kronenberg, G., Yamaguchi, M., y Gage, F.H. (2003). Early determination and long-term persistence of adult-generated new neurons in the hippocampus of mice. *Development. 130*:391-399.

Kessler, R.C., Chiu, W.T., Demler, O., y Walters, E.E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry. 62*:617-627.

Killgore, W.D.S., y Yurgelun-Todd, D.A. (2004). Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces. *Neuroimage. 21*:1215-1223.

Kjelstrup, K.B., Solstad, T, Brun, V.H., Hafting, T, Leutgeb, S., Witter, M.R, Moser, E.L., *et al.* (2008). Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science. 321*:140-143.

Kodama, M., Fujioka, T., y Duman, R.S. (2004). Chronic olanzapine or fluoxetine administration increases cell proliferation in hippocampus and prefrontal cortex of adult rat. *Biol. Psychiatry. 56*:570-580.

Kotrla, K.J., y Weinberger, D.R. (1995). Brain imagingin schizophrenia. *Annu. Rev. Med. 46*:113-122.

Krimer, L.S., Herman, M.M., Saunders, R.C., Boyd, J.C., Hyde, T.M., Carter, J.M., Kleinman, J.E., *et al.* (1997). Qualitative and quantitative analysis of the entorhinal cortex in schizophrenia. *Cereb. Cortex. 7*:732-739.

Kreindler, A., y Steriade, M. (1964). EEG patterns of arousal and sleep induced by stimulating various amygdaloid levels in the cat. *Arch. Ital. Biol. 102*:576-586.

Krystal, J.H., D' Souza, D.C., Petrakis, I.L., Belger, A., Berman, R., Charney, D.S., Abi-Saab, W. *et al.* (1999). NMDA agonists and antagonists as probes of glutamatergic dysfunction and pharmacotherapies for neuropsychiatric disorders. *Harv. Rev. Psychiatry. 7*:125-133.

Ledoux, J.E. (1992). Brain mechanisms and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol. 2*:191-197.

Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T., y Frackowiak, R.S.J. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. 160*:179-186.

Lindauer, R.J., Booij, J., Habraken, J.B., Uylings, H.B., Olff, M., Carlier, I.V., den Heeten, G.J., *et al.* (2004). Cerebral blood flow changes during script-driven imagery in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry. 56*:356-363.

London, E.D., Stapleton, J.M., Phillips, R.L., Grant, S.J., Villemagne, V.L., Liu, X., y Soria, R. (1996). PET studies of cerebral glucose metabolism: Acute effects of cocaine and long-term deficits in brains of drug abusers. *NIDA Res. Monogr. 163*:146-158.

Luzzati, F., De Marchis, S., Fasolo, A., y Peretto, P. (2006). Neurogenesis in the caudate nucleus of the adult rabbit. *J. Neurosci. 26*:609-621.

Lynch, M.A. (2004). Long-term potentiation and memory. *Physiol. Rev. 84*:87-136.

MacKinnon, D.R., y Zamoiski, R. (2006). Panic comorbidity with bipolar disorder: What is the manic-panic connection? *Bipolar Disord. 8*:648-664.

Madsen, T.M., Treschow, A., Bengzon, J., Bolwig, T. G., Lindvall, O., y Tingström, A. (2000). Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy. *Biol. Psychiatry. 47*:1043-1049.

Maguire, E.A., Gadian, D.G., Johnsrude, I.S., Good, C.D., Ashburner, J., Frackowiak, R.S.J., y Frith, C.D. (2000). Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 97*:4398-4403.

Maguire, E.A., Spiers, H.J., Good, C.D., Hartley, T., Frackowiak, R.S.J., y Burgess, N. (2003). Navigational

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

expertise and the human hippocampus: a structural brain imaging analysis. *Hippocampus. 13*:250-259.

Manganas, L.N., Zhang, X., Li, Y., Hazel, R.D., Smith, S.D., Wagshul, M.E., Henn, F., *et al.* (2007). Magnetic resonance spectroscopy identines neural progenitor cells in the live human brain. *Science. 318*:980-985.

Martin, J.H. (1996). *Neuroanatomy. Text and Atlas* (2nd ed.). Stamford, CT: Appleton & Lange, p. 449.

Massana, G., Serra-Grabulosa, J.M., Salgado-Pineda, P., Gastó, C., Junqué, C., Massana, J., Mercader, J.M., *et al.* (2003). Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging. *Neuroimage. 19*:80-90.

Mather, M., Canli, T., English, T., Witfiled, S., Wais, P., Ochsner, K., Gabrieli, J.D.E., *et al.* (2004). Amygdala responses to emotionally valenced stimuli in older and younger adults. *Psychol. Sci. 15*:259-263.

McCarthy, M.M. (2003). Stretching the truth: why hippocampal neurons are so vulnerable following traumatic brain injury. *Exp. Neurol. 184*:40-43.

McGaugh, J.L. (2004). The amygdala modulates the consolidation of memories of emotionally arousing experiences. *Annu. Rev. Neurosci. 27*:1-28.

Mendez, M.F., y Foti, D.J. (1997). Lethal hyperoral behaviour from Kluver-Bucy syndrome. *J. Neural. Neurosurg. Psychiatry. 62*:293-294.

Mendez, M.F., y Cummings, J.L. (2003). *Dementia: A Clinical Approach* (3rd ed.). Philadelphia, P.A.: Butterworth-Heinemann.

Mesulam, M.M. (1981). Dissociative states with abnormal temporal lobe EEG: Multiple personality and the illusion of possession. *Arch. Neurol. 38*:176-181.

Milad, M.R., Wright, C.I., Orr, S.P., Pitman, R.K., Quirk, G.J., y Rauch, S.L. (2007). Recall of fear extinction in humans activates the ventromedial prefrontal cortex and hippocampus in concert. *Biol. Psychiatry. 62*:446-454.

Mirescu, C., y Gould, E. (2006). Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus. 16*:233-238.

Miyashita, T., y Williams, C.L. (2006). Epinephrine administration increases neural impulses propagated along the vagus nerve: Role of peripheral beta-adrenergic receptors. *Neurobiol. Learn. Mem. 85*:116-124.

Morris, J.S., Öhman, A., y Dolan, R.J. (1998). Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala. *Nature. 393*:467-470.

Morris, J.S., Öhman, A., y Dolan, R.J. (1999). A subcortical pathway to the right amygdala mediating "unseen" fear. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 96*:1680-1685.

Morris, J.S., deBonis, M., y Dolan, R.J. (2002). Human amygdala responses to fearful eyes. *Neuroimage. 17*:214-222.

Morrison, J.H., y Hof, P.R. (1997). Life and death of neurons in the aging brain. *Science. 278*:412-419.

Mosconi, M.W., Cody-Hazlett, H., Poe, M.D., Gerig, G., Gimpel-Smith, R., y Joseph Piven, J. (2009). Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch. Gen. Psychiatry. 66*:509-516.

Munson, J., Dawson, G., Abbott, R., Faja, S., Webb, S.J., Friedman, S.D., Shaw, D., *et al.* (2006). Amygdalar volume and behavioral development in autism. *Arch. Gen. Psychiatry. 63*:686-693.

Nacewicz, B.M., Dalton, K.M., Johnstone, T., Long, M.T., McAuliff, E.M., Oakes, T.R., Alexander, A.L., *et al.* (2006). Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent an adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry. 63*:1417-1428.

Nacher, J., Varea, E., Miguel Blasco-Ibanez, J., Gomez-Climent, M.A., Castillo-Gomez, E., Crespo, C., Martinez-Guijarro, F.J., *et al.* (2007). N-methyl-D-aspartate receptor expression during adult neurogenesis in the rat dentate gyrus. *Neuroscience. 144*:855-864.

Nakagawa, S., Kim, J.E., Lee, R., Malberg, J.E., Chen, J., Steffen, C., Zhang, Y.J., *et al.* (2002). Regulation of neurogenesis in adult mouse hippocampus by cAMP and the cAMP responso element-binding protein. *J. Neurosci. 22*:3673-3682.

Narr, K.L., Thompson, P.M., Szeszko, P., Robinson, D., Jang, S., Woods, R.P., Kim, S., *et al.* (2004). Regional specficity of hippocampal volume reductions in first-episode schizophrenia. *Neuroimage. 21*:1563-1575.

Nelson, M.D., Saykin, A.J., Flashman, L.A., y Riordan, H.J. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging. *Arch. Gen. Psychiatry. 55*:433-440.

Neumeister, A., Nugent, A.C., Waldeck, T., Geraci, M., Schwarz, M., Bonne, O., Bain, E., *et al.* (2004). Neural and behavioral responses to tryptophan depletion in unmedicated patients with remitted major depressive disorder and controls. *Arch. Gen. Psychiatry. 61*:765-773.

Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A.C., Luckenbaugh, D.A., Young, T., Bain, E.E., *et al.* (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol. Psychiatry. 57*:935-937.

New, A.S., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., Goodman, M., Mitelman, S.A., Newmark, R., Trisdorfer, R., *et al.* (2007). Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology. 32*:1629-1640.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

New, A.S., Goodman, M., Triebwasser, J., y Siever, L.J. (2008). Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatr. Clin. North Am. 31*:441-461.

Nomura, M., Ohira, H., Haneda, K., Iidaka, T., Sadato, N., Okada, T., y Yonekura, Y. (2004). Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evaluation of facial expressions primed by masked angry faces: an event-related fMRI study. *Neuroimage. 21*:352-363.

Ongür, D., Ferry, A.T., y Price, J.L. (2003). Architectonic subdivisión of the human orbital and medial prefrontal cortex. *J. Comp. Neurol. 460*:425-449.

Overstreet-Wadiche, L., Bromber, D.A., Bensen, A.L., y Westbrook, G.L. (2005). GABAergic signaling to newborn neurons in dentate gyrus. *J. Neurophysiol. 94*:4528-4532.

Packard, M.G., Cahill, L., y McGaugy, J.L. (1994). Amygdala modulation of hippocampal-dependent and caudate nucleus-dependent memory processes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 91*:8477-8481.

Pakkenberg, B. (1987). Post-mortem study of chronic schizophrenic brains. *Br. J. Psychiatry. 151*:744-752.

Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Wood, S.J., Suckling, J., Phillips, L.J., Yung, A.R., *et al.* (2003). Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet. 361*:281-288.

Phelphs, E.A., O' Connor, K.J., Gatenby, J.C., Gore, J.C., Grillon, C., y Davis, M. (2001). Activation of the left amygdala to a cognitive representation of fear. *Nat. Neurosci. 4*:437-441.

Pierce, K., Muller, R.A., Ambrose, J., Alien, G., y Corchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform "face area" in autism: Evidence from functional MRI. *Brain. 124*:2059-2073.

Pitkanen, A., Savander, V., y LeDoux, J.E. (1997). Organization of intra-amygdaloid circuitries in the rat: An emerging framework for understanding functions of the amygdala. *Trends Neurosci. 20*:517-523.

Price, J.L., Russchen, F.T., y Amaral, D.G. (1987). The limbic región. II: The amygdaloid complex. In: A. Bjorklund, and T. Hokfelt (eds.). *Handbook of Chemical Neuroanatomy,* volume 5. *Integrated Systems of the CNS, Part I. Hypothalamus, Hippocampus, Amygdala, Retina*. New York: Elsevier.

Pritchard, P.B. III, Holmstrom, V.L., y Roitzsch, J.C. (1985). Epileptic amnestic attacks: Benefits from antiepileptic drugs. *Neurology. 35*:1188-1189.

Rai, K.S., Hattiangady, B., y Shetty, A.K. (2007). Enhanced production and dendritic growth of new dentate granule cells in the middle-aged hippocampus following intracerebroventricular FGF-2 infusions. *Eur. J. Neurosci. 26*:1765-1779.

Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.R, Savage, C.R., Fischman, A.J., *et al.* (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:380-387.

Rauch, S.L, Shin, L.M., y Phelps, E.A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research-past, present, and future. *Biol. Psychiatry. 60*:376-382.

Reif, A., Fritzen, S., Finger, M., Strobel, A., Lauer, M., Schmitt, A., y Lesch, K.P. (2006). Neural stem cell proliferation is decreased in schizophrenia, but not in depression. *Mol. Psychiatry. 11*:514-522.

Sachs, B.D., y Meisel, R.L. (1994). The physiology of male sexual behavior. In: E. Knobil, and J.D. Neill (eds.). *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press, pp. 3-105.

Saver, J.L., Salloway, S.P., Devinsky, O., y Bear, D.M. (1996). Neuropsychiatry of aggression. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 523-548.

Schanzer, A., Wachs, F.P., Wilhelm, D., Acker, T., Cooper-Kuhn, C., Beck, H., Winkier, J., *et al.* (2004). Direct stimulation of adult neural stem cells in vitro and neurogenesis in vivo by vascular endothelial growth factor. *Brain Pathol. 14*:237-248.

Scharfman, H., Goodman, J., Macleod, A., Phani, S., Antonelli, C., y Croll, S. (2005). Increased neurogenesis and the ectopic granule cells after intrahippocampal BDNF infusion in adult rats. *Exp. Neurol. 192*:348-356.

Schmahl, C.G., Vermetten, E., Elzinga, B.M., y Bremner, J.D. (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res. 122*:193-198.

Schmitt, A., Weber, S., Jatzko, A., Braus, D.F., y Henn, F.A. (2004). Hippocampal volume and cell proliferation after acute and chronic clozapine or haloperidol treatment. *J. Neural. Transm. 111*:91-100.

Schumann, C.M., y Amaral, D.G. (2006). Stereological analysis of amygdala neuron number in autism. *J. Neurosci. 26*:7674-7679.

Schumann, C.M., Hamstra, J., Goodin-Jones, B.L., Lotspeich, L.J., Kwon, H., Bunocore, M.H., Lammers, C.R., *et al.* (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism: The hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci. 24*:6392-6401.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Schwartz, C.E., Wright, C.I, Shin, L.M., Kagan, J., y Rauch, S.L. (2003). Inhibited and uninhibited infants "grown up": Adult amygdalar response to novelty. *Science. 300*:1952-1954.

Scott, S.A., Dekosky, S.T., y Scheff, S.W. (1991). Volumetric atrophy of the amygdala in Alzheimer's disease: quantitative serial reconstruction. *Neurology. 41*:351-356.

Seri, B., Garcia-Verdugo, J.M., Collado-Morente, L., McEwen, B.S., y Alvarez-Buylla, A. (2004). Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J. Comp. Neurol. 478*:359-378.

Sharma, V., Menon, R., Carr, T.J., Densmore, M., Mazmanian, D., y Williamson, P.C. (2003). An MRI study of subgenual prefrontal cortex in patients with familial and non-familial bipolar I disorder. *J. Affect. Disord. 77*:167-171.

Sheline, Y.I., Wang, P.W., Gado, M.H., Csernansky, J.G., y Vannier, M.W. (1996). Hippocampal atrophy in recurrent major depression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 93*:3908-3913.

Sheline, Y.I., Gado, M.H., y Kraemer, H.C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am. J. Psychiatry. 160*:1516-1518.

Shinotoh, H., Namba, H., Fukushi, K., Nagatsuka, S., Tanaka, N., Aotsuka, A., Ota, T., *et al.* (2000). Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann. Neurol. 48*:194-200.

Siegle, G.J., Steinhauer, S.R., Thase, M.E., Stenger, V.A., y Carter, C.S. (2002). Can't shake that feeling: Event-related fMRI assessment of sustained amygdala activity in response to emotional information in depressed individuals. *Biol. Psychiatry. 51*:693-707.

Skaggs, W.E., y McNaughton, B.L. (1996). Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep flowing spatial exposure. *Science. 271*:1870-1873.

Sparks, B.F., Friedman, S.D., Shaw, D.W., Aylward, E.H., Echelard, D., Artru, A.A., Maravilla, K.R., *et al.* (2002). Brain Structural abnormalities in young children with autism spectrum disorder. *Neurology. 59*:184-192.

Squire, L.R., Amaral, D.G., y Press, G.A. (1990). Magnetic resonance measurements of hippocampal formation and mammillary nuclei distinguish medial temporal lobe and diencephalic amnesia. *J. Neurosci. 19*:3106-3117.

Strakowski, S.M., DelBello, M.P., Sax, K.W., Zimmerman, M.E., Shear, P.K., Hawkins, J.M., y Larson, E.R. (1999). Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 56*:254-260.

Strakowski, S.M., DelBello, M.P., y Adler, C.M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings. *Mol. Psychiatry. 10*:105-116.

Stranahan, A.M., Arumugam, T.V., Cutler, R.G., Lee, K., Egan, J.M., y Mattson, M.P. (2008). Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat. Neurosci. 11*:309-317.

Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol. 12*:21-36.

Tamminga, C.A. (1999). Glutamatergic aspects of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. 174*(Suppl. 37):12-15.

Tebartz van Elsta, L., Hesslingera, B., Thielb, T., Geigera, E., Haegelea, K., Lemieuxc, L., Lieba, K., *et al.* (2003). Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry. 54*:163-171.

Thomas, K.M., Drevets, W.C., Dahl, R.E., Ryan, N.D., Birmaher, B., Eccard, C.H., Axelson, D., *et al.* (2001). Amygdala response to fearful faces in anxious and depressed children. *Arch. Gen. Psychiatry. 58*:1057-1063.

Trejo, J.L., Llorens-Martin, M.V., y Torres-Aleman, I. (2008). The effects of exercise on spatial learning and anxiety-like behavior are mediated by an IGF-I-dependent mechanism related to hippocampal neurogenesis. *Mol. Cell. Neurosci. 37*:402-411.

Tremblay, C., Kirouac, G., y Dore, F.Y. (2001). The recognition of adult's and children's facial expressions of emotions. *J. Psychol. 121*:341-350.

van Praag, H., Kempermann, G., y Gage, F.H. (1999). Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat. Neurosci. 2*:266-270.

Vass, R. (2004). Fear not. *Sci. Am. 14*:62-69.

Velakoulis, D., Pantelis, C., McGorry, P.E., Dudgeon, P., Brewer, W., Cook, M., Desmond, P., *et al.* (1999). Hippocampal volume in first-episode psychoses and chronic schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 56*:133-140.

Verwer, R.W., Sluiter, A.A., Balesar, R.A., Baayen, J.C., Noske, D.P., Dirven, C.M., Wouda, J., *et al.* (2007). Mature astrocytes in the adult human neocortex express the early neuronal marker doublecortin. *Brain. 130*:3321-3335.

Vuilleumier, P., Armony, J.L., Driver, J., y Dolan, R.J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event related fMRI study. *Neuron. 30*:829-841.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vuilleumier, P., Armony, J.L., Clarke, R., Husain, M., Driver, J., y Dolan, R.J. (2002). Neural response to emotional faces with and without awareness: event-related fMRI in a parietal patient with visual extinction and spatial neglect. *Neuropsychologia 40*:2156-2166.

Wang, H.D., Dunnavant, F.D., Jarman, T, y Deutch, A.Y. (2004). Effects of antipsychotic drugs on neurogenesis in the forebrain of the adult rat. *Neuropsychopharmacology. 29*:1230-1238.

Whalen, P.J., Rauch, S.L., Etcoff, N.L., McInerney, S.C., Lee, M.B., y Jenike, M.A. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *J. Neurosci. 18*:411-418.

Wiegert, O., Joëls, M., y Krugers, H. (2006). Timing is essential for rapid effects of corticosterone on synaptic potentiation in the mouse hippocampus. *Learn. Mem. 13*:110-113.

Williams, C.L., y Clayton, E.C. (2001). The contribution of brainstem structures in modulating memory storage processes. In: P.E. Gold, and W.T. Greenough (eds.). *Memory Consolidation: Essays in Honor of James L. McGaugh*. Washington, D.C.: American Psychological Association Press.

Wilson, M.A., y McNaughton, B.L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science. 261*:1055-1058.

Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1071*:137-166.

Young, L.T., Warsh, J.J., Kish, S.J., Shannak, K., y Hornykeiwicz, O. (1994). Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder. *Biol. Psychiatry. 35*:121-127.

Yuil, K., Suzuki, M., y Kurachi, M. (2009). Stress sensitization in Schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1113*:276-290.

Zetzsche, T., Frodl, T, Preuss, U.W, Schmitt, G., Seifert, D., Leinsinger, G., Born, C., *et al.* (2006). Amygdala volume and depressive symptoms in patients with borderline personality disorder. *Biol. Psychiatry. 60*:302-310.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

12 Sistema límbico: corteza cingulada

Introducción

Recientemente, diversas regiones han surgido como las de mayor participación en el sistema psicológico humano; un ejemplo es la corteza cingulada. Observaciones que datan de principios de los años 30 revelaron que, en el caso de los gatos, lesiones en la corteza cingulada los tornan mudos y acinéticos. Sin embargo, fue hasta 1950 que la circunvolución cingulada se examinó con más cuidado, la cual junto con la circunvolución parahipocámpica, que se encuentra debajo (figura 12-1), forma un largo pliegue arqueado que rodea el tallo cerebral rostral y constituye lo que Broca mencionó como el *grande lobe limbique* (figura 13-1).

Anatomía y consideraciones conductuales

La corteza cingulada yace profundamente en la fisura cerebral longitudinal y se extiende sobre el cuerpo calloso como un gran arco (figura 12-1); se separa de las cortezas frontal y parietal sobre el surco cingulado, en el cual se encuentra gran parte de ella. Se pueden identificar cuatro subdivisiones mayores de la corteza cingulada y un haz conector.

Los primeros estudios dividían al giro cingulado sólo en una parte anterior y en una posterior. No obstante que se continúe con el uso de este modelo bipartita, cada vez más investigadores han adoptado ahora un modelo cuatripartita. El "viejo" giro cingulado anterior se divide ahora en el giro cingulado anterior y el giro mediocingulado; además, en su superficie posterior esta circunvolución ya se divide en el giro cingulado posterior y la corteza cingulada retroespinal. En tanto, el "nuevo" giro cingulado anterior se subdivide en el giro cingulado anterior pregenual y el giro cingulado subgenual.

Corteza cingulada anterior

La corteza cingulada anterior (CCA) consta de la corteza del giro cingulado, que se encuentra en forma anterior e inferior al extremo anterior del cuerpo calloso (figura 12-1). La CCA recibe la entrada de los núcleos talámicos intralaminares y mediales y tiene conexiones recíprocas con la corteza prefrontal medial y lateral. Sobresale en comparación con el resto del giro cingulado para la entrada masiva desde la amígdala, y se ve afectada en la depresión mayor (ver abajo).

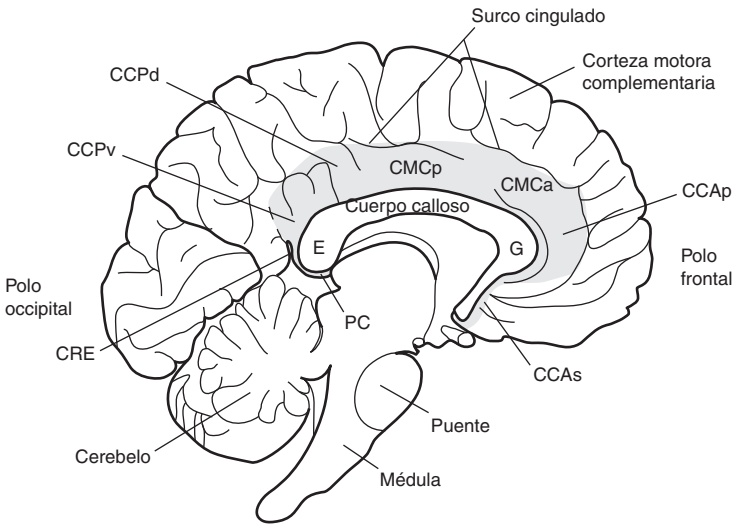


Figura 12-1. La corteza cingulada es la parte sombreada, consta de la corteza cingulada anterior pregenual (CCAp), la corteza cingulada anterior subgenual (CCAs), la corteza mediocingulada anterior y posterior (CMCa y CMCp), la corteza cingulada posterior dorsal y ventral (CCPd y CCPv), la corteza retroespinal (CRE) y el área paraesplenial (PE). G, genu del cuerpo calloso; E, esplenio del cuerpo calloso. Para una orientación general, ver figura 1-1.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

La CCA se halla en una posición en la que filtra y controla la relación entre el sistema límbico emocional y las partes autónomas del sistema nervioso, mientras que las respuestas esqueletomotoras pueden ser mediante conexiones con la corteza mediocingulada. Su cercanía con los ganglios basales y la corteza orbitofrontal la convierten en una parte del circuito córtico-basal de los ganglios del tálamo cortical (Mega y Cummings, 2001; Middleton y Strick, 2001). Se trata de un componente clave del sistema límbico (rostral) anterior, importante en la detección de errores y en la apreciación y expresión de emociones. Los estudios indican que la CCA recibe información sobre un estímulo que provoca emociones, elige una respuesta apropiada, vigila la CCAión y adapta el comportamiento si hay una alteración de la expectativa (Haznedar *et al.*, 2004). Al parecer, la CCA rostral se activa después de cometer un error y genera una respuesta a éste; por su parte, la dorsal lo hace tras cometer un error y permanece activa durante la retroalimentación, generando una función más evaluadora (Bush *et al.*, 2002; Polli *et al.*, 2005; Taylor *et al.*, 2006), dicha evaluación es de naturaleza emocional y refleja el grado de angustia asociado con un determinado error (Drevets *et al.*, 1997). La actividad en la CCA se da mucho antes de la ejecución de la conducta, lo que indica que funciona en una capacidad ejecutiva y de planeación; y también desempeña un papel importante al cambiar la atención durante la operación de la memoria de trabajo. Las conexiones entre la CCA y la corteza prefrontal izquierda (áreas de Brodmann 46, 44 y 9) son particularmente importantes (Kondo *et al.*, 2004). La CCA incorpora mecanismos de control de conflictos que puede que tengan lugar en la corteza prefrontal dorsolateral (figura 12–2) (Kerns *et al.*, 2004).

Las proyecciones talámicas que llevan señales del hipocampo y del cuerpo mamilar del hipotálamo (figuras 12-3, 12-5 y 12-6) se dirigen a ambas porciones de la corteza cingulada: anterior y posterior. En lo que respecta a la CCA, se piensa que está involucrada en la adquisición temprana de memoria en situaciones nuevas (Raichle *et al.*, 1994), donde la corteza pregenual parece ser especialmente importante. Grasby *et al.* (1993) formularon la hipótesis de que la CCA responde a las demandas de atención de selección de respuesta a tareas de memoria y que puede servir a la función de memoria a corto y largo plazo, puesto que juega un papel activo durante tareas que requieren memorización de palabras, rostros o de una serie de hechos conectados en una historia.

Se observó incremento de flujo sanguíneo cerebral regional en la CCA en sujetos que realizaron la prueba de adición auditiva que requería atención. Parece que el incremento ocurrió cuando las reservas de la información interna fueron dirigidas, mientras que el flujo disminuyó cuando la tarea requería que se suprimiera información almacenada internamente (Deary *et al.*, 1994).

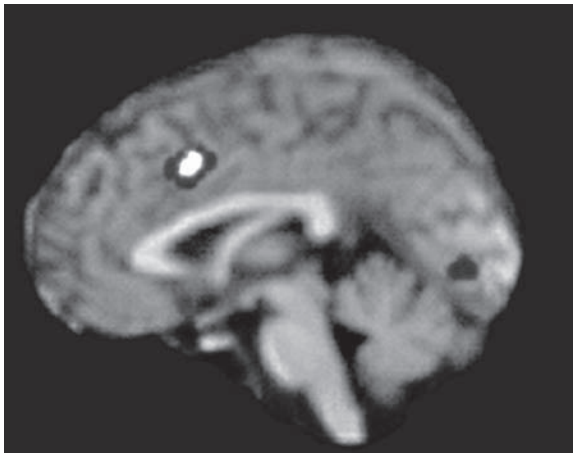


Figura 12-2. El estudio en resonancia magnética funcional demuestra activación de la circunvolución cingulada anterior en la observación de conflicto (ensayos incongruentes). (Reproducida con autorización de Kerns *et al.,* 2004). Ver también lámina al final capítulo 12.

Corteza cingulada anterior pregenual

La CCA se subdivide en una región pregenual (CCAp) y una región subgenual (CCAs); la primera se encuentra sobre la parte anterior al cuerpo calloso y comprende partes anteriores de AB 24, 33 y partes de AB 32. La CCAp, por su parte, participa en las sensaciones emocionales y es responsable del almacenamiento de recuerdos de esta clase. Se activa mediante emociones generadas internamente y es importante en la recuperación de recuerdos de temor (Frankland *et al.*, 2004). Por ejemplo, cuando a un paciente se le estimuló en esta área, informó lo siguiente: "Tenía miedo y el corazón empezó a latirme". Bancaud y Talairach (1992) también dieron cuenta de sensaciones de euforia, placer y agitación durante la estimulación de la CCAp, ésta se activa durante la toma de decisiones basadas en recompensas (Bush *et al.*, 2002), y es sensible al contacto placentero, en contraste con la corteza mediocingulada, la cual lo es al contacto doloroso (Rolls *et al.*, 2003). Bartels y Zeki (2000) descubrieron que la CCAp se activaba con imágenes de los individuos con quienes sus sujetos tenían en ese momento una relación romántica. En tanto que Vogt *et al.* (2003) hallaron que se activó cuando los sujetos informaron que habían experimentado emociones alegres, caso contrario a lo ocurrido con la CCAs, que se activó al experimentar emociones tristes. Sin embargo, en otro estudio, la CCAp también se puso en funcionamiento cuando a los sujetos se les expuso a estímulos dolorosos, y los autores señalaron que esto se asocia con el componente del "sufrimiento" del do-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

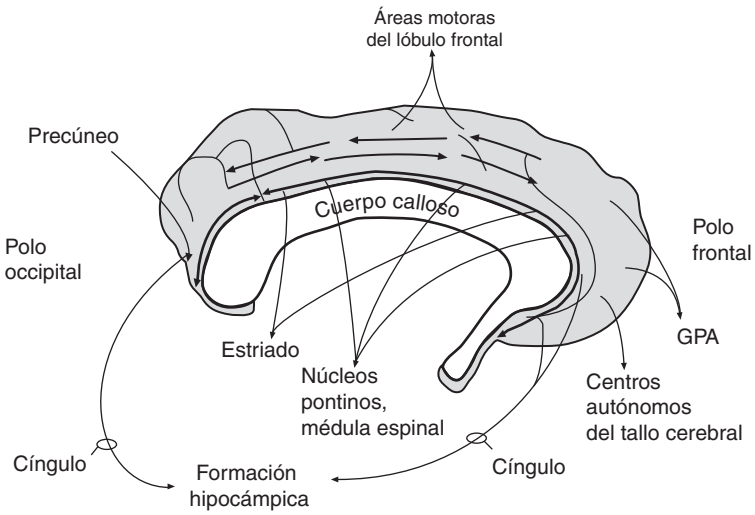


Figura 12-3. Algunas de las principales proyecciones eferentes de la corteza cingulada. Las fibras que van a las áreas motoras del lóbulo frontal surgen de la región de control esqueletomotora de la corteza mediocingulada. Las flechas gruesas dentro de la corteza cingulada representan conexiones de la red cerebral por defecto, que incluye a la corteza cingulada anterior subgenual y a la corteza retroesplenial; GPA, gris periacueductal.

lor (Ploner *et al.*, 2002). Cabe destacar que la CCAp también se ha relacionado con los aspectos motivacionales del dolor (Sewards y Sewards, 2003), lo mismo que con la empatía por el dolor que experimentan los demás (Hein y Singer, 2008).

Corteza cingulada anterior subgenual

La región subgenual de la CCA se encuentra bajo el genu (o rodilla) del cuerpo calloso y consta principalmente de AB 25 junto con pequeñas partes inferiores y posteriores de AB 12, 32 y 33. La CCAs se reconoce como un centro de control autónomo, responde a las emociones y determina las expresiones autónomas de la emoción. Tiene proyecciones con el núcleo central de la amígdala, el núcleo parabraquial y la materia gris periacueductal, que envían señales para la expresión del tono autónomo; al tiempo que las proyecciones directas al núcleo solitario, el núcleo dorsal del vago y el cuerno lateral de la médula espinal proporcionan una ruta para el control directo de la expresión de emociones en términos de las divisiones simpática y parasimpática. Vogt (2005) sostiene que la CCAs es una verdadera corteza límbica y no infralímbica, como se define en ocasiones.

Corteza mediocingulada

La corteza mediocingulada (CMC) ocupa partes posteriores de AB 24, 32 y 33; consta del tercio intermedio del giro cingulado y, como sucede con la CCAp, recibe la entrada de la amígdala y registra las sensaciones emocionales, aunque en lugar de entrar en contacto con los centros autónomos envía proyecciones hacia las áreas motoras, conexiones recíprocas que vinculan la CMC con la corteza motora. Las proyecciones de la CMC también comprenden fibras que van hacia el núcleo rojo, el putamen, la sustancia gris pontina y la médula espinal: todos centros de control motores.

La CMC anterior (CMCa) participa en la detección de errores (vigilancia de conflictos); detecta los conflictos en el procesamiento de la información y señala la incidencia de otras áreas en donde posiblemente se den las respuestas motoras, sobre lo cual Botvinick *et al.* (1999) informaron que la actividad aumentaba con niveles elevados de conflicto. Se especula que la CMCa determina la opción más rentable y elige la que juzga óptima (Assadi *et al.*, 2009).

Ahora bien, la CMC posterior (CMCp) contiene dos áreas motoras; es importante en la planeación de las reacciones esqueletomotoras a las sensaciones emocionales (Durn y Strick, 1991; Morecraft y Van Hoesen, 1992), pues, por ejemplo, se activa durante los movimientos de rechazo en anticipación a un estímulo aprendido doloroso (Yágüez *et al.*, 2005). Sin embargo, llega a iniciar actividades cognitivas que no necesariamente exigen movimiento (Bush *et al.*, 2002), como la anticipación del movimiento, la imaginería motora, la detección de desequilibrios y el establecimiento de cambios en los nuevos programas motores. Entre los comportamientos motores asociados con la CMC se halla el hecho de prestar atención a estímulos externos específicos, los movimientos de orientación de los ojos y la cabeza hacia un estímulo significativo, lo mismo que la inhibición de la atención hacia estímulos internos y externos menos relevantes. Es importante tener en cuenta que la CMC está vinculada con el trastorno obsesivo compulsivo (ver más adelante).

Los primeros estudios que describían los comportamientos que se aprecian durante la estimulación de la CCA posiblemente reflejen la estimulación de la CCA posterior, que ahora se conoce como CMC; se han descrito movimientos simples y complejos

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

similares a los que se aprecian tras la estimulación de las áreas premotoras ubicadas en el aspecto lateral del lóbulo frontal (capítulo 6; Luppino *et al.*, 1991); también se han visto cambios conductuales, lo que comprende gestos primitivos como masajearse o apretarse las manos, relamerse los labios y picar las sábanas. Devinsky *et al.* (1995) descubrieron que estos movimientos se modificaban con estimulación sensorial y podían resistirse mediante esfuerzos voluntarios de los pacientes, conductas de las que es posible que sean la base las conexiones entre la CMC y la corteza suplementaria, de las cuales las lesiones que las interrumpen tal vez expliquen la negligencia motora que se aprecia en ocasiones tras un daño en esta región.

La CMC toma decisiones con base en el valor de recompensa del resultado que se anticipa de una determinada respuesta motora. La CMCp forma parte del sistema de dolor medial que participa en las dimensiones afectivas y/o cognitivas del procesamiento del dolor; además, mediante sus centros motores, es responsable de las respuestas de orientación rápida y retraimiento motor a las entradas sensoriales relacionadas con el dolor (Frot *et al.*, 2009). El aspecto emocional del dolor, lo mismo que la empatía con quienes sufren dolor, activa la CMC (Vogt, 2005; Hein y Singer, 2008).

Corteza cingulada posterior

La corteza cingulada posterior (CCP) comprende AB 23 y 31 y a veces se divide en un componente dorsal (CCPd) y otro ventral (CCPv); junto con la corteza retroespinal adyacente conforma el "área cingulada posterior" (Takahashi, 2004). La CCP recibe la entrada sensorial del núcleo talámico anterior y las cortezas parietales frontal, occipital y posterior, así como una entrada pesada de la formación hipocampal (Kobayashi y Amaral, 2003); y, en contraste con la CCA, casi nada de entrada de la amígdala. La CCP tiene un fuerte nexo con el sistema de circuitos sacádicos y participa en la orientación visoespacial en respuesta a la entrada somatosensorial. En estudios con animales, sus neuronas se activaron cuando los monos tenían que elegir, por generación de sacadas, entre dos recompensas de valor similar, pero que diferían en cuanto a la certeza. La respuesta neuronal se correlacionaba con el tamaño de la recompensa (McCoy *et al.*, 2003; McCoy y Platt, 2005).

Tanto la CCP como la corteza retroespinal tienen conexiones con el surco temporal superior y el giro temporal superior. Estas conexiones posiblemente desempeñen una función importante en la localización de los sonidos (Seltzer y Pandya, 2009).

Por otro lado, Maddock *et al.* (2001) demostraron que la CCP presentó una fuerte activación durante la recuperación exitosa de recuerdos provocados por remembranzas en las que había pistas de nombres de familiares y amigos (figura 12-4). De este modo, los autores especularon que la disfunción de esta área posiblemente se relacione con la enfermedad de Alzheimer, vinculada intrínsecamente con la formación hipocampal. La reducción simultánea del flujo sanguíneo en este padecimiento temprano, tanto en el área entorrinal como en la CCP, ofrece algunas evidencias que dan sustento a la afirmación anterior (Hirao *et al.*, 2006).

El daño cognitivo se correlaciona con alteraciones en la corteza cingulada posterior (Martinez-Bisbal *et al.*, 2004), como el reducido flujo sanguíneo en ésta para el caso de sujetos con daño aislado de la memoria junto con pequeños daños verbales y/o visoespaciales; quienes, estaban en alto riesgo por el Alzheimer (Elfgren *et al.*, 2003), ya que los individuos con un ligero daño cognitivo tienen alto riesgo de desarrollar este mal, como los de un grupo de estudio que, desarrollándolo, dos años antes presentaron descenso en el flujo sanguíneo cerebral relativo (FSCr) en la corteza cingulada posterior izquierda (Huang *et al.*, 2002).

Se observó reducida actividad en la corteza cingulada posterior derecha cuando los varones reportaron deseo sexual en respuesta a fotografías sexualmente estimulantes. También se activaban las áreas parietales (atención) y las frontales (preparación motora y creación de imágenes) (Mouras *et al.*, 2003). Asimismo, la CCP mostró desactivación en sujetos en respuesta a fotografías de personas de quienes estaban enamorados(as) (Bartels y Zeki, 2002).

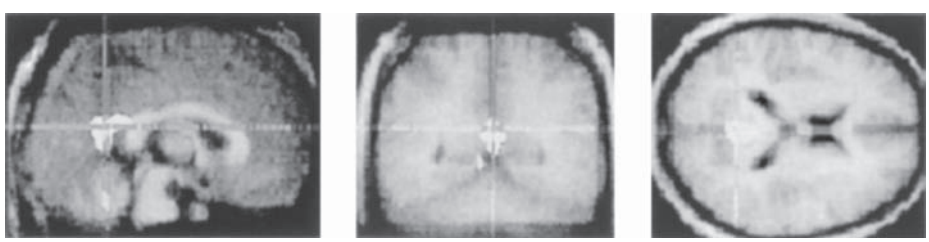


Figura 12-4. Estudio de resonancia magnética funcional que muestra activación de la región de la circunvolución cingulada posterior (incluida la corteza retrosplenial) en la evaluación de la familiaridad de una persona (rostros o voces). (Reproducida con autorización de Shah *et al.*, 2001.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Corteza retroesplenial (CRE)

La corteza retroesplenial (CRE) que, en mayor medida se halla en el aspecto inferior del giro cingulado, comprende AB 29 y 30, que se extienden alrededor del esplenio del cuerpo calloso. En tanto, CCP/CRE y AB 23 se encuentran adyacentes y están conectadas recíprocamente, y también hay fuertes conexiones entre la CCAp y AB 23, lo que constituye un íntimo nexo entre la CRE y la CCAs (figura 12-3). La CCP y la CRE forman parte de la red cerebral por defecto (capítulos 4 y 6) (Buckner *et al.*, 2008; Hayden *et al.*, 2009), las cuales se activan durante la divagación mental en estado de reposo, cuando los niveles de glucosa en el área en cuestión estaban aproximadamente 20% por encima de otras regiones cerebrales, y durante las divagaciones mentales. Los recuerdos asociados con los estados emocionales almacenados en la CCAp puede que se liberen a la consciencia por la actividad en la CCP o la CRE; por ejemplo, Maddock *et al.* (2003) informaron que la CCP/CRE se activó bilateralmente en forma significativa al oír palabras tanto agradables como desagradables, aunque la activación más fuerte se observó en la CCAs izquierda.

Una lesión en la CRE puede producir un síndrome amnésico que se caracteriza por la pérdida anterógrada de recuerdos verbales y no verbales, acompañada por una amnesia retrógrada leve. A su vez, una lesión en la CRE derecha genera la amnesia de características topográficas: se reconocen edificios y paisajes familiares, pero se pierde la relación de posición entre dos sitios conocidos. Es posible que la CRE desempeñe una función importante en la codificación de los sitios novedosos y sus relaciones (Takahashi, 2004).

Cíngulo

El cíngulo es un haz de fibras largas que corren en forma paralela al arco del giro cingulado (figuras 12-3 y 12-5). Aparece en algunas publicaciones como el "haz sagital del giro fornicato", y se trata, en efecto, de un haz de asociación que contiene fibras cortas que interconectan diferentes áreas de la corteza cingulada. Las fibras largas localizadas dentro del cíngulo se proyectan hacia la corteza occipital y al hipocampo (figuras 12-3 y 12-5). También contiene fibras que conectan la corteza cingulada recíprocamente con las áreas prefrontal, temporal y parietal (figura 12-6).

Nocicepción (dolor)

La CMC es un componente importante del sistema medial del dolor, es decir, está involucrada con el dolor por detrás y debajo de la región esqueletomotora (figura 12-1; NCC, y figura 12-7). Las neuronas de la zona responden a estímulos nocivos, los cuales, aplicados en cualquier parte del cuerpo, activan las neuronas, por lo que la región parece no tener valor de localización. Esta activación generalizada junto con el hecho de que la CMC recibe proyecciones de núcleos talámicos difusos localizados medialmente, como de núcleos transmisores opuestos laterales (capítulo 9; cuadro 9-1), hace de la CMC parte del sistema medial del dolor (Vogt, 1993). CCA/CMC parecen estar relacionadas con el contenido afectivo de estímulos perjudiciales, al seleccionar una respuesta motriz a éstos, y con el aprendizaje asociado con la predicción y evitación de dichos estímulos. Se ha especulado que la CMC responde apropiadamente al dolor, respuesta que es la inhibición de la actividad en la corteza prefrontal durante los estímulos nocivos (Devinky *et al.*, 1995). La CMC se proyecta al mesencéfalo y al gris periacueductal (GPA en la figura 12-3), un área que se sabe regula la percepción del dolor (capítulo 10). Estos hallazgos son consistentes con los datos que muestran que la cingulotomía podría ser especialmente efectiva en dolor que, de otro modo, sería refractario.

La CMC se activa por la aplicación de estímulos perjudiciales (Casey *et al.*, 1994); esto es, en sujetos humanos la respuesta al calor dañino incrementa la actividad en la CMC contralateral (Talbot *et al.*, 1991). También se observó que durante la aplicación de estímulos perjudiciales aumenta el flujo sanguíneo en la CMC, mientras que en la corteza prefrontal disminuía (Derbyshire *et al.*, 1994). Una lesión introducida quirúrgicamente en el cíngulo anterior bilateral es referida como cingulotomía, pacientes con dolor crónico y quienes fueron tratados con ésta informaron que seguían sintiendo el dolor pero que éste no los molestaba y no activaba una reacción emocional adversa (Foltz y White, 1962). Individuos psiquiátricos con lesiones quirúrgicas en la corteza cingulada, el cíngulo o ambos, reportaron alivio del dolor crónico intratable (Ballantine *et al.*, 1967). En muchos estudios se han encontrado resultados diversos (Cetas *et al.*, 2008).

Interacciones sociales

Las interacciones sociales requieren procesamiento complejo de información (número de fuentes), incluyendo la memoria de sucesos pasados. Parece que la CCA juega un papel importante en la generación de comportamiento apropiado socialmente, esto es, evalúa las consecuencias de comportamiento futuro por la corteza prefrontal con respuestas motoras y autónomas a comportamiento social progresivo.

Las lesiones de la CCA en animales resultan comúnmente en agresividad reducida, timidez disminuida, rudeza emocional, interacciones materno-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

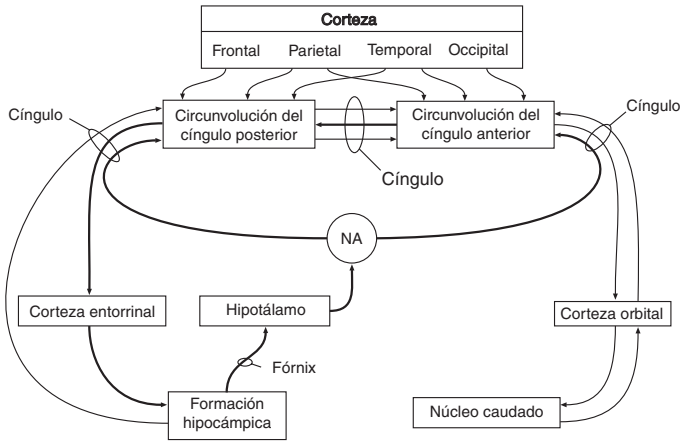


Figura 12-5. Una revisión de las conexiones asociadas con la circunvolución cingulada. El circuito de Papez está resaltado con flechas gruesas (comparar con la figura 13-8). El cíngulo es una asociación que interconecta una parte de la circunvolución cingulada con la otra, así como otras áreas corticales. Muchas fibras recorren ventrocaudalmente el cíngulo y el núcleo mamilar para terminar en la corteza entorrinal (derecha). Otras discurren rostroventralmente para terminar en la corteza orbital, el núcleo caudado y otras estructuras (izquierda). La mayoría de las fibras del hipocampo al hipotálamo terminan en el núcleo mamilar. Muchas conexiones corticales son recíprocas (ver texto). NA, núcleo anterior del tálamo, el componente mayor del "tálamo límbico".

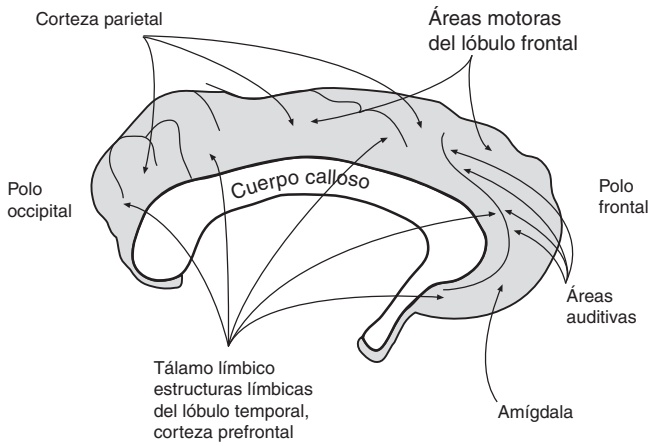


Figura 12-6. Algunas de las proyecciones mayores de la corteza cingular. El área servida por la amígdala está restringida a la porción del "afecto" de la corteza cingulada y no se traslapa con el área servida por la corteza parietal (figura 12-2).

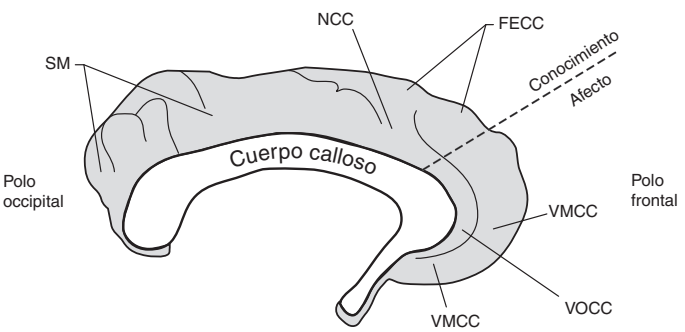


Figura 12-7. La corteza cingulada puede dividirse funcionalmente en regiones que ayudan a la vocalización (VOCC), las funciones visceromotoras (VMCC), las funciones esqueletomotoras (FECC), y a la nocicepción (NCC), así como una región posterior que parece funcionar en orientación espacial y memoria espacial (ME). La corteza cingulada anterior puede dividirse en regiones que ayudan al afecto y al conocimiento. La frontera entre estas dos áreas está indicada por la línea de guiones (según Devinsky *et al.*, 1995).

infantiles dañadas y comportamiento social intraespecies inapropiado. El hecho de que en animales la conducta agresiva se reduzca después de cingulotomía bilateral condujo al uso de este proceso en humanos en un intento por reducir la agresión, agitación, psicosis y comportamiento agresivo (Devinsky *et al.*, 1995).

Pacientes con lesiones del cíngulo o con epilepsia del cíngulo podrían expresar impulsividad, apatía, comportamiento agresivo o desviación sexual, psico-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

sis, así como obsesiones y compulsiones. Se especula que el hipometabolismo observado en la CCA de pacientes con desorden de personalidad limítrofe, podría estar relacionado con impulsividad, una característica de este desorden (De la Fuente *et al.*, 1997). La cingulotomía quirúrgica, que retira la corteza en AB 24 y 32 y el cíngulo, podría producir comportamiento social perjudicial. En algunos casos el comportamiento de pacientes con lesiones en el cíngulo ha dado como resultados la institucionalización (Bancaud y Talairach, 1992). La conductancia de la piel de un paciente después de cirugía del cíngulo bilateral y corteza orbitofrontal no presentó respuesta a estímulos emocionales (Damasio *et al.*, 1990).

Viñeta clínica

Las tres fichas clínicas siguientes demuestran la relación entre aspectos neurológicos y psiquiátricos del procesamiento de un cerebro anormal, el cual involucra regiones que son responsables de regulación emocional y cognitiva.

Caso 1
Una niña de 11 años había empezado a tener ataques desde los dos años y medio de edad; a los tres desarrolló características obsesivas y a los ocho estaba preocupada por Satán; tenía castigo por comportamientos reales o imaginarios, y pasaba largo tiempo lavándose las manos, cepillándose los dientes y bañándose. Un registro electroencefalográfico (EEG) documentó inicios de ataque en la región cingulada anterior derecho. La destrucción quirúrgica de 4 cm de corteza afectada eliminó sus ataques y redujo sus comportamientos obsesivo-compulsivos durante los primeros 15 meses postoperatorios (Levin y Duchowny, 1991).

Caso 2
Un hombre de 43 años tenía historial de ataques complejos no tratables médicamente, éstos estaban estereotipados y se caracterizaban por risas, repetición de la frase "oh, Dios mío", y extensiones bilaterales del brazo seguidas por tocarse repetidamente la frente y la boca; eran cortos (<10 s) y sin auras o confusión postictal. En consecuencia, el paciente estaba amnésico. Finalmente, se volvió solitario y perdió su trabajo. Un registro EEG mostró que los ataques se originaban en la región del cíngulo anterior derecho. Después de la resección, el paciente fue capaz de vivir independientemente e inició una relación romántica (Devisnky *et al*., 1995).

Caso 3
Un hombre de 42 años presenta similar historia de ataques parciales complejos intratables y además comportamiento sociopático (15 años) que inició aproximadamente un año después de una leve lesión en la cabeza. Durante los ataques el paciente exhibía grotescas contorsiones faciales, enrollamiento de lengua, grito estrangulado y extensiones bilaterales de brazos y piernas con golpes de lado a lado. Este individuo no tenía problemas pre o postictales. La consciencia era preservada a menos que hubiera ataque generalizado. Interictalmente, el paciente era irritable y demostraba pobre control de impulsos con preocupación o desviación sexuales. Un registro EEG mostró que los ataques provenían de la región cortical del cíngulo derecho. Después de cirugía, su familia informó que su irritabilidad había disminuido y mostraba mejor conducta social. En el último seguimiento estaba empleado y casado (Devinsky *et al*., 1995).

Viñeta clínica (continuación)

Conexiones de la corteza cingulada

El tálamo límbico proporciona entrada a todas las regiones de la corteza cingulada (figura 12-3; Bentivoglio *et al.*, 1993), su componente principal es el núcleo talámico anterior (capítulo 9), el cual es complejo nuclear que consiste en los núcleos ventral anterior, medial anterior y dorsal anterior. Las proyecciones de los núcleos ventral anterior y dorsal anterior favorecen la CCP, mientras que el medial anterior se proyecta a la CCA. El complejo nuclear anterior es parte del circuito de Papez y se encuentra entre el cuerpo mamilar y la corteza cingulada (figuras 12-5 y 13-8, capítulo 13), la cual también recibe aferentes del núcleo talámico dorsal lateral, pues el núcleo dorsal lateral, parte del tálamo límbico, tiene por objetivo preferente la CCP, y es un núcleo de paso que transfiere información sensorial, sobre todo aquélla que es visual del cuerpo geniculado lateral del tálamo y del pretecto del mesencéfalo, el cual es un área donde la visión, el tacto y la capacidad auditiva convergen. Por tanto, la conexión pretecto-lateral del núcleo dorsal es una ruta por la cual las señales visuales, táctiles (somestésicas) y auditivas pueden alcanzar la corteza cingulada.

El núcleo ventral anterior y el núcleo ventromedial son parte de la región talámica motora. Proyecciones de ambos núcleos motores talámicos favorecen la CMC, la cual contiene la región esquelotomotriz de la corteza cingulada. Los núcleos talámicos de la línea media e intralaminar, considerados núcleos "difusos", se proyectan a todas las regiones de la corteza cingulada con una preferencia por la CCA. Son estructuras significativas en el sistema medial del dolor y tienen

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

un papel en las respuestas afectivas a estímulos dolorosos (Vogt *et al.*, 1993).

La CMC recibe gran número de fibras del lóbulo parietal y del área somestésica primaria, lo que implica que la CMC coordina actividades entre el sistema límbico y áreas motoras (Van Hoesen *et al.*, 1993). Los objetivos de las fibras de la CMC son similares a los de la CCA salvo algunas excepciones. La CMC tiene conexiones recíprocas con la corteza motora, pero éstas son menos extensas que las de la CCA. Ambas regiones del cingulado se proyectan al neoestriado (núcleo caudado y putamen), pero las de la CMC favorecen el núcleo caudado, que se conoce por su función en comportamientos emocionales (capítulo 7). Considerando las conexiones con el hipocampo y los cuerpos mamilares, no es de sorprender que los estudios hayan mostrado que tanto la CMC como la CCA están involucradas en la memoria, en particular la parte inferior de la CMC (AB 29) en la memoria espacial (Sutherland y Hoesing, 1993).

Las fibras eferentes de la circunvolución cingulada contribuyen en mucho al cíngulo (figuras 12-3 y 12-5), del que muchas fibras se curvan centralmente en una dirección caudal para terminar en la corteza entorrinal (figura 11-2). El cíngulo se representa a menudo en diagramas del circuito de Papez, el cual enfatiza el vínculo entre la circunvolución cingulada y el hipocampo (figuras 12-5 y 13-8); sin embargo, un número igual de fibras, que también ser curvan de manera central, cursa rostralmente en el cíngulo para formar conexiones con otras estructuras cerebrales. Muchas de estas fibras se abren en abanico para terminar en la corteza orbital del lóbulo frontal, otras continúan arqueándose ventrocaudalmente para hacerlo en el estriado, los núcleos anterior y mediodorsal del tálamo y el hipotálamo (capítulo 8). Estas conexiones elaboradas entre la corteza cingulada y todas las áreas del sistema límbico resaltan el papel central que tiene ésta al mediar entre, por un lado, nuestra emoción y función cognitiva y la respuesta motora por el otro.

Desórdenes conductuales y neurocirugía

No hay un síndrome que claramente se asocie con lesiones del cíngulo. Se ha reportado que la estimulación eléctrica de la corteza cingulada en humanos produce una gama de comportamientos como interrupción del habla y vocalización involuntaria, al igual que fenómenos afectivos y psicológicos (Devisnky y Luciano, 1993).

Durante las dos últimas décadas, han surgido procedimientos neuroquirúrgicos altamente refinados que pueden aliviar algunos de los síntomas psiquiátricos más recalcitrantes (Rapoport e Inoff-Germain, 1997). Los procedimientos actuales se clasifican como "neurocirugía funcional" y dependen de la habilidad para realizar procedimientos microquirúrgicos guiados por conocimientos estereotácticos. Los procedimientos son diferentes de la "lobotomía", en donde las lesiones quirúrgicas son extremadamente pequeñas y son realizadas de forma bilateral en estructuras muy específicas. La cirugía puede efectuarse bajo anestesia local, aunque la general es más utilizada. Tales procedimientos han sido desarrollados para el tratamiento de depresión, ansiedad y dolor crónico. Actualmente, se usan cuatro procedimientos.

La cingulotomía es el procedimiento psicoquirúrgico más reportado que se utiliza en EUA y Canadá. Ha resultado efectivo para el alivio del dolor, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y depresión, con mínima morbilidad psiquiátrica, neurológica o médico general (Ballantine *et al.*, 1987; Jenike *et al.*, 1991; Cosgrose y Rauch, 1995; Marino y Cosgrove, 1997). Tras seis meses o un año del procedimiento inicial, a menudo es necesaria una segunda operación, aunque su efectividad es alta, pues cerca de 75% de los pacientes deprimidos mostraron una mejora parcial o sustancial (Shields *et al.*, 2008). Se producen lesiones bilaterales de cerca entre 8 y 10 mm de diámetro lateral y se extienden 2 cm dorsalmente desde el cuerpo calloso. La lesión destruye la circunvolución cingulada anterior e interrumpe el cíngulo (Ovsiew y Frim, 1997).

La tractotomía subcaudada, desarrollada en el Reino Unido, se usa para tratar el desorden de indiferencia afectiva (Poynton *et al.*, 1995). Lesiones bilaterales se muestran en la materia blanca debajo y enfrente de la cabeza del núcleo caudado utilizando varillas radiactivas o termocoagulación. Durante las semanas posteriores a la cirugía, los pacientes muestran un significativo, pero pasajero déficit de desempeño en pruebas de memoria de reconocimiento (Kartsounis *et al.*, 1991).

La capsulotomía se desarrolló en Suecia y, en ocasiones, se lleva a cabo en EUA. Se recurre a ella para desórdenes de ansiedad intratables incluyendo el trastorno obsesivo-compulsivo. La lesión producida en el tercio anterior de la cápsula interna es aproximadamente de 4 mm de ancho y 16 mm de largo (Ovsiew y Frim, 1997).

La leucotomía límbica se desarrolló en el Reino Unido (figura 12-8); consiste en una tractotomía subcaudada bilateralmente acompañada de cingulotomía (Mindus y Jenike, 1992).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

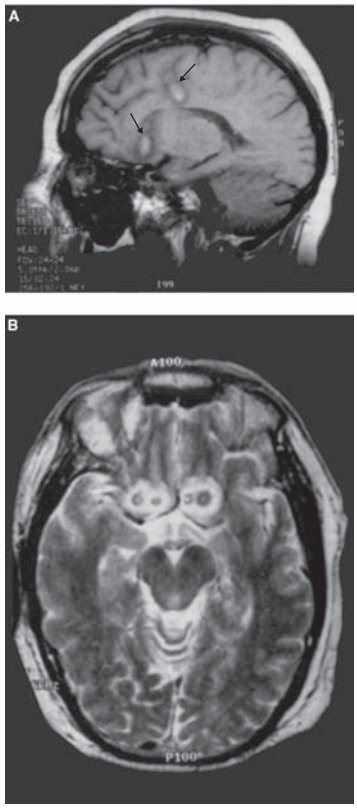


Figura 12-8. Imágenes de resonancia magnética (IRM) sagital (A) y axial baja (B) de lesiones leucotómicas límbicas agudas. La lesión dorsal (A, flecha arriba) involucra la circunvolución cingulada anterior en la misma locación que una cingulotomía. La lesión ventral (A, flecha de abajo) se localiza similarmente a aquellas producidas en tractotomía subcaudada. (Reproducida y modificada con autorización de Ovsiew, F., y Frim, D. M. 1997. "Neurocirugía para desórdenes psiquiátricos." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 63:701-705.)

Esquizofrenia

Muchos estudios han revelado anormalidades en la CCA, lo mismo que en otras áreas, entre las que se hallan el hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral, en pacientes con esquizofrenia, como reducción total del volumen de materia gris y blanca (Haznedar *et al.*, 2004; Choi *et al.*, 2005), lo mismo que en el volumen de la materia gris de la CCA (Crespo-Facorro *et al.*, 2000; Job *et al.*, 2003a; Yamasue *et al.*, 2004) en el caso de pacientes con esquizofrenia. Job *et al.* (2003b) descubrieron diferencias entre los sujetos control y los sujetos que tenían un riesgo elevado de sufrir esquizofrenia, así como en los pacientes con un primer episodio. Se ha informado que se redujo la cantidad de interneuronas, pero aumentó la cantidad de terminales axónicas (Benes *et al.*, 1991; Benes, 1996, 1998). Los autores especulaban que las interneuronas perdidas son neuronas inhibitorias GABAérgicas y las terminales axónicas son de neuronas glutamatérgicas localizadas en la corteza prefrontal (Benes *et al.*, 1991; Benes, 1996, 1998). La concentración de receptores de serotonina [5-hidroxitriptamina $(HT)_{1A}$] aumentó en AB 24 en pacientes con esquizofrenia, en tanto que la concentración de receptores de serotonina ($5\text{-}HT_{2A,C}$) disminuyó en la misma área. Estos hallazgos se correlacionan con la hipofrontalidad (Gurevich y Joyce, 1997).

En un estudio sobre la esquizofrenia, se apreció inicialmente una pérdida de corteza cingulada durante la adolescencia en comparación con la pérdida de corteza frontal que se vio después de dicha etapa (Vidal *et al.*, 2006). En otro estudio, los conductos de la materia blanca en la CCA también se alteraron en la esquizofrenia de aparición temprana (Kumra *et al.*, 2005; White *et al.*, 2008). El aumento en la actividad en la CCAp (AB 32) coincidió con la disminución en la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral, lo cual hizo que los autores propusieran una especie de síndrome de desconexión o de alteración de la conexión (Glahn *et al.*, 2005).

Los pacientes esquizofrénicos también muestran metabolismo reducido de la glucosa en la CCA, lo que se relaciona con su disfunción de la atención (Tamminga *et al.*, 1992; Carter *et al.*, 1997). Tanto la corteza prefrontal como la CCA están implicadas en el síndrome de pobreza psicomotora de la esquizofrenia (Liddle *et al.*, 1992), éste y la catatonía son consistentes con una disminución en el aspecto motivacional de la función de la CCA.

Junto con otras estructuras, la CCA izquierda se activó cuando pacientes esquizofrénicos experimentaron alucinaciones auditivas, mientras que la CMC se activó notablemente cuando un paciente esquizofrénico experimentó alucinaciones visuales (Sillbersweig *et al.*, 1995).

Pacientes esquizofrénicos muestran anomalías oculomotoras durante movimientos de seguimiento ocular, ya que la región motora de la CCA se proyecta a los campos oculares frontales. El campo ocular frontal de la corteza prefrontal es bien conocido por su involucramiento en movimientos oculares (rápidos), pero también está presente en movimientos suaves de los ojos, como al leer (MacAvoy *et al.*, 1991).

Depresión y trastorno bipolar

Se han informado reducciones en el volumen de la materia gris del cíngulo en pacientes con depresión mayor (Ballmaier *et al.*, 2004; Pezawas *et al.*, 2005), de la que se reconoce que la CCAs forma parte de su red neural (Seminowicz *et al.*, 2004; Ressler y Mayberg, 2007). Mayberg *et al.* (1999) descubrieron que la

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

tristeza provocada aumentaba la actividad metabólica en la CCAs y la ínsula, y disminuía la actividad en la CMCp y la CCP. Un tratamiento farmacológico exitoso de pacientes deprimidos generó una disminución en la actividad en la CCs y la ínsula y aumentos en CMCp y CCP; otro tratamiento, mediante la estimulación del nervio vago, revirtió la actividad metabólica anormal (Zobel *et al.*, 2005). En otros estudios, se ha descubierto que en pacientes deprimidos resistentes al tratamiento la estimulación directa de la CCAs (estimulación cerebral profunda) generó mejoras en los síntomas de la depresión, al igual que una menor actividad en la CCAs (Hauptman *et al.*, 2008; Lozano *et al.*, 2008). Los cambios vistos en el metabolismo del giro cingulado en la depresión se relacionaron con los cambios de la corteza del lóbulo frontal.

En el caso del trastorno bipolar, se informan reducciones en el volumen de la materia gris de la CCAs (Wilke *et al.*, 2004; Houenou *et al.*, 2007) y la CCP (Lochhead *et al.*, 2004; Farrow *et al.*, 2005; Kaur *et al.*, 2005), pero sin pérdida de neuronas (Öngür *et al.*, 1998), aunque, en otro estudio, se comunicó de pérdida de células gliales (Todtenkopf *et al.*, 2005). Hay algunas evidencias en el sentido de que la reducción en el volumen de la materia gris aumenta con la duración de la enfermedad (Farrow *et al.*, 2005; Kaur *et al.*, 2005; Lyoo *et al.*, 2006). Dunn *et al.* (2002) informaron que el metabolismo de la CCAs aumentó durante la fase depresiva, mientras que se tienen noticias de una menor respuesta en la CCAp ventral a los rostros (procesamiento emocional) en los pacientes bipolares eutímicos en comparación con sujetos control (Shah *et al.*, 2009); en contraste, en dichos pacientes se ha comprobado que las tareas ideadas para provocar respuestas emocionales generan una mayor activación de la CCA y la CCP (Malhi *et al.*, 2007; Wessa *et al.*, 2007). Por otro lado, se registra que personas maniacas tuvieron una menor actividad en la CCAs y una mayor en la CCP en respuesta a imágenes de rostros tristes. Los pacientes medicados no manifestaron este patrón, lo que indica que los fármacos estabilizadores del estado anímico revierten esa actividad anormal (Blumberg *et al.*, 2005; Strakowski *et al.*, 2005).

Trastorno obsesivo-compulsivo

La CCA/CMC y la corteza orbitofrontal se conectan estrechamente con los ganglios basales y entre sí. Cada una participa en un circuito que corre paralelamente uno a otro; éstos se originan en áreas variables de la corteza, atraviesan la cabeza del núcleo caudado, el núcleo anterior del tálamo y luego van hacia la CCA/CMC o a la corteza orbitofrontal (Mega y Cumming, 2001; Middleton y Strick, 2001). Hay, a través de los ganglios basales, dos rutas: una ruta directa y otra indirecta; la primera es excitatoria, la segunda, inhibitoria (capítulo 7).

Ambas están en equilibrio en condiciones normales, por lo que los pensamientos obsesivos pueden derivarse de un desequilibrio entre éstas, con una exceso de actividad en la ruta directa (Saxena y Rauch, 2000).

Con el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) se han relacionado tres áreas: la corteza orbitofrontal, la CCA/CMC y la cabeza del núcleo caudado-. Estas áreas son hiperactivas en estado de reposo en el TOC, se vuelven aún más activas con la provocación de los síntomas, pero muestran menos actividad en estado de reposo después de un tratamiento exitoso, ya sea con medicación o con terapia cognitivo conductual (Saxena y Rauch, 2000; Whiteside *et al.*, 2004; Maia *et al.*, 2008). Se desconoce si estas áreas son hiperactivas como consecuencia de alguna anormalidad en otra parte o reflejan un intento de inhibición de los pensamientos obsesivos (Shafran y Speckens, 2005; Roth *et al.*, 2007).

Se ha descubierto que el volumen de la materia gris de la CCA/CMC es mayor en los niños con TOC que en sujetos control (Rosenberg y Kashavan, 1998; Szeszko *et al.*, 2004). En contraste, la disminución de la materia gris en la CCA/CMC es un hallazgo que se repite en los adultos con TOC (Pujol *et al.*, 2004; Valente *et al.*, 2005; Yoo *et al.*, 2008).

Los dos síntomas principales del TOC son: comportamientos obsesivo-compulsivos y ansiedad; de ésta se cree que es mediada a través del hipocampo, la amígdala, los núcleos septales, cuerpos mamilares (hipotálamo), los núcleos talámicos anteriores y el cíngulo, de modo tal que se ha recurrido a la cingulotomía en el tratamiento de TOC resistente. El cíngulo contiene fibras que se proyectan desde la CCA a la corteza orbital y al núcleo caudado (figura 12-5). Lesiones psicoquirúrgicas, limitadas a la CCA han resultado en ansiedad reducida (Chiocca y Martuza, 1990). Los pensamientos y sensaciones obsesivo-compulsivos es probable que estén mediados a través de la interacción entre la corteza orbital y el núcleo caudado (Baxter, 1992). Existe la teoría de que un ciclo que conecta la región frontal con el núcleo caudado y que pasa a través del tálamo y de regreso al área frontal genera síntomas obsesivo-compulsivos (figura 7-9). Una lesión que interrumpe los axones frontales caudados (tractotomía subcaudada) se esperaría que disminuyera directamente esta clase de síntomas (Martuza *et al.*, 1990).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Trastorno por estrés postraumático

El trastorno por estrés postraumático (TEPT) se caracteriza por un estado de sensibilidad acentuado a los estímulos amenazadores y/o un estado de control inhibitorio insuficiente sobre una sensibilidad exagerada a las amenazas (Liberzon y Sripada, 2008). Refleja una desregulación del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal, la amígdala, la corteza prefrontal medial y la CCA. Varios estudios han informado que los estímulos preactivos (imágenes emocionales y palabras negativas) produjeron una mayor activación de la CCA, la amígdala y la corteza prefrontal medial en sujetos con TEPT (Rauch *et al.*, 1996; Lanius *et al.*, 2002; Protopopescu *et al.*, 2005).

Los estudios también han demostrado que, en los sujetos con este padecimiento, la actividad en la amígdala aumentaba, según la gravedad de los síntomas, en respuesta a sonidos de combate (Liberzon *et al.*, 1999b; Protopopescu *et al.*, 2005). Lanius *et al.* (2001, 2003) descubrieron que la actividad en la CCA y la corteza prefrontal medial disminuía en respuesta a estímulos provocadores, disminución que en la CCA, al parecer, es específica de TEPT. Otros investigadores han informado que un componente emocional de la prueba de Stroop (p. ej., decir el color de la palabra violación) generaba periodos de respuesta más lentos en el TEPT relacionado con antecedentes de abuso o de combate (McNally *et al.*, 1990; Foa *et al.*, 1991). Bremner *et al.* (2004) demostraron que esto se asociaba con un menor funcionamiento de la CCAp (AB 24 y 32) en las mujeres con TEPT que habían sido víctimas de abuso, pero no en las mujeres sin TEPT (aun habiendo sufrido el abuso).

El eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal se ve afectado en el TEPT (Liberzon *et al.*, 1999a; Phan *et al.*, 2004). Ottowitz *et al.* (2004) demostraron que la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y los niveles de cortisol durante la inducción anímica en sujetos con TEPT se correlacionaban positivamente con la actividad en la CCA, pero lo hacían en forma negativa en los sujetos control. La actividad en la CCA y la corteza prefrontal medial al parecer interviene en las respuestas del cortisol y simpáticas al estrés (Liberzon y Sripada, 2008).

Mutismo acinético

El mutismo acinético puede ser observado después de daño bilateral a la CCA o a la corteza motora complementaria adyacente, o en ambas. Una paciente que mostró recuperación después de un mes reportó que durante el periodo de mutismo "ella no hablaba porque no tenía nada qué decir", su mente estaba "vacía", y "no quería contestar" (Damasio y Van Hoesen, 1983).

Síndrome de Tourette (GTS)

La patogénesis y la base anatómica exacta del GTS siguen siendo desconocidas (capítulo 7). Se ha sugerido que la CCA puede jugar un papel central en el GTS, pues la estimulación de ésta en animales produce vocalizaciones, los objetivos de las proyecciones de CCA incluyen áreas involucradas en dicho proceso, y la hiperactividad dopaminérgica se ha postulado como una causa principal del GTS. Además, la utilización de glucosa en la CCA de pacientes con GTS disminuye, y la cingulotomía ha reducido exitosamente comportamientos obsesivo-compulsivos en estos pacientes (Devisnky *et al.*, 1995; Anandan *et al.*, 2004). Se han informado anormalidades en los volúmenes de la materia gris y blanca en la corteza prefrontal y el mesencéfalo (Peterson *et al.*, 2001; Fredericksen *et al.*, 2002; Kates *et al.*, 2002; Garraux *et al.*, 2006).

Se sabe de una disminución en la materia gris en los pacientes con síndrome de Tourette en los giros frontal medio (superficie lateral) y medial (superficie medial) (AB 4, 6 y 8) y en la CMC, así como en el núcleo caudado y el giro postcentral izquierdos (Müller-Vahl *et al.*, 2009). La gravedad de los síntomas se correlacionó con reducciones en el volumen frontal. También se descubrieron reducciones en la materia blanca localizadas en lo profundo del giro frontal inferior derecho y el giro frontal superior izquierdo. Los autores especularon que las anormalidades en los circuitos de los ganglios basales frontales generan una disfunción del núcleo caudado que, a su vez, produce la desinhibición del giro cingulado.

Ataques en la corteza cingulada

La descripción de ataques que se originan en la corteza cingulada proporciona relación de esta región con la regulación afectiva. Un número de características comunes parece tener los sucesos ictales con origen en la corteza cingulada. Mientras se pueda conservar la conciencia a pesar del involucramiento motor bilateral, en la mayoría de los pacientes el nivel de atención o de consciencia se ve afectado. Los automatismos (movimientos orales complejos, faciales o apendiculares) ocurren temprano en el ataque. Los pacientes pueden inclusive asumir una posición fetal, pronunciar frases breves como "oh, Dios mío", o presentar movimientos para golpear (Devinsky *et al.*, 1995).

Interictalmente, se ha reportado que los individuos con ataques cingulados muestran marcado comportamiento aberrante e intermitente como episodios de explosiones o psicóticos fijo. Pacientes con ataques cingulados presentan ataques agresivos paroxísticos, mayor sociabilidad y menos logorrea (aumento en el habla) que aquellos con epilepsia en el lóbulo temporal. Estas aberraciones del comportamiento mejoran

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

frecuentemente después de retirar por cingulotomía el tejido cortical cingulado anormal (Ledesma y Paniagua, 1969; So, 1998).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Bouckoms, A.J. (1994). Limbic surgery for pain. In: P.D. Wall, and R. Melzack (eds.). *Textbook of Pain*. Edinburgh: Churchill Livingstone.

Jenike, M.A. (1992). Obsessional disorders. *Psychiatric Clinics of North America* (vol. 15). Philadelphia: Elsevier.

Rodgers, J.E. (1992). *Psychosurgery: Damaging the Brain to Save the Mind*. New York: Harper Collins.

Vogt, B.A. (2009). *Cingulate Neurobiology and Disease*. New York: Oxford University Press.

REFERENCIAS

Anandan, S., Wigg, C.L., Thomas, C.R., y Coffey, B. (2004). Psychosurgery for self-injurious behavior in Tourette's disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 14*:531-538.

Assadi, S.M., Yucel, M., y Pantelis, C. (2009). Dopamine modulates neural networks involved in effort-based decision-making. *Neurosci. Biobehav. Rev. 33*:383-893.

Ballantine, H.T., Cassidy, W.L., Flanagan, N.B., y Marino, R. Jr. (1967). Stereotaxic anterior cingulotomy for neuropsychiatric illness and intractable pain. *J. Neurosurg. 26*:488-495.

Ballantine, H.T., Bouckoms, A.J., Thomas, A.K., y Giriunas, I.E. (1987). Treatment of psychiatric illness by stereotactic cingulotomy. *Biol. Psychiatry. 22*:807-819.

Ballmaier, M., Toga, A.W., Blanton, R.E., Sowell, E.R., Lavretsky, H., Peterson, J., Pham, D., *et al.* (2004). Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patient: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am. J. Psychiatry 161*:99-108.

Bancaud, J., y Talairach, J. (1992). Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv. Neurol. 57*:3-58.

Bartels, A., y Zeki, S. (2000). The neural basis of romantic love. *Neuroreport. 11*:3829-3834.

Baxter, L.R. Jr. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 15*:871-884.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H., y Fairbanks, L. (1988). Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed obsessive-compulsives. *Am. J. Psychiatry. 45*:1560-1563.

Benes, F.M. (1996). Excitotoxicity in the development corticolimbic alterations in schizophrenic brain. In: S.J. Watson (ed.). *Biology of Schizophrenia and Affective Disease*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press.

Benes, F.M. (1998). Model generation and testing to probe neural circuitry in the cingulate cortex of postmortem schizophrenic brain. *Schizophr. Bull. 24*:219-230.

Benes, F.M., McSparren, J., Bird, E.D., SanGiovanni, J.P., y Vincent, S.L. (1991). Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch. Gen. Psychiatry. 48*:996-1001.

Bentivoglio, M., Kultas-Ilinsky, K., y Ilinsky, I. (1993). Limbic thalamus: Structure, intrinsic organization, and connections. In: B.A. Vogt, and M. Gabriel (eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston: Birkhauser, pp. 71-122.

Blumberg, H.R, Donegan, N.H., Sanislow, C.A. Collins, S., Lacadie, C., Skudlarski, P., Gueorguieva, R., *et al.* (2005). Preliminary evidence for medication effects on functional abnormalities in the amygdala anterior cingulate in bipolar disorder. *Psychopharmacology. 183*:208-313.

Botvinick, M., Nystrom, L.E., Fissell, K., Carter, C.S., y Cohen, J.D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature. 402*:179-181.

Bremner, J.D., Vermetten, E., Vythilingam, M., Afzal, N., Schmahl, C., Elzinga, B., y Charney, D.S. (2004). Neural correlates of the classic color and emotional Stroop in women with abuse-related posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry. 55*:612-620.

Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., y Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci. 1124*:1-38.

Bush, G., Vogt, B.A., Holmes, J., Dale, A.M., Greve, D., Jenike, M.A., y Rosen, B.R. (2002). Dorsal anterior cingulate cortex: A role in reward-based decision-making. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99*:523-528.

Carter, C.S., Mintun, M., Nichols, T., y Cohen, J.D. (1997). Anterior cingulate gyrus dysfunction and selective attention deficits in schizophrenia: [150]H20 PET study during single-trial Stroop task performance. *Am. J. Psychiatry. 154*:1670-1675.

Casey, K.L., Minoshima, S., Berger, K.L., Koeppe, R.A., Morrow, T.J., y Frey, K.A. (1994). Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J. Neurophysiol. 71*:802-807.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Cetas, J.S., Saedi, T., y Burchiel, K.J. (2008). Destructive procedures for the treatment of nonmalignant pain: A structured literature review. *J. Neurosurg. 109*:389-404.

Chiocca, E.A., y Martuza, R.L. (1990). Neurosurgical therapy of obsessive-compulsive disorder. In: M.A. Jenike, L. Baer, and W.E. Minichiello (eds.). *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*. Littleton, MA: Year Book Medical Publishers.

Choi, J.S., Kang., D.H., Kim, J.J., Ha, T.H., Roh, K.S., Yopun, T., y Kwon, J.S. (2005). Decreased caudal anterior cingulate gyrus volume and positive symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res. 139*:239-247

Cosgrove, G.R., y Rauch, S.L. (1995). Psychosurgery. *Neurosurg. Clin. North Am. 6*:167-176.

Crespo-Facorro, B., Kim, J.M., Andreasen, N.C., O' Leary, D.S., y Magnotta, V. (2000). Regional frontal abnormalities in schizophrenia: A quantitative grey matter volume and cortical surface size study. *Biol. Psychiatry. 48*:110-119.

Damasio, A.R., y Van Hoesen, G.W. (1983). Focal lesions of the limbic frontal lobe. In: K.M. Heilman, and P. Satz (eds.). *Neuropsychology of Human Emotion*. New York: Guilford Press.

Damasio, A.R., Tranel, D., y Damasio, H. (1990). Individuals with sociopathic behavior caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Behav. Brain Res. 41*:81-94.

De La Fuente, J.M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlan, I., Bobes, J., y Mendlewicz, J. (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J. Psychiatr. Res. 31*:531-541.

Deary, I.J., Ebmeier, K.P, MacLeod, K.M., Dougall, N., Hepburn, D.A., Grier, B.M., y Goodwin, G.M. (1994). PASAT performance and the pattern of up take of 99mTc-exametazime in brain estimated with single photon emission tomography. *Biol. Psychol. 38*:1-18.

Derbyshire, S.W.G., Jones, A.K.P., Devani, P., Friston, K.J., Feinmann, C., Harris, M., Pearce, S., *et al.* (1994). Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 57*:1166-1172.

Devinsky, O., y Luciano, D. (1993). The contributions of cingulate cortex to human behavior. In: B.A. Vogt, and M. Gabriel (eds.) *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston: Birkhauser, pp. 527-556.

Devinsky, O., Morrell, M.J., y Vogt, B.A. (1995). Contribution of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain. 118*:279-306.

Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R. Jr., Todd, R.D., Reich, T, Vannier, M., y Raichle, M.E. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature. 386*:824-827.

Dunn, R.T., Kimbrell, T.A., Ketter, T.A., Frye, M.A., Willis, M.W., Luckenbaugh, D.A., y Post, R.M. (2002). Principal components of the Beck depression inventory and regional cerebral metabolism in unipolar and bipolar depression. *Biol. Psychiatry. 51*:387-399.

Durn, R.P., y Strick, P.L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J. Neurosci. 11*:667-689.

Elfgren, C., Gustafson, L, Vestberg, S., Risberg, J., Rosen, I., Ryding, E., y Passant, U. (2003). Subjective experience of memory deficits related to clinical and neuroimaging findings. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 16*:84-92.

Farrow, T.F., Whitford, T.J., Williams, L.M., Gomes, L., y Harris, A.W. (2005). Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol. Psychiatry. 58*:713-723.

Foa, E.B., Feske, U., Murdock, T.B., Kozak, M.J., y McCarthy, P.R. (1991). Processing of threat related -information in rape victims. *J. Abnorm. Psychol. 100*:156-162.

Foltz, E.L., y White, L.E. (1962). Pain "relief" by frontal cingulumotomy. *J. Neurosurg. 19*:89-100.

Frankland, P.W., Bontempi, B., Talton, I.E., Kaczmarek, L., y Silva, A.J. (2004). The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science. 304*:881-883.

Fredericksen, K.A., Cutting, L.E., Kates, W.R., Mostofsky, S.H., Singer, H.S., Cooper, K.L., Singer, H.S., *et al.* (2002). Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome. *Neurology. 58*:85-89.

Frot, M., Mauguiere, F., Magnin, M., y Garcia-Larreal, L. (2009). Parallel processing of nociceptive A- inputs in SII and midcingulate cortex in humans. *J. Neurosci. 28*:944-952.

Garraux, G., Goldfine, A., Bohlhlter, S., Lerner, A., Hanakawa, T., y Hallett, M. (2006). Increased midbrain gray matter in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res. 59*:381-385.

Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., y Velligan, D.I. (2005). Beyond hypofrontality; A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp. 25*:60-69.

Grasby, P.M., Firth, C.D., Friston, K.J, Bench, C., Frackowiak, R.S.J., y Dolan, R.J. (1993). Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain 116*:1-20.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Gurevich, E.V., y Joyce, J.N. (1997). Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: A post-mortem study. *Biol. Psychiatry. 42*:529-545.

Hauptman, J.S., DeSalles, A.F., Espinoza, R., Sedrak, M., y Ishida, W. (2008). Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression. *Neurosurg. Focus. 25*:1-9.

Hayden, B.Y., Smith, D.V., y Platt, M.L. (2009). Electrophysiological correlates of default-mode processing in macaque posterior cingulate cortex. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 106*:5948-5953.

Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Hazlett, E.A., Shihabuddin, L., New, A., y Siever, L.J., (2004). Cingulate gyrus volume and metabolism in the schizophrenia spectrum. *Schizophr. Res. 712*:249-262.

Hein, G., y Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: The empathic brain and its modulation. *Curr. Opin. Neurobiol. 18*:153-158.

Hirao, K., Ohnishi, T., Matsuda, H., Nemoto, K., Hirata, Y., Yamashita, F., Asada, T., *et al.* (2006). Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage ofAlzheimer's disease using brain perfusión single-photon emission computed tomography. *Nucl. Med. Commun. 27*:151-156.

Houenou, J., Wessa, M., Douaud, G., Leboyer, M., Chanraud, S., Perrin, M., Poupon, C., *et al.* (2007). Increased white matter connectivity in euthymic bipolar patients: Diffusion tensor tractography between the subgenual cingulate and amygdalo-hippocampal complex. *Mol. Psychiatry. 12*:1001-1010.

Huang, C., Whalund, L-O., Svensson, L., Winblad, B., y Julin, P. (2002). Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. *BMC Neurol. 2*:9.

Jenike, M.A., Bear, L., Ballantine, H.T., Martuza, R.L, Tyners, S., Giriunas, I., Buttolph, M.L., *et al.* (1991). Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch. Gen. Psychiatry. 48*:548-554.

Job, D.E., Whalley, H.C., McConnell, S-, Glabus, M., Johnstone, E.C., y Lawrie, S.M. (2003a). Voxel-based morphometry of grey matter densities in subjects at high riskof schizophrenia. *Schizophr. Res. 64*:1-13.

Job, D.E., Whalley, H.C., Yates, S.L., Glabus, M., Johnstone, E.C., y Lawrie, S.M. (2003b). Voxel based morphometry of grey matter reductions over time in subjects with schizophrenia. *Schizophr. Res. 60*(Suppl.):198.

Kartsounis, L.D., Poynton, A., Bridges, P.K., y Bartlett, J.R. (1991). Neuropsychological correlates of stereotactic subcaudate tractotomy. A prospective study. *Brain. 114*:2657-2673.

Kates, W.R., Frederikse, M., Mostofsky, S.H., Folley, B.S., Cooper, K., Mazur-Hopkins, P., Kofman, O., *et al.* (2002). MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome. *Psychiatry Res. 116*:63-81.

Kaur, S., Sassi, R.B., Axelson, D., Nicoletti, M., Brambilla, P., Monkul., E.S., Hatch, J.P., *et al.* (2005). Cingulate cortex anatomical abnormalities in children and adolescents with bipolar disorder. *Am. J. Psychiatry. 162*:1637-1643.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., Macdonald III, A.W, Cho, R.Y. Stenger, V.Q., y Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science. 303*:1023-1026.

Kobayashi, Y., y Amaral, D.G. (2003). Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol. 466*:48-79.

Kondo, H., Morishita, M., Osaka, N., Osaka, M., Fukuyama, H., y Shibasaki, H. (2004). Functional roles of the cingulo-frontal network in performance on working memory. *Neuroimage. 21*:2-14.

Kumra, S., Ashtari, M., Cervellione, K.L., Henderson, I., Kester, H., Roofeh, D., Wu, J., *et al.* (2005). White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: A voxel-based diffusion tensor imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 44*:934-941.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W., Gati, J.S., *et al.* (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation. *Am. J. Psychiatry. 158*:1920-1922.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Boksman, K., Densmore, M. Gupta, M., Neufeld, R.W., Gati, J. A., *et al.* (2002). Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: A functional magnetic resonance imaging investigation. *Biol. Psychiatry. 52*:305-311.

Lanius, R.A., Williamson, P.C., Hopper, J., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M.A., Neufeld, R.W. *et al.* (2003). Recall of emotional states in posttraumatic stress disorder: An fMRI investigation. *Biol. Psychiatry. 53*:204-210.

Ledesma, I.A., y Paniaqua, J.L. (1969). Circunvolucion del cingulo y agrisividad. *Actas Luso Esp. Neurol. Psiquiatr. 28*:289-298.

Levin, B., y Duchowny, M. (1991). Childhood obsessive compulsive disorder and cingulate epilepsy. *Biol. Psychiatry. 30*:1049-1055.

Liberzon, I., Taylor, S.F., Amdur, R., Jung, T.D., Chamberlain, K.R., Minoshima, S., Koeppe, R.A., *et al.* (1999a). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol. Psychiatry. 45*:817-826.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Liberzon, I., Ableson, J.L., Flagel, S.B., Raz, J., y Young, E.A. (1999b). Neuroendocrine and psychophysiological responses in PTSD: A symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology. 21*:40-50

Liberzon, I., y Sripada, C.S. (2008). The functional neuroanatomy of PTSD: A critical review. *Prog. Brain Res. 167*:151-169.

Liddle, P.F., Friston, K.J., Frith, C.D., Hirsch, S.R., Jones, T, y Frackowiak, R.S.J. (1992). Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry. 160*:179-186.

Lochhead, R.A., Parsey, R.V., Oquendo, M.A., y Mann, J.J. (2004). Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol. Psychiatry. 55*:1154-1162.

Lozano, A.M., Mayberg, H.S., Giacobbe, P., Harmani, C., Craddock, R.C., y Kennedy, S.K. (2008). Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry. 64*:461 -467.

Luppino, G., Matelli, M., Camarada, R.M., Gallese, V., y Rizzolatti, G. (1991). Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol. 311*:463-482.

Lyoo, I.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J.Y., Kim, S.J., Kim, N., *et al.* (2006). Regional cerebral cortical thinning bipolar disorder. *Bipolar Disord. 8*:65-74.

MacAvoy, M.G., Bruce, C.J., y Gottlieb, J.P. (1991). Smooth pursuit eye movement representation in the primate frontal eyefield. *Cereb. Cortex. 1*:95-102.

Maddock, R.J., Garrett, A.S., y Buonocore, M.H. (2001). Remembering familiar people: The posterior cingulate cortex and autobiographical memory retrieval. *Neuroscience. 104*:667-676.

Maddock, R.J., Garrett, A.S., y Buonocore, M.H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum. Brain Mapp. 18*:30-41.

Mala, T.V., Cooney, R.E., y Peterson, B.S. (2008). The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev. Psychopathol. 20*:1251-1283.

Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Owen, A.M., Ivanovski, B., Shnier, R., y Sachdev, P. (2007). Reduced activation to implicit affect induction in euthymic bipolar patients: an fMRI study. *Affect. Disord. 7*:109-122.

Marino, R. Jr., y Cosgrove, G.R. (1997). Neurosurgical treatment of neuropsychiatric illness. *Psychiatr. Clin. North Am. 20*:933-943.

Martinez-Bisbal, M.C., Arana, E., Marti-Bonmati, L., Molla, E., y Celda, B. (2004). Cognitive impairment: classification by 1H magnetic resonance spectroscopy. *Eur. J. Neurol. 11*:187-193.

Martuza, R.L., Chiocca, E.A., Jenike, M.A., Giriunas, I.E., y Ballantine, H.T. (1990). Stereotactic radiofrequency thermal cingulotomy for obsessive compulsive disorder. *Neuropsychiatr. Pract. Opin. 2*:331-335.

Mayberg, H.W., Liotti, M., Brannan, S.K., McGinnis, S., Mahurin, R.K., Jerabek, P.A., Silva, J.A., *et al.* (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am. J. Psychiatry. 156*:675-682.

McCoy, A.N., y Platt, M.L. (2005). Risk-sensitive neurons in macaque posterior cingulate cortex. *Nat. Neurosci. 8*:1220-1224.

McCoy, A.N., Crowley, J.C., Haghighian, G., Dean, H.L, y Platt, M.L. (2003). Saccade reward signals in posterior cingulate cortex. *Neuron. 40*:1031-1040.

McNally, R.J., Kaspi, R.J., Riemann, B.C., y Zeitlin, S.B. (1990). Selective processing of threat cues in post-traumatic stress disorder. *J. Abnorm. Psychol. 99*:398-402.

Mega, M.S., y Cummings, J.L. (2001). Frontal subcortical circuits. In: S. Salloway, P. Malloy, and J.D. Duffy (eds.). *The Frontal Lobes and Neuropsychiatric Illness.* Washington, D.C.: American Psychiatric Publishers, pp. 15-32.

Middleton, F.A., y Strick, P.L. (2001). A revised neuroanatomy of frontal-subcortical circuits. In: D.G. Lichter, and J.L. Cummings (eds.). *Frontal-subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders.* New York: Guilford Press.

Mindus, P., y Jenike, M.A. (1992). Neurosurgical treatment of malignant obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 15*:921-938.

Morecraft, R.J., y Van Hoesen, G.W. (1992). Cingulate input to the primary and supplementary motor cortices in the rhesus monkey: Evidence for somatotopy in areas 24c and 23c. *J. Comp. Neurol. 322*:471-489.

Mouras, H., Stoleru, S., Bittoun, J., Glutron, D., Pelegrini-Issac, M., Paradis, A-L., y Burnon, Y. (2003). Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage. 20*:855-869.

Müller-Vahl, K., Kaufmann, J., Grosskreutz, J., Dengler, R., Emrich, H.M., y Peschel, T. (2009). Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette syndrome: Evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci. 10*:47-60.

Öngür, D., Drevets., W.C., y Price, J.L. (1998). Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95*:13290-13295.

Ottowitz, W.E., Dougherty, D.D., Sirota, A., Niaura, R., Rauch, S.L, y Brown, W.A. (2004). Neural and endo-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

crine correlates of sadness in women. Implications for neural network regulation of HPA activity. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 16*:446-455.

Ovsiew, F., y Frim, D.M. (1997). Neurosurgery for psychiatric disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 63*:701-705.

Peterson, B.S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J.F., Cohen, D.J., *et al.* (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychaitry. 58*:427-440.

Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Drabant, E.M., Verchinski, B.A., Munoz, K.E., Kolachan, B.S., Egan, M.R., *et al.* (2005). 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat. Neurosci. 8*:828-834.

Phan, K.L, Taylor, S.F., Welsh, R.C., Ho., S.H., Britton, J.C., y Liberzon, I. (2004). Neural correlates of individual ratings of emotional salience: A trial-related fMRI study. *Neuroimage. 21*:768-780.

Ploner, M., Gross, J., Timmermann, L., y Schnitzler, A. (2002). Cortical representation of first and second pain sensation in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 99*:12444-12448.

Polli, F.E., Barton, J.J.S., Cain, M.S., Thakkar, K.N., Rauch, S.L., y Manoach, D.S. (2005). Rostral and dorsal anterior cingulate cortex make dissociable contributions during antisaccade error commission. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 102*:157000-157005.

Poynton, A.M., Kartsounis, L.D., y Bridges, P.K. (1995). A prospective clinical study of stereotactic subcaudate tractotomy *Psychol. Med. 25*:763-770.

Protopopescu, X., Pan, H., Tuescher, O., Cloitre, M., Goldstein, M., Engelien, W., Epstein, J., *et al.* (2005). Differential time courses and specificity of amygdala activity in posttraumatic stress disorder subjects and normal control subjects. *Biol. Psychiatry. 57*:464-473.

Pujol., J., Soriano-Mas, C., Alonso, P., Cardoner, N., Menchon, J.M., Deus, J., y Vallejo, J. (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry. 61*:720-730.

Ralchle, M.E., Fiez, J.A., Videen, T.O., MacLeod, A-M.K., Pardo, J.V., Fox, P.T., y Petersen, S.E. (1994). Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb. Cortex. 4*:8-26.

Rapoport, J.L., y Inoff-Germain, G. (1997). Medical and surgical treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neurol. Clin. North Am. 15*:421-428.

Rauch, S.L., Jenike, M.A., Alpert, N.M., Baer, L., Breiter, H.C.R., Savage, C.R., y Fischman, A.J. (1994). Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry. 51*:62-70.

Rauch, S.L. Van Der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.P., Savage, C.R., Fioschman, A.J., et al. (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:380-387.

Ressler, K.J., y Mayberg, H.S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: from the laboratory to the clinic. *Nat. Neurosci. 10*:1116-1124.

Rolls, E.T., O' Doherty, J., Kringelbach, M.L., Francis, S., Bowtell, R., y McGlone, F. (2003). Representations of pleasant and painful touch in the human orbitofrontal and cingulate cortices. *Cereb. Cortex. 13*:308-317.

Rosenberg, D.R., y Keshavan, M.S. (1998). A.E. Bennett Research Award: Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry. 43*:623-1640.

Roth, R.M., Saykin, A.J., Flashman, LA., Pixley, H.S., West, J.D., y Mamourian, A.C. (2007). Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol. 13*(Suppl. 1):S31-S38.

Saxena, S., y Rauch, S.L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am. 23*:563 -586.

Seltzer, B., y Pandya, D.N. (2009). Posterior cingulate and retrosplenial cortex connections of the caudal superior temporal region in the rhesus monkey. *Exp. Brain Res. 195*:1432-1106.

Seminowicz, D.A., Mayberg, H.S., McIntosh, A.R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., y Rafi-Tarib, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: a path modeling metanalysis. *Neuroimage. 22*:409-418.

Sewards, T.V., y Sewards, M.A. (2003). Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain. *Brain Res. Bull. 61*:25-49.

Shafran, R., y Speckens, A. (2005). Reply to Rosenberg *et al.* Biological versus psychological approaches to OCD: War or peace? In: J.S. Abramowitz, and A.C. Houts (eds.). *Concepts and Controversies in Obsessive-Compulsive Disorder.* New York Springer, pp. 255-260.

Shah, M.P., Wang, F., Kalmar, J.H., Chepenik, L.G., Tie, K., Pittman, B., Jones, M.M., *et al.* (2009). Role of variation in the serotonin transporter protein gene (SLC6A4) in trait disturbances in the ventral anterior cingulate in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology. 24*:1301-1310.

Shah, N.J., Marshall, J.C., Zafiris, O., Schwab, A., Zilles, K., Markowitsch, H.J., y Fink, G.R. (2001). The neural correlates of person familiarity. A functional magnetic

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

resonance imaging study with clinical implications. *Brain. 124*:804-815.

Shields, D.C., Asaad, W., Eskandar, E., Jain, F., Cosgrove, G.R, Flaherty, A., Cassem, E.H., *et al.* (2008). Prospective assessment of stereotactic ablative surgery for intractable major depression. *Biol. Psychiatry. 64*:449-454.

Silbersweig, D.A., Stern, E., Frith, C., Cahill, C., Holmes, A., Grootoonk, S., Seaward, J., *et al.* (1995). A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature. 378*:176-799.

So, N.K. (1998). Mesial frontal epilepsy. *Epilepsia. 39*(Suppl.4):S49-61.

Strakowski, S.M., Adler, C.M., Holland, S.K., Mills, N.P., DelBello, M.P., y Eliassen, J.C. (2005). Abnormal fMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting Stroop interference task. *Am. J. Psychiatry. 162*:1697-1705.

Sutherland, R.J., y Hoesing, J.M. (1993). Posterior cingulate cortex and spatial memory: A microlimnology analysis. In: B.A. Vogt, and M. Gabriel (eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensivo Handbook*. Boston:Birkhauser, pp. 461-477.

Szeszko, P.R., MacMillan, S., McMeniman, M., Chen, S., Baribault, K., Lim, K.O., Ivey, J., *et al.* (2004). Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry. 161*:1049-1056.

Takahashi, T. (2004). Symptomatology of retrosplenial cortex damage: comparison between lesions in the right and left hemisphere. *Adv. Neurol. Sci. 48*:649-656.

Talbot, J.D., Marrett, S., Evans, A.C., Meyer, E., Bushnell, M.C., y Duncan, G.H. (1991). Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science. 251*:1355-1358.

Tamminga, C.A., Thaker, G.K., Buchanan, R., Kirkpatric, B., Alphs, G.D., Chase, T.N., y Carpenter, W.T. (1992). Limbic system abnormalities identified in schizophrenia using positron emission tomography with fluorodeoxyglucose and neocortical alterations with deficit syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry. 49*:522-530.

Taylor, S.F., Bartis, B., Fitzgerald, K.D., Welsh, R.C., Abelson, J.L., Liberzon, I., Himle, J.A., *et al.* (2006). Medial frontal cortex activity and loss-related responses to errors. *J. Neurosci. 26*:4063-4070.

Todtenkopf, M.S., Vincen.t, S.L., y Benes, F.M. (2005). A cross-study meta-analysis and three-dimensional comparison of cell counting in the anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar brain. *Schizophr. Res 73*:79-89.

Valente, A.A. Jr., Miguel, E.C, Castro., C.C., Amaro, E. Jr., Duran, F.L., Buchpiguel, C.A., Chitnis, X., *et al.* (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: A voxel-based morphometry study. *Biol. Psychiatry. 58*:479-487.

Van Hoesen, G.W., Morecraft, R.J., y Vogt, B.A. (1993). Connections of the monkey cingulate cortex. In: B.A. Vogt, and M. Gabriel (eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston: Birkhauser, pp. 249-286.

Vidal, C.N., Rapoport, J.L, Hayashi, K.M., Geaga, J.A., Sui, Y., McLemore, L.E., Alaghband, Y., *et al.* (2006). Dynamically spreading frontal and cingulate deficits mapped in adolescents with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 63*:25-34.

Vogt, B.A. (2005). Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat. Rev. Neurosci. 6*:533-544.

Vogt, B.A., Sikes, R.W., y Vogt, L.J. (1993). Anterior cingulate cortex and the medial pain system. In: B.A. Vogt, and M. Gabriel (eds.). *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston: Birkhauser, pp. 313-344.

Vogt, B.A., Berger, G.R., y Derbyshire, S.W.J. (2003). Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur. J. Neurosci. 18*:3134-3144.

Wessa, M., Houenou, J., Paillere-Martinot, M.L., Berthoz, S., Artiges, E., Leboyer, M., y Martinot, J.L. (2007). Fronto-striatal overactivation in euthymic bipolar patients during an emotional go/nogo task. *Am. J. Psychiatry. 164*:638-646.

White, T., Nelson, M., y Lim, K.O. (2008). Diffusion tensor imaging in psychiatric disorders. *Top. Magn. Reson. Imaging. 19*:97-109.

Whiteside, S.P., Port, J.D., y Abramowitz, J.S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res. 132*:69-79.

Wilke, M., Kowatch, R.A., DelBello, M.P., Mills, N.P., y Holland, S.K. (2004). Voxel-based morphometry in adolescents with bipolar disorder: First results. *Psychiatry Res. 131*:57-69.

Yagüez, L., Coen, S., Gregory, L.J., Amaro, E. Jr, Altman, C, Brammer, M.J., Bullmore, E.T., *et al.* (2005). Brain response to visceral aversive conditioning: A functional magnetic resonance imaging study. *Gastroenterology. 128*:1819-1829.

Yamasue, H., Iwanami, A., Hirayasu, Y, Yamada, H., Abe, O., Kuroki, N., Fukuda, R., *et al.* (2004). Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: An MRI parcellation study. *Psychiatry Res. 131*:195-207.

Yoo, S.Y, Roh, M.S., Choi, J.S., Kang do, H., Ha, T.H., Lee, J.M., Kim, I.Y, *et al.* (2008). Voxel-based morphome-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

try study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J. Korean Med. Sci. 23*:24-30.

Zobel, A., Joe, A., Freymann, N., Clusmann, H., Schramm, J., Reinhardt, M., Biersack, H.J., *et al.* (2005). Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach. *Psychiatry Res. 139*:165-179.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

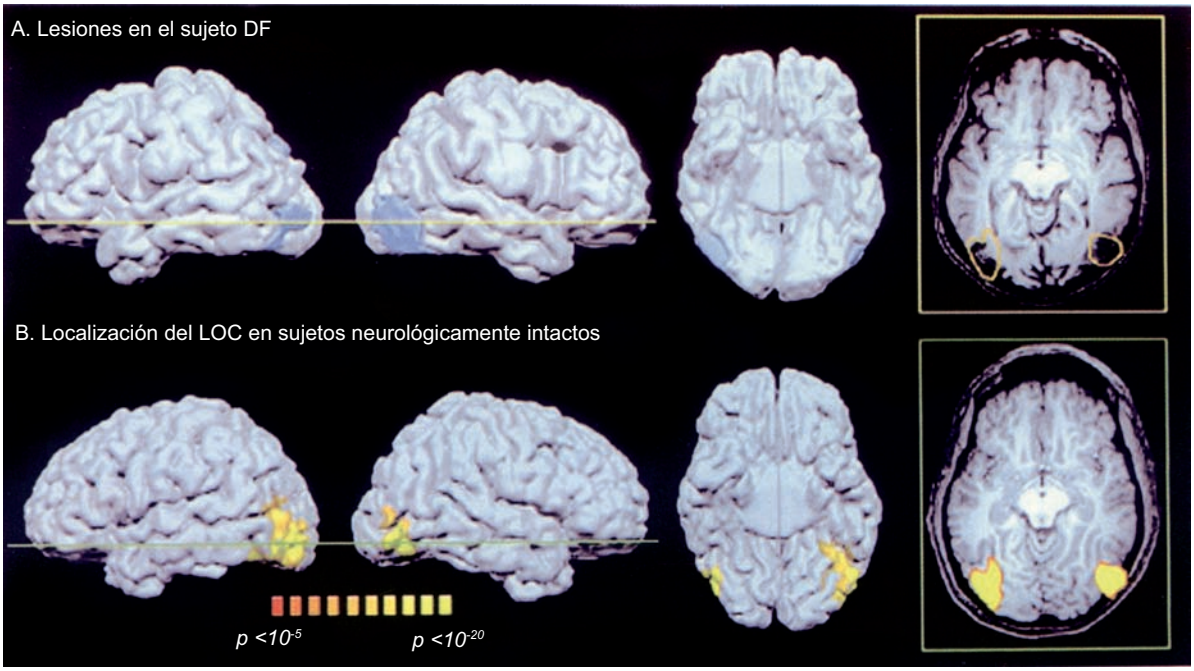


Figura 4.3. A, B. Se comparan las lesiones en la corriente visual ventral de una paciente con agnosia visual (sujeto DF) con la región esperada (complejo occipital lateral) para el reconocimiento de objetos. A. Lesiones en el sujeto DF. Sus lesiones se exploraron en cortes que indicaban un daño a los tejidos y aparecieron en azul pálido en la superficie pial. Se muestran las vistas laterales de los hemisferios izquierdo y derecho, lo mismo que una vista ventral de la parte inferior del cerebro. B. La ubicación esperada del complejo occipital lateral sobre la base de una imagen por resonancia magnética funcional pertenece a siete pacientes neurológicamente intactos. La activación del corte se muestra en color anaranjado en el panel A con las lesiones en el cerebro de la paciente DF. (Reproducida con autorización de Oxford University Press, James *et al.*, 2003.)

© **Editorial El Manual Moderno** Fotocopiar sin autorización es un delito.

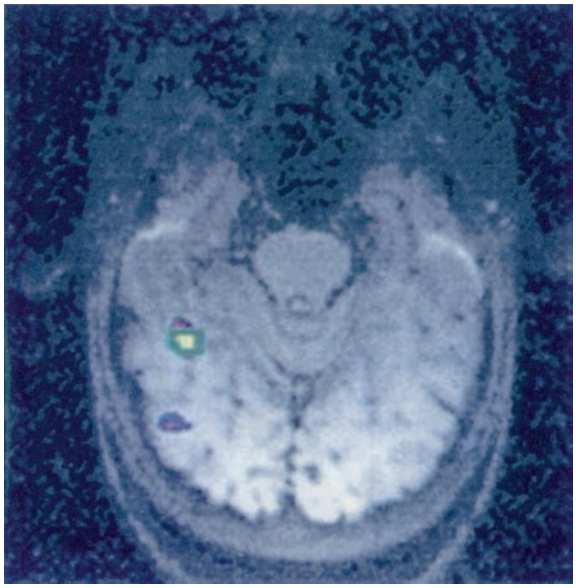


Figura 5-5. Esta imagen por resonancia magnética funcional muestra la activación del "área fusiforme para la cara", que responde a los rostros humanos. El hemisferio izquierdo aparece a la izquierda. Las imágenes cerebrales de la izquierda muestran los vóxeles que produjeron una intensidad de señal en la resonancia magnética significativamente superior durante los periodos que contenían rostros que durante los que contenían objetos. Esta imagen se sobrepone a una imagen anatómica cargada en T1 de la misma lámina. En cada una, la región de interés se muestra trazada en verde. (Reproducida con autorización de Kanwisher et al., 1997.)

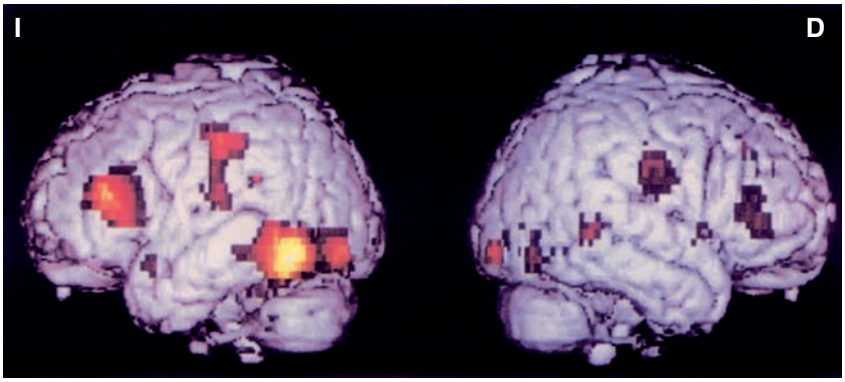


Figura 6-5. Imágenes por resonancia magnética funcional que demuestran una mayor activación ante palabras que ante series de letras consonantes durante una tarea de detección de características visuales no lingüísticas. Las imágenes ilustran una red lingüística para la lectura en el hemisferio izquierdo, la cual probablemente incluya regiones temporales-occipitales léxicas y para formas de palabras visuales, una región parietal inferior para la codificación fonológica y el área de Broca en el lóbulo frontal inferior. El hemisferio derecho también participa, aunque en un grado mucho menor que el hemisferio izquierdo. (Reproducida con autorización de Price *et al*., 1998.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

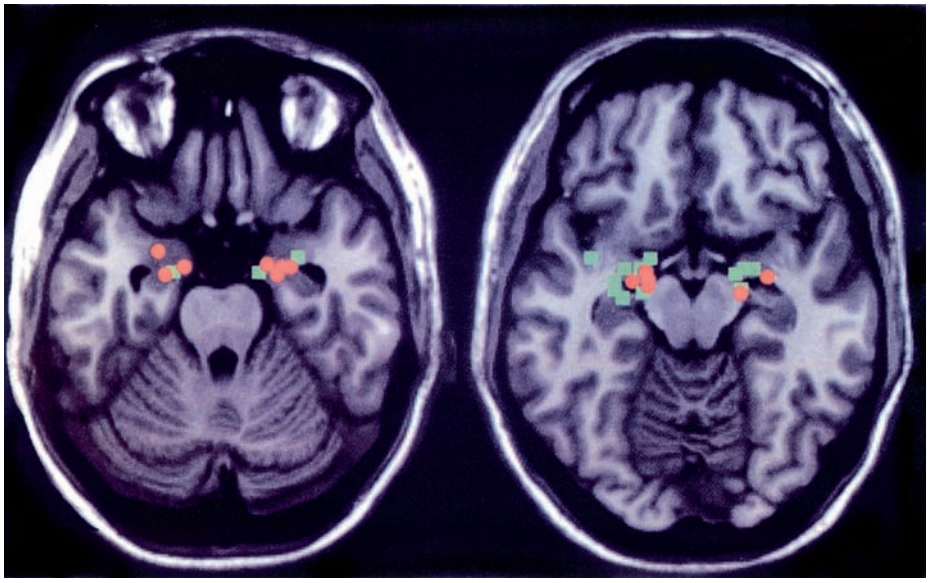


Figura 11-7. Imágenes funcionales de resonancia magnética demuestran activación de ambas amígdalas: izquierda y derecha al procesar expresiones faciales de terror (verde) así como durante temor condicionado (rojo). Las expresiones de terror producen más actividad del lado izquierdo de la amígdala superior que del lado derecho, mientras que la respuesta al temor condicionado tiene una distribución más equidistante. (Reproducida con autorización de Vass, 2004.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

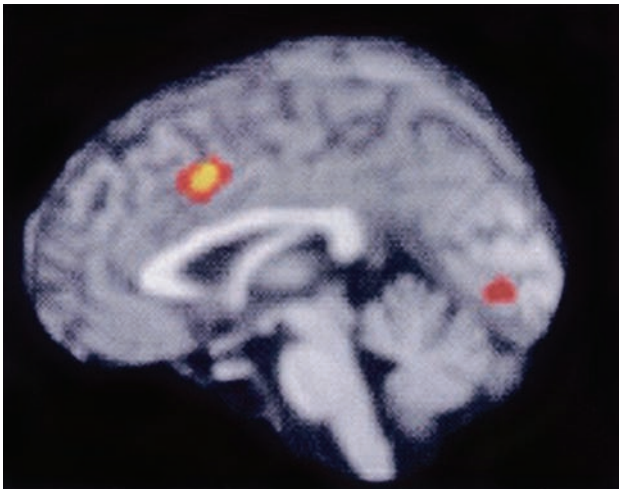


Figura 12-2. El estudio en resonancia magnética funcional demuestra activación de la circunvolución cingulada anterior en la observación de conflicto (ensayos incongruentes). (Reproducida con autorización de Kerns *et al.,* 2004.)

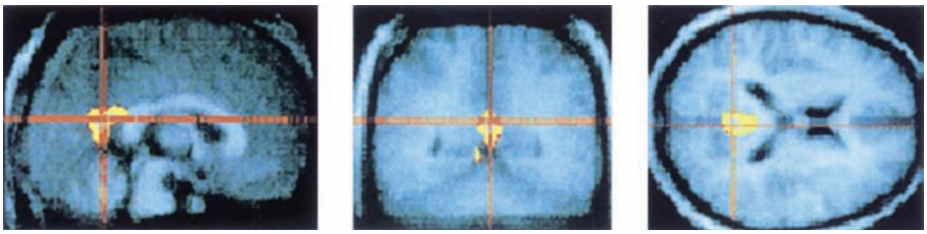


Figura 12-4. Estudio de resonancia magnética funcional muestra activación de la región de la circunvolución cingulada posterior (incluida la corteza retrosplenial) en la evaluación de la familiaridad de una persona (rostros o voces). (Reproducida con autorización de Shah *et al.,* 2001.)

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

13 Sistema límbico: revisión

Introducción

El término "lóbulo límbico" fue usado por el médico francés Paul Broca para designar a las estructuras en el limbo o en el margen de la neocorteza. Estas estructuras aparecen en arco con forma de C en las superficies medial y basilar de los hemisferios cerebrales que rodean los ventrículos laterales (figura 13-1). Broca definió al lóbulo límbico como la circunvolución parahipocámpica cingulada *le grand lobe limbique*. Además de la corteza límbica, cierto número de estructuras subcorticales conforman el sistema límbico, dichas estructuras incluyen el hipocampo, la amígdala y los núcleos septales. Dependiendo del autor, la lista de estructuras límbicas puede expandirse para incluir porciones del hipotálamo y del tálamo, la habénula, los núcleos rafe, el núcleo tegmental ventral, el núcleo *accumbens*, los núcleos basales (de Meynert), la corteza orbital frontal posterior y otras (Trimble, 1991; Van Hoesen *et al.*, 1996).

El sistema límbico funciona en colaboración con otros sistemas cerebrales, por tanto, sólo se puede desarrollar una teoría más completa de la función del sistema límbico si se cuenta con datos más precisos del cerebro completo. El sistema límbico proporciona al animal los medios para arreglárselas con el ambiente y con otras especies que se encuentran en ese lugar; en su mayor parte, se ocupa de las actividades primordiales (p. ej., comida y sexo), mientras que otras están relacionadas con sentimientos y emociones, en tanto que partes más sofisticadas combinan las entradas externas e internas en una realidad total. Este capítulo intenta presentar una visión general del sistema límbico.

Estudios de imágenes muestran que la localización del funcionamiento patológico en la esquizofrenia (relacionada con la dopamina) está en las cortezas cingulada anterior e hipocámpica/parahipocámpica (Tamminga, 1998), cuyo objetivo mayor son los dopaminérgicos (ver capítulo 3). Además, la concentración más elevada de receptores de glutamato (implicado también en la esquizofrenia, Tamminga, 1998) sensibles a NMDA se encuentra en el hipocampo y en la corteza cingulada anterior.

Anatomía

Los componentes anatómicos básicos del sistema límbico son:

- Estructuras corticales:
  - Circunvolución parahipocámpica.
  - Circunvolución cingulada.
- Estructuras subcorticales:
  - Formación hipocámpica.
  - Amígdala.
  - Núcleos septales.
- Estructuras que están vinculadas estrechamente con el sistema límbico:
  - Sistema olfativo.
  - Cortezas de asociación sensorial.
  - Hipotálamo.
  - Núcleo *accumbens*.
  - Corteza orbital prefrontal.

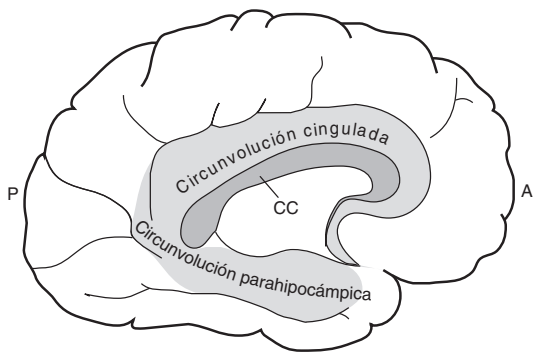


Figura 13-1. El lóbulo límbico consiste en la circunvolución parahipocámpical y la circunvolución cingulada, la cual forma un arco alrededor del cuerpo calloso (figura 12-1). A, anterior; P, posterior; CC, cuerpo calloso.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

El sistema límbico es el sustrato anatómico que incluye comportamientos sociales que aseguran la supervivencia del individuo y de las especies, interacción que en la mayoría de las especies se da con señales olfativas, y aunque éstas son menos importantes para los humanos, las emociones y los comportamientos controlados por el sistema límbico siguen siendo esenciales para la supervivencia humana. Las interconexiones complejas que le permiten al sistema límbico realizar sus funciones pueden ser simplificadas en dos subsistemas; el hipocampo (asociado con la memoria) y el núcleo septal constituyen el primero; el segundo, gira en torno de la amígdala y está involucrado con la ansiedad a estímulos sensoriales. Tras una breve discusión del sistema olfativo, se presenta una visión general de la interacción de las estructuras límbicas con otras estructuras.

Estructuras olfativas

El sistema olfativo es importante en la función límbica de muchos animales. Las estrías olfatorias están formadas por fibras que surgen del bulbo olfativo y terminan en ciertas estructuras límbicas (figura 13-2; núms. 1 y 2, figura 13-3). Los objetivos de estas fibras son las áreas prepiriforme y piriforme, la corteza entorrinal y, fundamentalmente, la amígdala (figuras 11-1 y 13-2), conexiones que llevaron a los autores a considerar que el sistema límbico procesaba señales olfatorias.

Las conexiones olfatorias con las estructuras límbicas sustentan los aspectos emocionales del olfato. Así pues, las señales olfativas son vitales en muchos animales para la interacción social apropiada y para su comportamiento afiliativo, aunque en los humanos son de poca importancia.

La formación hipocámpica y estructuras relacionadas

La circunvolución parahipocámpica

La circunvolución parahipocámpica rostral incluye porciones del lóbulo piriforme, recibe información olfatoria, y su parte caudal está representada por la corteza entorrinal (figuras 11-2 y 13-2), a la que la principal entrada son las áreas de asociación multimodal, y que representa el puerto de entrada en la formación hipocámpica (capítulo 11).

La formación hipocámpica

La formación hipocámpica está constituida por el propio hipocampo junto con la circunvolución dentada y el subículo (figura 11-3). Las señales sensoriales se dirigen hacia el hipocampo a través de estaciones de relevo en la corteza entorrinal y en la circunvolución dentada (figuras 11-3 y 13-4). Además de la información que llega de la corteza entorrinal, ingresan desde el hipotálamo los núcleos septales y las amígdalas.

Las proyecciones salientes de la formación hipocámpica están representadas por los axones de las neuronas piramidales del hipocampo, así como por axones del subículo, los cuales se distribuyen a través del fórnix (figura 13-5); éste se proyecta a los núcleos septales, al hipotálamo ventromedial y a los cuerpos mamilares del hipotálamo (figura 13-5), y sus fibras, que terminan en los núcleos septales, forman el fórnix precomisural (figura 13-5). Las fibras del hipocampo o los núcleos septales contribuyen al "eje septohipocámpico", el cual es importante para los mamíferos no primates. Otras fibras se proyectan directamente a la amígdala (Canteras y Swanson, 1992).

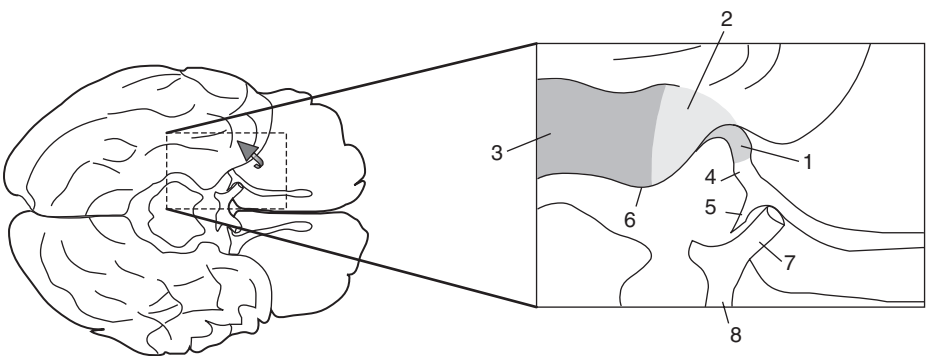


Figura 13-2. El lóbulo temporal ventromedial está hacia atrás (flecha) y agrandado para mostrar los componentes del lóbulo piriforme (comparar con la figura 5-2), éstos son: el área prepiriforme (1), el área periamigdaloide (2) y el área entorrinal (3). Otras estructuras incluyen las estrías olfativas laterales (4), estrías olfativas mediales (5), el uncus (6), el nervio óptico (7) y el quiasma óptico (8).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

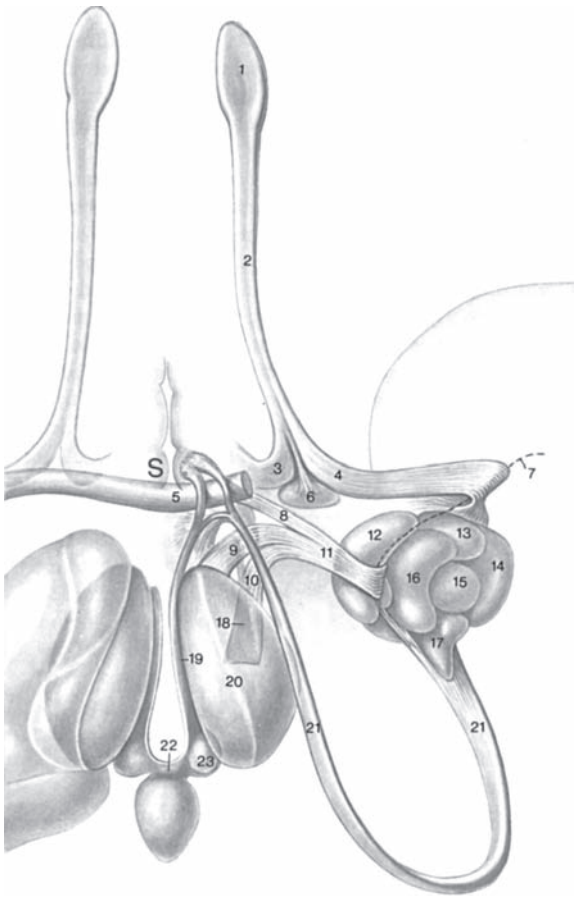


Figura 13-3. Vista dorsal de algunas de las conexiones de la amígdala. 1-4, estructuras olfativas; 5, comisura anterior; 6, tubérculo olfatorio; 7, limen insular; 8, banda diagonal (de Broca); 9, pedúnculo talámico inferior; 10, fascículo telencefálico medial; 11, vía amigdalofungal ventral; 12-17, amígdala; 18, área hipotalámica lateral; 19-20, núcleo y estría medular; 21, estría terminal; 22, comisura habenular; 23, núcleos habenulares; S, núcleos septales. (Reproducida y modificada con autorización de Nieuwenhuys, R., Voogd, J., y Van Huijzen, C. 1988. *The human nervous system*. New York; Springer-Verlag.)

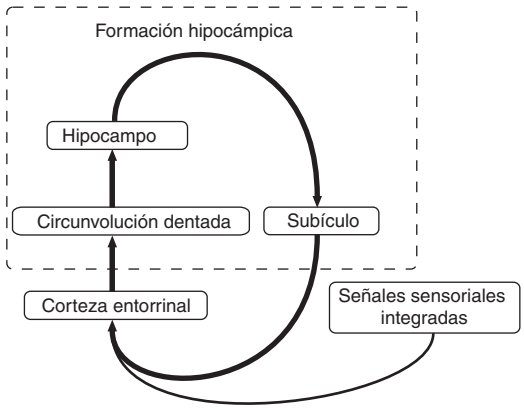


Figura 13-4. La formación hipocámpica consiste en la circunvolución dentada, el subículo y el propio hipocampo. Las señales sensoriales entran a la formación hipocámpica vía la corteza entorrinal. Existe un ciclo de retroalimentación entre el hipocampo y la corteza entorrinal, dicho ciclo facilita la función de la memoria del hipocampo.

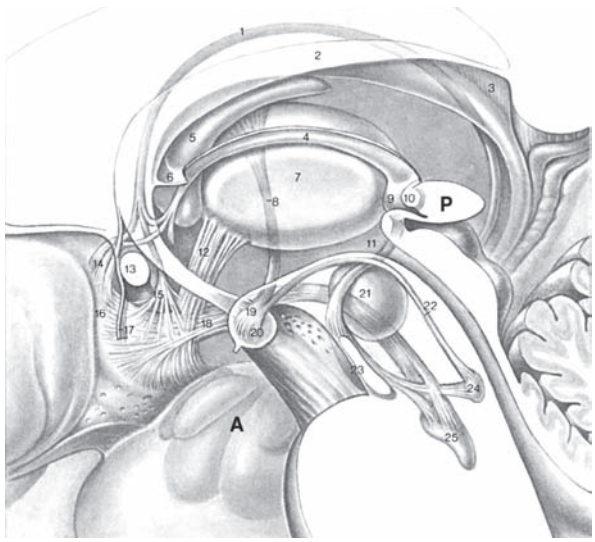


Figura 13-5. Estructuras del sistema límbico localizadas cerca de la línea media. 1, estría terminal; 2-3, fórnix y comisura; 4, estría medular; 6, núcleos talámicos mediales; 8, extensión mamilotalámica; 9, núcleos habenulares; 10, comisura habenular; 11, extensión habenulointerpeduncular; 12, pedúnculo talámico inferior; 13, comisura anterior; 14, fórnix precomisural; 15, estría terminal; 17, lámina terminal; 18, haz frontal medial; 20, cuerpo mamilar; 21, núcleo rojo; 22, extensión mamilotegmental; 23, núcleo interpeduncular; 24, núcleo tegmental dorsal; 25, núcleo superior central (rafe); A, complejo nuclear amigdaloide; P, pineal. (Reproducida y modificada con autorización de Nieuwenhuys, R., Voogd, J., y Van Huijzen, C., 1988. *The human nervous system*. New York: Springer-Verlag.)

Núcleos septales y núcleo *accumbens*

El septo pelúcido es una estructura delgada de la línea media membranosa, que separa los ventrículos laterales izquierdo y derecho (figura 7-1); el espacio entre sus dos hojuelas se llama cavidad del septo pelúcido, la cual se puede observar durante el desarrollo fetal, pero desaparece en la infancia. Los núcleos que forman el complejo septal están situados debajo del cuerpo calloso y justo enfrente de la comisura anterior; asimismo, el núcleo septal lateral está en la cara lateral de la base del septo pelúcido (figura 7-1). Justo debajo y ligeramente al medio del núcleo septal lateral está el núcleo septal medial. Ambos núcleos son relativamente pequeños. El núcleo de la banda diagonal de Broca está incluido como parte del comple-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Viñetas clínicas

Caso 1
Un paciente de 35 años con historial de esquizofrenia refractaria al tratamiento desde la edad de 21 años fue readmitido por una exacerbación aguda. Presentaba severo desorden del pensamiento formal con debilitamiento de asociación y discurso tangencial, y el examen neurológico reveló dismetría sutil y disdiadococinesia del brazo izquierdo. Un escaneo con tomografía computarizada (TC) reveló una estructura grande, similar a un quiste interpuesto entre los cuerpos de los ventrículos laterales (Wolf *et al.,* 1994). La agenesia del septo pelúcido se ha descrito en algunos casos de psicosis crónica, pero es menos frecuente que la agenesia de la cavidad del septo pelúcido. Vías directas del cerebelo al septo podrían estar relacionadas con la dismetría (Heath *et al.,* 1978).

Caso 2
Un paciente masculino de 31 años se presentó con largo historial de esquizofrenia paranoica. No respondía al tratamiento. Tenía historial de enuresis y ataques febriles entre las edades de 2 y 4 años; además, se reportó que de niño había sido notablemente torpe en los deportes. También había desarrollado polidipsia después del inicio de la psicosis. Al ser examinado, presentó dificultad para caminar en línea recta. Tenía coeficiente intelectual de 120 con 136 para verbal y 95 para desempeño. Las imágenes obtenidas por resonancia magnética (IRM) revelaron ausencia del septo pelúcido y dilatación marcada de los ventrículos laterales (Wolf *et al.,* 1994). Lesiones de disgenesia de la región septal podrían tener manifestaciones cognitivas o emocionales, o ambas, dado el papel clave de esta región en el sistema límbico.

jo septal nuclear. Todos estos núcleos son fuentes de acetilcolina (Gaykema *et al.*, 1990).

En tanto, el núcleo *accumbens* se encuentra inmediatamente lateral a los núcleos septales y, generalmente, se considera parte del cuerpo estriado (capítulo 7). El núcleo *accumbens* consta de una zona central y una corteza localizada en forma más medial, estructuras a las que se les ha asignado funciones distintas (Ito *et al.*, 2004).

Amígdala

Los núcleos de la amígdala se resumieron en el capítulo 11 (figura 13-3), pero cabe mencionar que, en general, la amígdala tiene acceso a la información sensorial integrada de áreas corticales de orden más elevado; esta información, que alcanza la amígdala, proporciona detalles que ayudan a identificar al objeto más que a determinar su lugar (Amaral *et al.*, 1992), mientras que las señales auditivas pueden transmitirse directamente del cuerpo geniculado medial (Norita y Kawamura, 1980). Las fibras dopaminérgicas llegan del área tegmental ventral (figura 10-2), en tanto que otras conexiones enlazan a la amígdala directo con la corteza orbital del lóbulo frontal (figura 13-6). La amígdala extendida se forma por un corredor de células hacia adelante hasta el núcleo *accumbens* (Alheid y Heimer, 1996), pero además existe una relación entre la amígdala y la formación hipocámpica (figura 13-7). Hay fibras directas entre estas dos estructuras límbicas y un vínculo indirecto entre la amígdala de regreso a la formación hipocámpica a través de la corteza entorrinal (figuras 11-3, 13-6 y 13-7).

Un grupo de fibras que sale de la amígdala forma la estría terminal, la cual se arquea dorsalmente y termina en el hipotálamo, el tálamo y el núcleo *accumbens* (21, figura 13-3; 1, figura 13-5). Un segundo grupo de fibras se proyecta centralmente de la

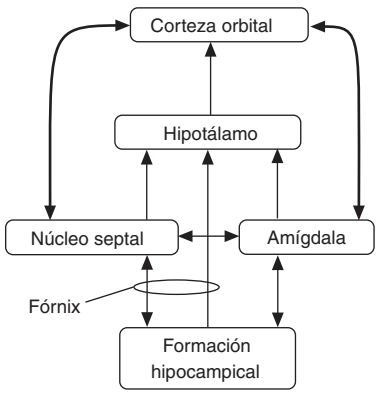


Figura 13-6. El núcleo septal y la amígdala interactúan directamente con la corteza orbital. El hipocampo tiene entrada con la corteza orbital y el hipotálamo.

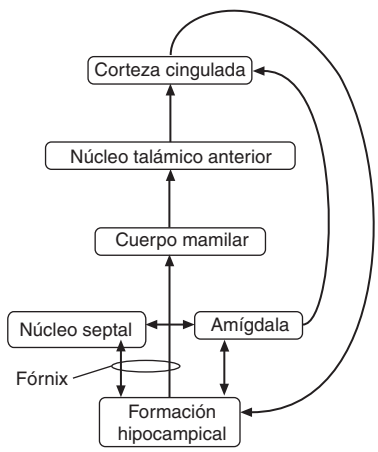


Figura 13-7. La amígdala se proyecta desde la circunvolución cingulada pasando por las estrías terminales y la vía amigdalofungal ventral. La amígdala interactúa con el núcleo septal y con el hipocampo por el circuito de Papez.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

amígdala a los núcleos septales, el núcleo *accumbens* y la corteza orbital, así como al hipotálamo y al tálamo (figura 8-11, figura 13-3; Gloor, 1997).

Consideraciones conductuales

El sistema límbico tiene conexiones extensas dentro de sí mismo y con casi todas las áreas del cerebro (los datos que en su mayoría apoyan estos circuitos proviene del trabajo con animales). Debe anotarse que aunque se han identificado gran parte de los circuitos del sistema límbico, aún se desconocen las contribuciones específicas de cada uno dentro de los comportamientos emocionales.

El circuito conformado por el hipocampo, el fórnix, los cuerpos mamilares, el sistema mamilotalámico, los núcleos talámicos anterior, la circunvolución cingulada y las proyecciones de regreso al hipocampo forman el circuito de Papez (figuras 12-3 y 13-8). Papez (1937) describió este circuito como el sustrato de un "mecanismo armonioso que puede elaborar las funciones de emociones centrales".

En un reciente artículo de revisión (altamente recomendado para lectores que deseen expandir su comprensión sobre la conectividad límbica), se sugirieron dos divisiones funcionales del sistema límbico (Mega *et al.*, 1997); la paleocortal, más vieja, tiene como centro al hipocampo y a la corteza cingulada, ésta funciona en la integración del afecto, el impulso y la asociación de objetos; por su parte, la división más nueva funciona en procesamiento sensorial explícito, codificación y control de atención. Los autores sugieren que la distinción orbital prefrontal/amígdala (asociaciones emocionales e impulsos de apetito) y la división hipocámpica/cingulada (procesos mnémicos y de atención) pueden favorecer la interpretación de desórdenes del sistema límbico. Sugieren que los desórdenes psiquiátricos pueden ser reinterpretados dentro de un marco cerebral, de disfunción límbica y dividido en tres grupos generales: síndromes límbicos disminuidos (p. ej., depresión, Kluver-Bucy), aumentado (p. ej., manía, trastorno obsesivo-compulsivo), y disfuncional (p. ej., psicosis).

Formación hipocámpica y estructuras seleccionadas

La formación hipocámpica, que retiene información nueva por corto tiempo, es importante en el almacenamiento y recuerdo de información nueva en la memoria declarativa (capítulo 11), la cual se basa en el aprendizaje de espacio y tiempo (p. ej., habilidades motoras, hábitos, emociones) y es independiente del hipocampo (Squire, 1992). Por el contrario, el almacenamiento a largo plazo de nueva información

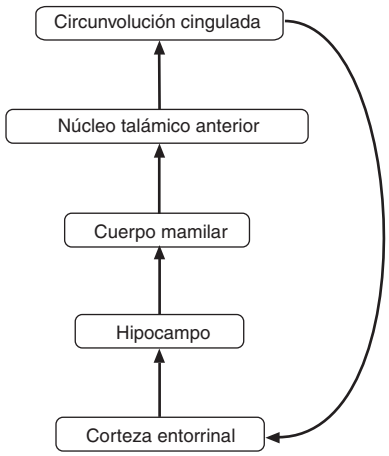


Figura 13-8. El clásico circuito de Papez proporciona retroalimentación a través de la circunvolución cingulada (comparar con la figura 12-3). El fórnix se conecta al hipocampo con el cuerpo mamilar. El tracto mamilotalámico asciende al núcleo talámico anterior. El cíngulo contiene los eferentes desde la circunvolución a la corteza entorrinal.

depende de las áreas neocorticales y puede coincidir con las áreas de asociación sensorial que proporcionaron primero la información a la formación hipocámpica. Señales de retroalimentación del hipocampo a áreas de asociación sensorial pueden ser importantes en la consolidación de la memoria nueva. El circuito hipocámpico-entorrinal proporciona una vía de retroalimentación y, según una hipótesis, es un circuito de refuerzo que baja el umbral de las neuronas de la corteza entorrinal a fin de reconocer más rápido un patrón de señales sensoriales (figura 13-4) (Buzsaki *et al.*, 1990).

Se cree que la memoria refleja un mapa cognitivo conceptual que es inherente a la formación hipocámpica y, posiblemente, al hipocampo (Jarrard, 1993). La memoria verbal y contextual puede haberse desarrollado de mecanismos de la formación hipocámpica. El concepto de mapeo ha sido extendido por algunos autores para incluir relaciones lingüísticas y semánticas (Gloor, 1997).

Un daño bilateral a la formación hipocámpica tiene efecto devastador sobre la capacidad de almacenar y recordar información nueva; aun la lesión más pequeña al hipocampo puede producir daño significativo y duradero a la memoria (Zola-Morgan y Squire, 1993). En lo que respecta a un daño al lóbulo temporal izquierdo, éste afecta el aprendizaje verbal, mientras que una lesión en el lóbulo temporal derecho afecta al no verbal.

Las proyecciones de la formación hipocámpica forman el fórnix, y muchas de las fibras de éste termi-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nan en los núcleos septales y en los cuerpos mamilares (S, figura 13-3; 2 y 20, figura 13-5; y figuras 13-6 y 13-7). Se reportó que lesiones en el fórnix (Van Cramon y Schuri, 1992) y las observadas en los cuerpos mamilares en el síndrome de Korsakoff (Kopelman, 1995) se correlacionan con la amnesia; en tanto que el daño en otras estructuras, incluyendo el tálamo medial (ver capítulo 9), también puede producir amnesia.

El ritmo theta es un patrón electroencefalográfico (EEG) que varía de 4 a 12 Hz, registrados en el hipocampo de conejos y otros roedores durante ciertas condiciones del comportamiento (Vanderwolf, 1988). Se ha especulado que el ritmo theta es importante en la vivacidad y creación de un mapa espacial que sea conducido al aprendizaje, aunque parece que está ausente en primates y humanos (Huh *et al.*, 1990).

Núcleos septales y núcleo *accumbens*

Los núcleos septales han sido implicados en la memoria (S, figura 13-3); éstos, junto con el núcleo basal (de Meynert), son núcleos colinérgicos y presentan degeneración en el mal de Alzheimer (Arendt *et al.*, 1983; Coyle *et al.*, 1983). Lesiones en humanos, que incluyan el área septal, pueden producir pérdida de memoria junto con hiperemocionalidad (Bondi *et al.*, 1993).

Se ha reportado que existe una cavidad de tamaño variable en el septo pelúcido hasta en 85% de la población (figura 13-9; Nopoulos *et al.*, 1996, 1997); la presencia o ausencia de esta cavidad no diferencia entre pacientes control y psiquiátricos; sin embargo, sólo se encontró un número de estas cavidades de moderados a largos (grado 3-4) en un esquizofrénico (Shioiri *et al*,. 1996) y en pacientes con desorden afectivo y desorden de personalidad de tipo esquizofrénico (Kwon *et al.*, 1998). El cierre de la cavidad está determinado en su desarrollo por el alargamiento del cuerpo calloso y el hipocampo. La cavidad larga puede reflejar el aparente pequeño tamaño del cuerpo calloso y del hipocampo durante el periodo de desarrollo en el que normalmente se cierra la cavidad. Esto parece coincidir con lo que se suponía de la severidad del alargamiento de la cavidad del septo pelúcido, que se cree se correlaciona con esquizofrenia iniciada en la niñez (Nopoulos *et al.*, 1998; Takahashi, *et al.*, 2008).

El núcleo *accumbens*, por su parte, es reconocido como centro de recompensas del cerebro (figuras 7-1 y 13-10), y se asocia con la actividad locomotora y las acciones reforzadoras de los psicoestimulantes y otros fármacos adictivos; incluso la función de los fármacos elevadoras del humor se cree que coincide con la liberación de dopamina liberada en este núcleo

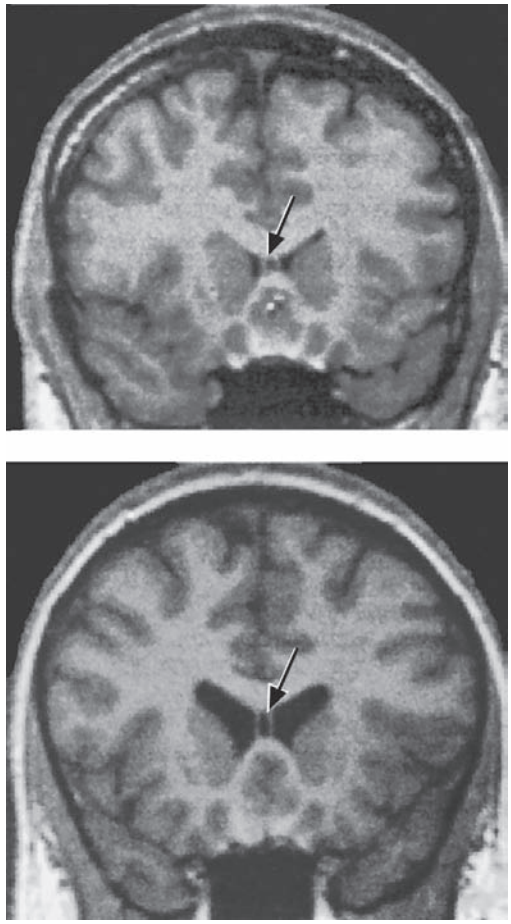


Figura 13-9. Una cavidad del septo pelúcido se encuentra en poblaciones tanto normales como esquizofrénicas; sin embargo, es más grande en esta última. La cavidad del septo pelúcido en condiciones normales es clasificada como "pequeña" (flecha superior) al ser observada en dos resonancias magnéticas (RM) contiguas con tajadas coronales de 1.5 mm. En tanto, es clasificada como "larga" cuando se ven al menos cuatro tajadas coronales contiguas (RM) de 1.5 mm (flecha inferior). (Reproducida y modificada con autorización de Nopoulos P., Swaze, V., Flaum, M., Ehrhardt. J. C., Yuh, W. T., y Andreasen, N. C. 1997. La cavidad del septo pelúcido en normales y pacientes con esquizofrenia como lo detecta la creación de imágenes por resonancia magnética. Biol. *Psychiatry* 41:1102-1108.)

(Self y Nestler, 1995), pues las neuronas *accumbens* aumentaron su actividad con la administración de cocaína (Peoples *et al.*, 2004). En comparación, los fármacos que bloquean a los receptores de dopamina dan como resultado aumento en el consumo de alcohol en ratas (Dyr *et al.*, 1993). El retiro de kis fñarnacis se correlaciona con la disminución en la liberación de dopamina y el aumento en la liberación de acetilcoilna en el núcleo *accumbens* (Rossetti *et al.*, 1992); por su parte, la ansiedad coincidente con el retiro de

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

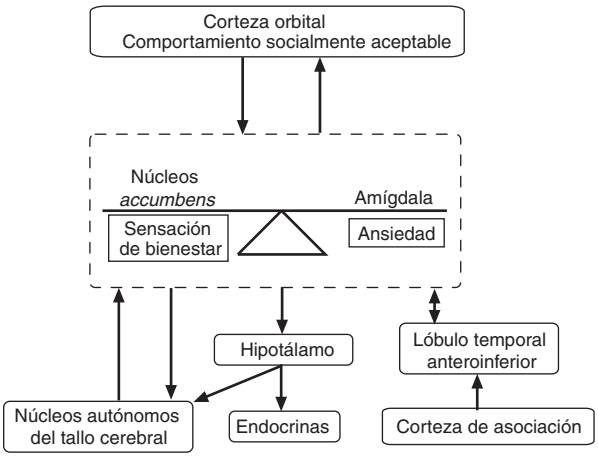


Figura 13-10. Un esquema general de los elementos del sistema límbico sugiere que normalmente existe un balance entre los núcleos septales (contentamiento) y la amígdala (ansiedad). Las sensaciones recibidas son identificadas por áreas de asociación cortical y están etiquetadas con grado de familiaridad por el lóbulo temporal anterior inferior, incluyendo el hipocampo. La corteza orbital sirve como experiencia pasada con situaciones sociales. La asignación emocional del complejo septal-amígdala es influenciado por el estado autónomo. Los efectos del complejo septal-amígdala se realizan por respuestas emocionales del hipotálamo y los centros autónomos del tallo cerebral.

fármacos puede deberse a un aumento en la actividad de la amígdala tras una disminución de dopamina del área tegmental ventral (Pilotte y Sharpe, 1996). Se ha teorizado que la reducción de la dopamina en la amígdala y el hipocampo genera ansiedad, antojo o ambos, por sustancias que proporcionan alivio temporal liberando dopamina (Blum *et al.*, 1996).

La corteza del núcleo *accumbens* es un objetivo importante de los fármacos psicoactivos, pues al parecer ésta fortalece las asociaciones de estímulo-recompensa en respuesta a la dopamina, cuyo aumento en el espacio extracelular de la corteza *accumbens*, y no en la zona central en el caso tanto de las ratas como de los humanos (Di Chiara, 2002), se debe a fármaccos adictivos. El núcleo del lecho de la estría terminal, parte de la amígdala extendida, también es sensible a los fármacos psicoactivos. En este sentido, la cafeína es un fármacos no adictivo y, por ende, no aumenta la dopamina en la corteza *accumbens* (Acquas *et al.*, 2002; Ikemoto, 2003); mientras que las recompensas alimenticias (p. ej., el chocolate) también producen la liberación de dopamina en la corteza *accumbens* (Bassareo *et al.*, 2002; Di Chiara y Bassareo, 2007). Se percibió una menor activación de ambas en la zona central. La liberación de dopamina en la corteza desempeña un papel decisivo en el aprendizaje de la asociación entre los fármacos y los estímulos que predicen su disponibilidad (Di Chiara, 1998). Este aprendizaje se describe como patológico porque no sufre una habituación como el aprendizaje asociado con el alimento (Bassareo *et al.*, 2003; Everitt y Robbins, 2005). Se considera que la zona central del *accumbens* opera junto con la corteza prefrontal proporcionando la motivación para buscar una recompensa y convierte la motivación en acción (Di Chiara, 1999).

Las mujeres presentaron poca activación del sistema μ-opioide en el núcleo ipsilateral *accumbens* a un estímulo de dolor al compararse con los varones (Zubieta *et al.*, 2002); teóricamente, esta reducción permitiría una transmisión más eficiente del dolor y es consistente con estudios que demuestran que las mujeres presentan respuestas más altas al dolor (Fillingham y Maixner, 1995; Coghill *et al.*, 1999); aunque también se les diagnostica frecuentemente en condiciones persistentes de dolor (Unruh, 1996).

La amígdala y estructuras relacionadas

Las señales sensoriales recibidas que llegan a las cortezas de asociación sensorial quedan simultáneamente para la amígdala y el hipocampo, el cual tiende a recordar facetas específicas de la experiencia sensorial y las vincula con detalles de hechos pasados, especialmente con referencia a señales visuales. Se ha sugerido que la información sensorial alcanza a la amígdala por dos rutas; una se dirige a través del hipotálamo y permite una respuesta emocional rápida, primitiva; la segunda es indirecta por la corteza y resulta en una respuesta más lenta, más cognitiva (Kandel y Kupfermann, 1995).

Una vez que el estímulo llega a la amígdala es reconocido y se le asocia con una dimensión afectiva. La evidencia sugiere que la amígdala representa el sistema central del miedo y que es crítica en la adquisición y expresión del miedo condicionado, así como de la ansiedad (Davis, 1992). El significado emocional apropiado es asociado si el hecho actual ocurre en una atmósfera psicoafectiva aprendida, previamente relacionada con hechos sociales y otras formas de comportamiento de afiliación. La amígdala responde activando grupos de conexiones. Así pues, primero, la amígdala recluta respuestas autónomas y endocrinas apropiadas por medio de sus conexiones con el hipotálamo y el tallo cerebral; segundo, envía señales de regreso al hipocampo para reafirmar el significado emocional de las que entraron simultáneamente al hipocampo; finalmente, tanto el hipocampo como la amígdala proyectan señales de regreso al primero para reafirmar el significado emocional de las señales que han entrado a éste: tanto el hipocampo como la amígdala proyectan señales de regreso a las cortezas de asociación sensorial, donde, con el tiempo, proba-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

blemente se crea la memoria del suceso. La próxima vez que lleguen las mismas señales sensoriales a la corteza de asociación sensorial la respuesta emocional aprendida será evocada con más eficiencia. Si en el futuro se experimentan menos señales sensoriales, el eje amígdala-hipocampo podría activarse para responder con las mismas emociones (Kesner, 1992).

Las conexiones entre la amígdala y la corteza orbital prefrontal son importantes en las reacciones a estímulos socialmente significativos y en el control de comportamiento agresivo (De Bruin, 1990). En algunos casos un conjunto mínimo de estímulos puede ser capaz de reactivar una vaga experiencia pasada sin los detalles de esa vivencia, produciendo la sensación de *déjà vu* (Gloor, 1997). Las conexiones con la circunvolución cingulada posterior han sido importantes en la apreciación de la ansiedad (McGuire *et al.*, 1994); sin embargo, otros creen que la corteza prefrontal es indispensable en la apreciación de emociones generadas en la amígdala (Kandel y Kupfermann, 1995).

Una lesión bilateral del lóbulo temporal anterior produjo cambio en el comportamiento del normalmente agresivo mono *rhesus* (Kluver y Bucy, 1939), pero animales lesionados que eran notablemente dóciles perdieron el miedo y la agresión; aunque al ser liberados en ambiente silvestre no mostraron respuesta agresiva al ser atacados por extraños. Estaban alejados del grupo y perdieron su estatus social. Mas en el laboratorio presentaron comportamiento sexual anormal con aumento de actividad autoerótica homosexual o heterosexual, y no se comprometieron sexualmente en ambiente silvestre. Además, vale destacar que las madres perdieron interés en sus crías, exagerando el comportamiento oral y examinando todo, volviéndose indiscriminadas en sus preferencias dietéticas. Comieron alimentos previamente desechados y cosas que no eran propiamente alimentos, incluyendo heces. Exhibieron hipermetamorfosis, la cual es una tendencia a prestar atención y a reaccionar a cada estímulo visual. Al mismo tiempo presentaron agnosia visual. Estos síntomas constituyen el síndrome Kluver-Bucy.

Otras consideraciones conductuales

Síndrome Kluver-Bucy

El síndrome completo de Kluver-Bucy se observa rara vez en humanos (Yilmaz *et al.*, 2008; Kile *et al.*, 2009), sólo aquellos con daño en el lóbulo temporal son quienes lo presentan y son muy plácidos y no discriminan en sus preferencias dietéticas: incluso varios han muerto por atiborrar sus bocas con objetos indigeribles (p. ej., vasos de unicel, gasa quirúrgica, papel sanitario, etc.; Mendoza y Foti, 1997). Los pacientes examinaron oralmente todos los objetos. La hipersexualidad es rara; sin embargo, son comunes los comentarios sexuales inapropiados (Trimble *et al.*, 1997).

Epilepsia del lóbulo temporal

Un ataque total al lóbulo temporal es precedido por un aura que indica compromiso límbico, ésta puede incluir alucinaciones olfatorias, sensaciones instintivas, temor, *déjà vu* y automatismos motores, a más de que se pueden observar desórdenes del comportamiento interictal (Trimble *et al.*, 1997); éstos incluyen depresión, psicosis esquizofreniforme y un síndrome de comportamiento interictal que consiste en perturbaciones afectivas y cambios de personalidad a largo plazo. Pueden aparecer delirios varios años después del inicio de los ataques.

Un subgrupo de estos pacientes presentó el síndrome de Gastaut-Geschwird, el cual consiste en una serie de comportamientos que incluyen hiperreligiosidad, hiperestesia, preocupaciones filosóficas, disfunción sexual e irritabilidad. Este síndrome ha sido subdividido en tres subgrupos de comportamiento (Bear, 1986); el primero, una alteración de impulsos incluyendo comportamiento sexual, agresión y miedo; el segundo, preocupación por conceptos religiosos, morales y filosóficos, y, el tercero, el paciente es incapaz de terminar una idea, a menudo durante una conversación y cambia radicalmente a otro tema.

Pacientes con epilepsia en el lóbulo temporal pueden presentar hiperemotividad y bastante agresividad. De los individuos con explosiones intermitentes de violencia 30% tiene epilepsia del lóbulo temporal (Elliot, 1992). Las proyecciones del área temporolímbica al gris periacueductal del tallo cerebral y los núcleos rafe (figuras 10-2 y 11-5) se pueden considerar para los niveles disminuidos de serotonina reportados como asociados con comportamiento violento y suicidio (Marazzoti y Conti, 1991).

Las alucinaciones y delirios están asociados con disfunción límbica que involucra estructuras tanto superficiales como profundas del lóbulo temporal (Elliott *et al.*, 2009). Los delirios son a menudo de tipo paranoide y se observan en aproximadamente 10% de pacientes que sufren epilepsia del lóbulo temporal. El reclutamiento del lóbulo frontal y la actividad del lóbulo temporal podrían ser requisitos del delirio (Trimble *et al.*, 1997).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Otras consideraciones conductuales

Episodios de tristeza temporal reportados en un grupo de mujeres saludables activaron las estructuras límbica, bilateral y paralímbica, tal como se demostró al medir el flujo sanguíneo relativo. En comparación, la felicidad pasajera no correspondió con actividad aumentada, sino más bien con reducciones extendidas del flujo sanguíneo, especialmente en regiones temporparietales prefrontal derecha y bilateral (George *et al.*, 1995).

La procaína intravenosa activa las estructuras límbicas en animales; en humanos, evoca experiencias emocionales y psicosensoriales, incluyendo disforia, euforia, temor y alucinaciones, estas últimas en el sentido auditivo se correlacionan con activación temporal superior; las visuales, por su parte, se correlacionan con el lóbulo occipital mesial y la activación de la amígdala emparejada con el lóbulo frontal cingulado anterior y frontal lateral (Ketter *et al.*, 1996). Se han reportado aumentos en la actividad cerebral bilateral en áreas límbicas incluyendo las circunvoluciones hipocámpicas, ínsula y corteza cingulada anterior después de inyección de procaína (Servan-Schreiger y Perlstein, 1997). Estímulos en videocinta aumentan el flujo sanguíneo en la amígdala y la circunvolución cingulada anterior de adictos a la cocaína en recuperación, al compararse con quienes se han abstenido toda la vida (Childress *et al.*, 1999).

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Aggleton, J.P. (2000). *The Amygdala. A Functional Analysis,* (2nd ed.). Oxford UK: Oxford University Press.

Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., y O'Keefe, J. (2007). *The Hippocampus Book*. New York: Oxford University Press.

Gloor, P. (1997). *The Temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press.

LeDoux, J. (1996). *The Emotional Brain*. New York: Simon & Schuster.

Rolls, E.T. (1999). *The Brain and Emotion*. New York: Oxford University Press.

Salloway, S., Malloy, P., y Cummings, J.L. (1997). *The Neuropsychiatry of Limbic and Subcortical Disorders*. Washington D.C.: American Psychiatric Press.

Whalen, P.J., y Phelps, E.A. (2009). *The Human Amygdala*. New York: Guilford Press.

REFERENCIAS

Acquas, E., Tanda, G., y Di Chiara, G. (2002). Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naive and caffeine-pretreated rats. *Neuropsychopharmacology. 27*:182-193.

Alheid, G.F., y Heimer, L. (1996). Theories of basal forebrain organization and the "emotional motor system". In: G. Holstege, R. Bandler, and C.B. Saper (eds.). *The Emotional Motor System*. Amsterdam: Elsevier, pp. 461-484.

Amaral, D.G., Price, J.L., Pitkanen, A., y Carmichael, S.T. (1992). Anatomical organization of the primate amygdaloid complex. In: J.P. Aggleton (ed.). *The Amygdala: Neurobiological Aspects of Emotion, Memory, and Mental Dysfunction*. New York: Wiley-Liss, pp. 1-66.

Arendt, T., Bigl, V, Arendt, A., y Tennstedt, A. (1983). Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's disease. *Acta Neuropathol. 61*:101-108.

Bassareo, V., De Luca, M.A., y Di Chiara, G. (2002). Differential expression of motivational stimulus properties by dopamine in nucleus accumbens shell versus core and prefrontal cortex. *J. Neurosci. 22*:4709-4719.

Bassareo, V., De Luea, M.A., Aresu, M., Aste, A., Ariu, T., y Di Chiara, G. (2003). Differential adaptive properties of accumbens shell dopamine responses to ethanol as a drug and as a motivational stimulus. *Eur. J. Neurosci. 17*:1465-1472.

Bear, D. (1986). Behavioural changes in temporal lobe epilepsy: Conflict, confusion, challenge. In: M.R. Trimble, and T.G. Bolwig (eds.). *Aspects of Epilepsy and Psychiatry.* Chichester, England: Wiley, pp. 19-30.

Blum, K., Culi, J.G., Braverman, E.R., y Comings, D.E. (1996). Reward deficiency syndrome. *Am. Sci. 84*:132-145.

Bondi, M.W., Kaszniak, A.W., Rapcsak, S.Z., y Butters, M. (1993). Implicit and explicit memory following anterior communicating artery aneurysm rupture. *Brain Cogn. 22*:213-229.

Buzsaki, G., Chen, L.S., y Gage, F.H. (1990). Spatial organization of physiological activity in the hippocampus regions: Relevance to memory formation. In: J. Storm-Mathisen, R. Zimmer, and O. Ottersen (eds.). *Understanding the Brain Through the Hippocampus. Prog. Brain Res. 83*:257-268.

Canteras, N.S., y Swanson, L.W. (1992). Projections of the ventral subiculum to the amygdala, septum, and hypothalamus: An PHAL anterograde tract-tracing study in the rat. *J. Comp. Neurol. 324*:180-194.

Childress, A.R., Mozley, P.D., McElgin, W., Fitzgerald, J., Reivich, M., y O' Brien, C.P. (1999). Limbic activation during cue-induced cocaine craving. *Am. J. Psychiatry. 156*:11-18.

Coghill, R., Sang, C., Maisog, J., y Iadarola, M. (1999). Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *J. Neurophysiol. 82*:1934-1943.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Coyle, J.T, Price, D.L., y DeLong, M.R. (1983). Alzheimer's disease: A disorder of cortical cholinergic innervation. *Science. 219:*1184-1190.

Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu. Rev. Neurosci. 15*:353-375.

De Bruin, J.P.C. (1990). Social behaviour and the prefrontal cortex. In: H.B.M. Uylings, C.G. VanEden, J.P.C. DeGruin, M.A. Corner, and M.G.P. Feenstra (eds.). *The Prefrontal Cortex: Its Structure, Function and Pathology. Prog. Brain Res. 85*:485-497.

Di Chiara, G. (1998). A motivational learning hypothesis of the role of mesolimbic dopamine in compulsive drug use. *J. Psychopharmacol. 12*:54-67.

Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur. J. Pharmacology. 375*:13-30.

Di Chiara, G. (2002). Nucleus accumbens shell and core dopamine: Differential role in behavior and addiction. *Behav. Brain Res. 137*:75-114.

Di Chiara, G., y Bassareo, V. (2007). Reward system and addiction: What dopamine does and doesn't do. C*urr. Opin. Pharmacol. 7*:69-76.

Dyr, W., McBride, W.J., Lumeng, T.K., y Murphy, J.M. (1993). Effects of Dl and D2 dopamine receptor agents on ethanol consumption in the high-alcohol-drinking (HAD) line of rats. *Alcohol. 10*:207-212.

Elliot, B., Joyce, E., y Shorvon, S. (2009). Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res. 85*:162-171.

Elliot, F.A. (1992). Violence: The neurological contribution: An overview. *Arch. Neurol. 49*:595-603.

Everitt, B.J., y Robbins, T.W. (2005). Neural systems of reinforcement for drug addiction: From actions to habits to compulsion. *Nat. Neurosci. 8*:1481-1489.

Fillingham, R., y Maixner, W. (1995). Gender differences in the responses to noxious stimuli. *PRN Forum. 4*:209-221.

Gaykema, R.P.A., Luiten, P.G.M., Nyakas, C., y Traber, J. (1990). Cortical projection patterns of the medial septum diagonal band complex. *J. Comp. Neurol. 293*:103-124.

George, M.S., Ketter, T.A., Parekh, P.I, Horwitz, B., Herscovitch, P., y Post, R.M. (1995). Brain activity during transient sadness and happiness in healthy women. *Am. J. Psychiatry. 152*:341-351.

Gloor, P. (1997). *The Temporal Lobe and Limbic System*. New York: Oxford University Press.

Heath, R., Dempsy, C., Fontana, C., y Myers, W. (1978). Cerebellar stimulation: Effects on septal region, hippocampus, and amygdala of cats and rats. *Biol. Psychiatry. 13*:501-529.

Huh, K., Meador, K.J., Lee, G.P., Loring, D.W., Murrow, A.M., King, D.W., Gallagher, B.B., *et al.* (1990). Human hippocampal EEG: Effects of behavioral activation. *Neurology. 40*:1177-1181.

Ikemoto, S. (2003). Involvement of the olfactory tubercle in cocaine reward: Intracranial self-administration studies. *J. Neurosci. 23*:9305-9311.

Ito, R., Tobbins, T.W., y Everitt, B.J. (2004). Differential control over cocaine-seeking behavior by nucleus accumbens core and shell. *Nat. Neurosci. 7*:389-397.

Jarrard, L.E. (1993). On the role of the hippocampus in learning and memory in the rat. *Behav. Neural. Biol. 60*:9-26.

Kandel, E., y Kupfermann, I. (1995). Emotional states. In: E.R. Kandel, J.H. Schwartz, and T.M. Jessell (eds.). *Essentials of Neural Science and Behavior.* Norwalk, CT: Appleton & Lange, pp. 595-612.

Kesner, R.P. (1992). Learning and memory in rats with an emphasis on the role of the amygdala. In: J. Aggleton; (ed.). *The Amygdala.* New York: Wiley, pp. 379-400.

Ketter, T.A., Andreaseon, P.J., George, M.S., Lee, C., Gill, D.S., Parekh, P.I, Willis, M.W, *et al.* (1996). Anterior paralimbic mediation of procaine-induced emotional and psychosensory experiences. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:59-69.

Kile, S.L, Ellis, W.G., Olichney, J.M., Farias, S., y DeCarli, C. (2009). Alzheimer abnormalities of the amygdala with Kluver-Bucy syndrome symptoms: An amygdaloid variant of Alzheimer disease. *Arch. Neurol. 66*:125-129.

Kluver, H., y Bucy, P.C. (1939). Preliminary analysis of functions of the temporal lobe in monkeys. *Arch. Neurol. Psychiatry. 42*:979-1000.

Kopelman, M.D. (1995). The Korsakoff syndrome. *Br. J. Psychiatry 166*:154-173.

Kwon, J.S., Shenton, M.E., Hirayasu, Y, Salisbury, D.F., Fischer, I.A., Dickey, C.C., Yurgelun-Todd, D., *et al.* (1998). MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am. J. Psychiatry. 155*:509-515.

Marazziti, D., y Conti, L. (1991). Aggression, hyperactivity, and platelet IMI-binding. *Acta Psychiatr. Scand.* 84:209-211.

McGuire, P.K., Bench, C.J., Frith, C.D., Marks, I.M., Frackowiak, R.S.J., y Dolan, R.J. (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br. J. Psychiatry. 164*:459-468.

Mega, M.S., Cummings, J.C., Salloway, S., y Malloy, P. (1997). The limbic system: An anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:315-330.

Mendez, M.F., y Foti, D. (1997). Lethal hyperoral behavior from the Kluver-Bucy syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 62*:293-294.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Nopoulos, P., Swayze, V., y Andreasen, N.C. (1996). Pattern of brain morphology in patients with schizophrenia and large cavum septi pellucidi. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 8*:147-152.

Nopoulos, R, Swayze, V., Flaum, M., Ehrhardt, J.C., Yuh, W.T., y Andreasen, N.C. (1997). Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol. Psychiatry. 41*:1102-1108.

Nopoulos, P.C., Giedd, J.N., Andreasen, N.C., y Rapoport, J.L. (1998). Frequency and severity of enlarged cavum septi pellucidi in childhood-onset schizophrenia. *Am. J. Psychiatry. 155*:1074-1079.

Norita, M., y Kawamura, K. (1980). Subcortical afferents to monkey amygdala: An HRP study. *Brain Res. 190*:225-230.

Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiatry. 38*:725-743.

Peoples, L., Lynch, K.G., Lesnock, J., y Gangdhar, N. (2004). Accumbal neural response during the initiation and maintenance of intravenous cocaine self-administration. *J. Neurophysiol. 91*:314-323.

Pilotte, N.S., y Sharpe, L.G. (1996). Cocaine withdrawal alters regulatory elements of dopamine neurons. In: M.D. Majewska (ed.). *Neurotoxicity and Neuropathology Associated with Cocaine Abuse.* Rockville, MD: National Institutes of Health, pp. 193-202.

Rossetti, Z.L, Hmaidan, Y., y Gessa, G.L. (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: A common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur. J. Pharmacol. 221*:227-234.

Self, D.W., y Nestler, E.J. (1995). Molecular mechanisms of drug reinforcement and addiction. *Annu. Rev. Neurosci. 18*:463-495.

Servan-Schreiber, D., y Peristein, W.M. (1997). Pharmacologic activation of limbic structures and neuroimaging studies of emotions. *J. Clin. Psychiatry. 58*(Suppl. 16):13-15.

Shioiri, T., Oshitani, Y., Kato, T., Murashita, J., Hamakawa, H., Inubushi, T., Nagata, T., *et al.* (1996). Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Psychol. Med. 26*:431-434.

Squire, L.R. (1992). Memory and the hippocampus: A synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol. Rev. 99*:195-231.

Takahashi, T., Yung, A.R., Yücel, M., Wood, S., Phillips, L, Harding, I.H., Soulsby, B., *et al.* (2008). Prevalence of large cavum septi pellucidi in ultra high-risk individuals and patients with psychotic disorders. *Schizophr. Res. 105*:236-244.

Tamminga, C.A. (1998). Schizophrenia and glutamatergic transmission. *Crit. Rev. Neurobiol. 12*:21-36.

Trimble, M.R. (1991). *The Psychoses of Epilepsy.* New York: Raven Press.

Trimble, M.R., Mendez, M.F., y Cummings, J.L. (1997). Neuropsychiatric symptoms from the temporolimbic lobes. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 9*:429-438.

Unruh, A. (1996). Gender variations in clinical pain experience. *Pain. 65*:123-167.

Van Hoesen, G.W., Morecraft, RJ., y Semendeferi, K. (1996). Functional neuroanatomy of the limbic system and prefrontal cortex. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychiatry.* Baltimore: Williams & Wilkins,pp. 113-143.

Vanderwolf, C.H. (1988). Cerebral activity and behavior: Control by central cholinergic and serotonergic systems. *Int. Rev. Neurobiol. 30*:225-340.

Von Cramon, D.Y., y Schuri, U. (1992). The septo-hippocampal pathways and their relevance to human memory: A case report. *Cortex. 28*:411-422.

Wolf, S.S., Hyde, T.M., y Weinberger, D.R. (1994). Malformations of the septum pellucidum: Two distinctive cases in association with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci. 19*:140-144.

Yilmaz, C., Cemek, F., Guven, A.S., Caksen, H., Atas, B., y Tuncer, O. (2008). A child with incomplete Kluver-Bucy syndrome developed during acute encephalitis. *J. Emerg. Med. 35*:210-211.

Zola-Morgan, S.M., y Squire, L.R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annu. Rev. Neurosci. 16*:547-563.

Zubieta, J-K., Smith, Y.R., Bueller, J.A., Xu, Y, Kilbourn, M.R., Jewett, D.M., Meyer, C.R., *et al.* (2002). m-Opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women. *J. Neurosci. 22*:5100-5107.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO

14 Conexiones interhemisféricas y lateralidad

Introducción

Una característica distintiva de la función cerebral humana es su lateralización y su especialización, las cuales necesitan un sistema eficiente de comunicación interhemisférica, pues ningún otro mamífero posee el grado de localización observado en el humano, ya que sólo el cerebro humano tiene las capacidades intelectuales y computacionales necesarias para estudiar cómo los sistemas neurales generan y responden a las demandas internas del ambiente.

A simple vista, el cerebro anatómico parece sumamente simétrico, pero un análisis más cuidadoso revela "torsión hemisférica típica levógira", lo cual se refleja en que la región parietooccipital izquierda es más ancha y se extiende más posteriormente que la derecha, en tanto que el lado derecho del lóbulo frontal es más largo que el izquierdo y se extiende más anteriormente (Glicksohn y Myslobodsky, 1993). Esta diferencia se llama "petalia" (Hadziselimovic y Cus, 1966). Ambos lados se interconectan por haces de fibras, y se debe asumir que éstos juegan un papel en especializaciones del comportamiento que se reflejan en la lateralidad del comportamiento.

Respecto del flujo sanguíneo cerebral hay que destacar que es mayor en el lado derecho que en el izquierdo de los infantes; asimismo, el dominio parietal izquierdo aparece aproximadamente a la edad de 2.5 años y coincide con el establecimiento del dominio de la mano derecha y habilidades motoras avanzadas, dominio que cambia de derecha a izquierda durante el tercer año de vida (Chiron *et al.*, 1997).

Se ha reconocido que el habla se encuentra en el hemisferio izquierdo (dominante) y que el hemisferio derecho está especializado en funciones emocionales y visoespaciales que son importantes en la supervivencia de las especies (Geschwind y Galaburda, 1985). En tanto, las vías norepinefrínicas y serotoninérgicas se proyectan con más intensidad al hemisferio derecho (Robinson, 1985).

Comunicación interhemisférica

Cuerpo calloso

El cuerpo calloso es más grande en el humano que en cualquier otro mamífero. Es una placa gruesa y ancha de fibras que interconectan recíprocamente amplias regiones de los lóbulos correspondientes de la corteza del lado izquierdo y derecho (figuras de 14-1 a 14-3). Las fibras del cuerpo calloso forman el piso de la fisura cerebral longitudinal, constituyen la mayor parte del

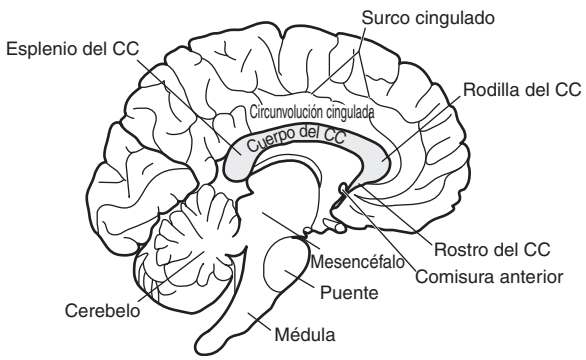


Figura 14-1. El cuerpo calloso (CC) consiste en el rostro, la rodilla, el cuerpo y el esplenio. Forma el piso de la fisura cerebral longitudinal y se encuentra debajo de la circunvolución cingulada.

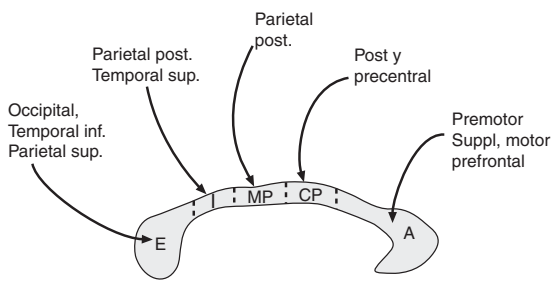


Figura 14-2. Se indican las áreas corticales cuyas fibras contribuyen a cada subdivisión. El cuerpo calloso puede ser dividido aproximadamente a la mitad por la conexión del cuerpo medio anterior (CP) y el cuerpo medio posterior (MP). El tercio anterior incluye el rostro, la rodilla y el cuerpo anterior (A). El esplenio (E) cuenta casi por el quinto posterior del cuerpo calloso I, istmo.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

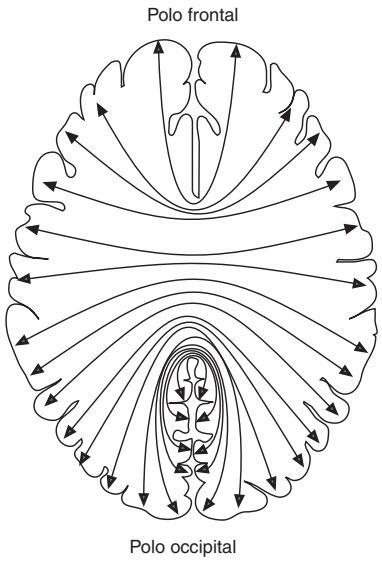


Figura 14-3. Sección diagramática horizontal del cerebro muestra el cuerpo calloso interconectándose en la corteza en cada lado.

techo del ventrículo lateral y se abren en abanico en una radiación callosa masiva mientras se distribuyen a varias regiones corticales.

El cuerpo calloso se puede dividir en series de canales de funciones específicas (Zaidel *et al.*, 1990), que son las siguientes:

- Rostro, rodilla y cuerpo anterior (figuras 14-1 y 14-2). Éstos forman el tercio anterior del cuerpo calloso y contienen fibras que se interconectan desde la corteza premotora, complementaria y, posiblemente, la parietal anteroinferior. Los canales callosos anteriores son importantes para la transferencia interhemisférica de señales de control.
- Cuerpo medio anterior. Contiene fibras que se interconectan a las circunvoluciones precentral y postcentral y es posible que a la corteza temporal media. Este canal es particularmente importante porque interconecta la corteza motora primaria de los lados izquierdo y derecho.
- Cuerpo medio posterior. Se interconecta con la circunvolución postcentral, la corteza parietal posterior y quizá con la corteza temporal media. Los dos canales del cuerpo medio coordinan la actividad motora a través de la línea media.
- Istmo. Se interconecta con la corteza parietal posterior y la temporal superior, incluyendo la auditiva.
- Esplenio. Contiene fibras que se interconectan con las cortezas temporales inferior y ventral, así como con la corteza visual del lóbulo occipital. Los canales más posteriores interconectan señales sensoriales como las auditivas y del tacto. El cuerpo calloso anterior está organizado topográficamente por el esplenio, contiene fibras que representan todas las áreas sensoriales incluyendo el olfato. Una lesión que afecte al esplenio resulta a menudo en pérdida mínima de función (Berlucchi, 2004).

Para fines de investigación, Giedd *et al.* (1994, después de Witelson, 1989) han dividido el cuerpo calloso en siete regiones. La longitud máxima se determinó entre los puntos más anterior y posterior y se dividió a la mitad, en tercios y en un quinto posterior. Una línea perpendicular final se trazó a través de la convexidad anterior del calloso anterior.

Las sendas corticocorticales entre los hemisferios y las que están dentro de los hemisferios tienen origen embriológico común (Trevarthen, 1990). Muchas de las fibras carentes de mielina indican que la transferencia de la información interhemisférica es relativamente lenta. Por otro lado, además de proporcionar comunicación entre los hemisferios izquierdo y derecho, las mismas neuronas que dan origen a las fibras callosas producen las fibras colaterales del hemisferio. Dado que las fibras callosas terminan en el hemisferio contralateral, las colaterales llegan hasta la región homóloga del hemisferio ipsilateral, éstas son llamadas "conexiones heterotrópicas simétricas" y son comunes en asociación de regiones de la corteza (Liederman, 1995).

El cuerpo calloso proporciona un canal para la comunicación entre los dos hemisferios y conlleva tres categorías de tareas. Primero, las callosas de transmisión son aquellas que pueden ser ejecutadas sólo por un hemisferio; el cuerpo calloso permite que los estímulos sean transmitidos de un hemisferio al otro, donde la tarea pueda ser realizada. Segundo, proporciona coordinación de tareas de acceso directo, las cuales pueden ser llevadas a cabo por cualquier hemisferio. Tercero, sirve la transferencia de señales de tareas que requieran interacción de ambos hemisferios (Zaidel, 1995).

Algunos investigadores especulan que la maduración del cuerpo calloso es un prerrequisito para la finalización de especialización hemisférica, pues, cabe destacar, en los humanos la terminación de la mielinización del cuerpo calloso coincide aproximadamente con la pubertad. Entre tanto, el esplenio tiende a contener más fibras en el sexo femenino que en el masculino, aunque hay traslapes significativos en el número de fibras entre sexos. El área sagital media del cuerpo calloso es significativamente más grande en la rata hembra que en la rata macho, dimorfismo sexual que se abre por la exposición postnatal temprana a la cocaína. (Ojima *et al.*, 1996).

La desconexión de los hemisferios ("cerebro dividido") en un adulto produce pocas perturbaciones del comportamiento diario ordinario, el temperamento o el intelecto. Las señales visuales alcanzan ambos lados

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de la corteza a través de fibras que cruzan en el quiasma óptico y señales auditivas que atraviesan por el tallo cerebral. Se han realizado pruebas especiales que proyectan señales sensoriales ya sea al lado izquierdo o el derecho; los resultados indican que señales idénticas presentadas en la corteza opuesta a veces pueden producir respuestas emocionales en conflicto.

Viñeta clínica

Una mujer diestra de 38 años desarrolló cambio de personalidad durante dos meses: se volvió apática y lejana. En un examen presentó desaceleración psicomotora notoria, palidez del disco óptico izquierdo, debilidad del nervio facial izquierdo central, inestabilidad al caminar, pérdida de sensibilidad en el lado izquierdo de su cuerpo y señales neuronales motoras superiores. Imágenes de resonancia magnética revelaron lesiones periventriculares y subcorticales y atrofia pronunciada del cuerpo calloso (figura 14-4). Una biopsia eventual del cerebro frontal confirmó la presencia de esclerosis múltiple cruzada. Su evolución neuropsicológica mostró síndrome de disconexión interhemisférica de desmielinización del cuerpo calloso. Ella podía formular y escribir oraciones con la mano derecha, pero no con la izquierda. Podía dibujar y copiar figuras con su mano izquierda, pero no con la derecha. Los elementos espaciales de sus construcciones fueron peores con su mano derecha que con su mano izquierda. Además, tenía mayores problemas para nombrar objetos fuera de su vista en su mano izquierda en comparación con su mano derecha. Con la mano izquierda tenía problemas para saludar, simular el uso del cepillo dental, arrojar una moneda, pretender peinar su cabello y otras funciones prácticas. Finalmente, en una tarea taquistoscópica, la paciente no pudo leer ninguno de los elementos presentados en su hemicampo izquierdo.

La presencia de un número pequeño de extensiones que interconectan los lóbulos temporales izquierdo y derecho permite que la actividad epiléptica en curso sea transmitida entre los dos lóbulos, sin involucrar necesariamente el cuerpo calloso, de modo tal que la generalización de la actividad epiléptica podría no darse. En dicho caso, el paciente podría ser capaz de mantener algún contacto con el ambiente al mismo tiempo que experimenta un ataque complejo parcial. Esto no debe tomarse como evidencia de que el ataque sea de origen psicogénico (pseudoataque).

Las señales y síntomas de daño en el cuerpo calloso completo pueden incluir apraxia ideomotora izquierda, apraxia de construcción de derecha a bilateral, agrafia izquierda, anomia táctil izquierda, señas extrañas con la mano izquierda, daño en coordinación bimanual, alexia en el campo visual izquierdo, anomia para objetos con la mano izquierda y visualanomia izquierda. Generalmente los síntomas aparecieron después de grandes lesiones en el cuerpo calloso (Peru *et al.*, 2003). Ciertos daños que afectan al cuerpo calloso o áreas de asociación de la corteza que dan origen a las fibras comisurales producen perturbaciones en funciones cerebrales conocidas colectivamente como síndromes de desconexión, como en el caso de los pacientes con cerebro dividido, quienes pueden ser lentos para responder, ya que para ellos una vez que se activa un hemisferio es muy difícil activar el hemisferio inactivo; en dicha situación, Sperry (1962) cuestionó si la consciencia había sido cambiada completamente al hemisferio activo. Una secuela común de callosectomía es el descuido: hay una tendencia a descuidar objetivos del lado izquierdo y se argumenta que se debe a sobreactivación del hemisferio no dominante (Liederman, 1995). El mutismo después de sección en el cuerpo calloso es un ejemplo de dicho desequilibrio; esto es común si el habla está centrada en un hemisferio y el control de la mano dominante en el hemisferio opuesto. El papel del cuerpo calloso en el conocimiento consciente y el comportamiento determinado cognitivamente continúan siendo tema de amplias investigaciones.

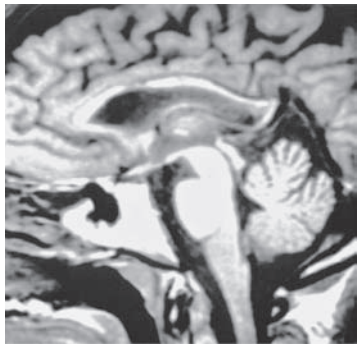


Figura 14-4. La imagen de resonancia magnética del paciente (peso T1, vista sagital media) reveló adelgazamiento del cuerpo calloso como resultado de desmielinización. (Reproducida con autorización de Mendez, 1995).

Se ha sugerido que el cuerpo calloso tiene un papel determinado en la patogénesis de la esquizofrenia (Crow, 1997). Nasrallah (1985), supuso un mecanismo para la esquizofrenia basándose en evidencias que señalaban una perturbación de la integración interhemisférica; por su parte, Velek *et al.* (1988) reportaron un caso de agénesis congénita del cuerpo calloso, que se presentó con fuertes síntomas schneiderianos. También se tiene registro de que las subregiones posteriores del cuerpo calloso eran significativamente más pequeñas en individuos autistas (Piven *et al.*, 1997), además de que la falta de asimetría normal se reporta en la esquizofrenia (Crow, 1990, 1997).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

En adultos con síndrome de Tourette se observó una reducción en el área total del cuerpo calloso sagital medio junto con una en la longitud de la línea central (Peterson *et al.*, 1994). Sin embargo, el cuerpo calloso anterior fue significativamente más grande en niños con síndrome de Tourette, aunque menor en niños con desorden por déficit de atención e hiperactividad (Baumgardner *et al.*, 1996). El cuerpo calloso es más delgado y la materia blanca menos densa en los niños con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad y con el trastorno bipolar (Caetano *et al.*, 2008; Hamilton *et al.*, 2008; Luders *et al.*, 2009). Seidman *et al.* (2005) descubrieron que la región posterior estaba más afectada y, en otros estudios, se descubrió que las regiones medial y posterior también se veían afectadas en el trastorno de estrés postraumático y el trastorno de personalidad limítrofe (Villarreal *et al.*, 2004; Rusch *et al.*, 2007; Jackowski *et al.*, 2009).

Las alteraciones en el tamaño del cuerpo calloso pueden reflejar variaciones en las áreas corticales auxiliadas por el cuerpo calloso. Un desorden intrigante llamado *mano extraña* puede desarrollarse con una lesión que involucre la región del cuerpo calloso anterior (capítulo 6). Según se informa, hay pérdida del control voluntario sobre la mano no dominante (Brion y Jednyak, 1972). Se reporta estrangulamiento en la mano no dominante *la main étrangère*. Otras características incluyen una tendencia del brazo a colgar y asumir posturas singulares, especialmente cuando los ojos están cerrados o hay conflicto intermanual o competencia. Asimismo, estudios con pacientes en donde el cuerpo calloso ha sido seccionado han conducido a que estos individuos funcionen con dos mentes independientes, la izquierda bajo el control consciente y la derecha funcionando inconveniente y automáticamente (Bogen, 1993).

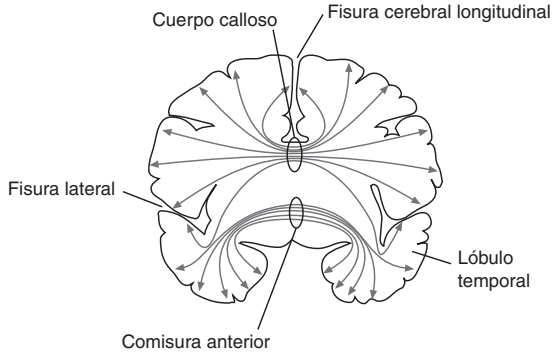


Figura 14-5. Vista coronal diagramática del cerebro que muestra el cuerpo calloso dorsal a la comisura anterior, la cual interconecta porciones anteriores de la corteza temporal de cada lado.

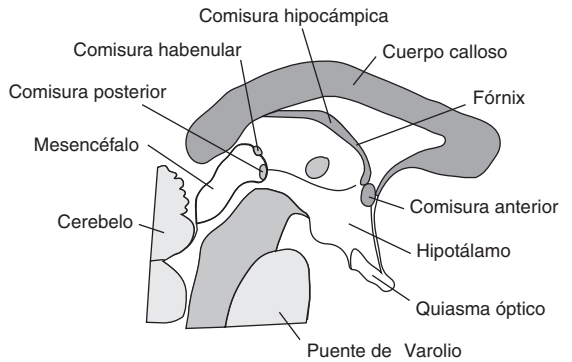


Figura 14-6. La vista esquemática de línea media del cerebro muestra cinco comisuras: el cuerpo calloso, la comisura anterior, la comisura posterior, la comisura hipocámpica y la comisura habenular.

Comisura anterior

La comisura anterior es un pequeño haz compacto que cruza la línea media rostral al fórnix (figuras 14-1, 14-5 y 14-6). En un examen general, esta comisura consiste en dos divisiones indistinguibles, una pequeña división anterior que interconecta estructuras olfatorias en cualquiera de los dos lados y una larga división posterior que conecta las regiones media e infratemporal.

Su rol sigue sin resolverse (Zaidel, 1995), pero se sabe que el estrés prenatal en ratas interrumpe la diferenciación y el comportamiento sexual, debido a que en estos animales la división anterior de la comisura anterior es sexualmente dimórfica y, por ende, dicho estrés elimina la diferencia macho-hembra (Jones *et al.*, 1997). El número de axones en la comisura anterior es 17% mayor en ratones con ausencia hereditaria del cuerpo calloso; sin embargo, las regiones del cerebro asistidas por los axones siguen siendo iguales (Livy *et al.*, 1997). Se ha especulado que la comisura anterior más larga observada en varones proporciona mejor intercomunicación entre los dos núcleos amigdaloides y predispone a las hembras a ser más inteligentes emocionalmente y positivas socialmente (Joseph, 1993).

Comisura hipocámpica

La comisura hipocámpica (comisura fornical o *psalterium*) consiste en fibras que se originan en el hipocampo y cruzan la línea media por debajo del esple-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

nio del cuerpo calloso (figura 14-6). Esta comisura interconecta al hipocampo de ambos lados y está pobremente desarrollada en el humano.

Comisura supraóptica

La pequeña comisura supraóptica es dorsal al quiasma óptico (figura 14-6). Consiste en varios haces de fibras finas que cruzan la línea media, incluyendo a la comisura hipotalámica, la cual se abre en abanico en el área preopticohipotalámica lateral. Un haz localizado ventralmente (decusación supraóptica ventral) puede conectarse desde la formación rostral reticular del puente en ascenso con asociación de fibras fasciculadas longitudinales intermedias. Asimismo, un haz localizado centralmente (decusación supraóptica dorsal) puede interconectar partes de los ganglios basales. Papez (1937) creía que estas decusaciones vinculaban el tálamo con el hipotálamo y sugirió que jugaban un papel en las emociones y en la expresión emocional.

Comisura habenular

La comisura habenular se encuentra inmediatamente debajo de la pineal y es una pequeña comisura cuyas fibras se originan desde la estría medular (figura 14-6); algunas de estas fibras enlazan la habénula con el colículo superior y otras dentro de la comisura habenular, interconectan la amígdala y el hipocampo de los dos lados. La función de esta comisura no es conocida.

Comisura posterior

La comisura posterior se encuentra en la unión del cerebro medio y el diencéfalo (figura 14-6). Contiene fibras que unen los núcleos pretectales, así como las fibras que interconectan núcleos de control oculomotor localizados en el gris periacueductal del mesencéfalo.

Estas fibras son importantes en el reflejo pupilar y en los movimientos del párpado y en los oculares verticales (Yun *et al.*, 1995; Kokkoroyannis *et al.*, 1996).

Especialización hemisférica

La proyección anatómica de fibras a regiones primordiales de la corteza está distribuida igualmente entre los hemisferios. En comparación, el control de muchas funciones complejas es marcadamente asimétrico. Es posible que estas funciones puedan ser ejecutadas más eficientemente en un sitio unilateral restringido, mientras que dependen de las fibras transcorticales para interconectarse en el hemisferio contralateral. Alguna asimetría, sin embargo, puede ser localizada en lóbulos específicos de la corteza cerebral. Las asimetrías que involucran el hemisferio completo se presentan en esta sección.

Hemisferio izquierdo

El lenguaje es la primer área del comportamiento para la cual se demostró la dominancia hemisférica. El hemisferio izquierdo es dominante para funciones lingüísticas en aproximadamente 98% de los individuos y, además, está especializado para la manipulación de números en el proceso de calculación.

En general 90% de la población es diestra, personas en las que el hemisferio izquierdo está especializado para el control motor fino. No obstante, la mayoría de los zurdos tienen sus centros del habla localizados en el hemisferio izquierdo.

El plano supratemporal (*planum temporale*), una región incluida en el área de Wernicke, es más grande en el lado izquierdo del cerebro en 65% de los individuos; el plano derecho, por su parte, es más grande sólo en 10% de los cerebros (Geschwind y Levitsky, 1968). Se especula que esta asimetría juega un papel en la superioridad del lenguaje del hemisferio izquierdo.

Por otro lado, se cree que el hemisferio cerebral izquierdo de las personas diestras está especializado para el uso de herramientas, en tanto que la red responsable de esta función favorece al lóbulo parietal inferior y a la circunvolución frontal. Una segunda red que controla la interacción mano-objetivo se localiza ligeramente superior en el área premotora intraparietal y dorsal, y se activa contralateral a la mano que se está usando en el momento (Johnson y Grafton, 2003).

Viñéta clínica

Un hombre diestro de 76 años desarrolló desorientación ambiental después de un ataque apopléjico. Tenía dificultad para encontrar el camino al hospital y al vecindario, y presentaba problemas especiales en corredores, baños públicos y cines; pues carecía de total orientación familiar: era capaz de leer un mapa, dibujar un plano preciso de su casa y dar instrucciones verbales de rutas familiares, aunque se perdía fácilmente cuando estaba fuera de las dichas vías. El paciente tenía desorientación ambiental relativamente aislada, o topografagnosia, de un ataque que involucró áreas parahipocámpicas localizadas en el hemisferio derecho. Asimismo, su examen neurológico era notable sólo por déficit del campo visual en su cuadrante superior izquierdo. Imágenes de resonancia magnética confirmaron la presencia de un infarto que afectaba los lóbulos temporal posterior-inferior y occipital (figura 14-7).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

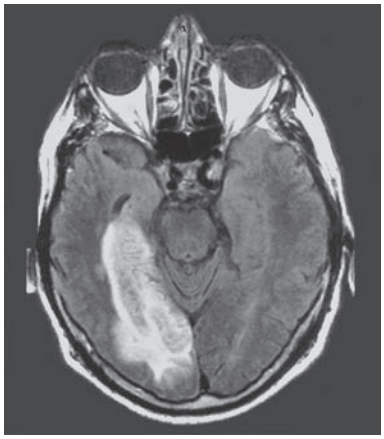


Figura 14-7. La imagen de resonancia magnética del paciente (FLAIR, vista horizontal) reveló apoplejía de circulación posterior en la región occipitotemporal medial derecha que se extendía al área del presunto lugar parahipocámpica (reproducida con permiso de Mendez y Cherrier, 2003).

Hemisferio derecho

Las habilidades perceptuales no lingüísticas complejas, el reconocimiento facial, tarea compleja de gran importancia biológica y la distribución espacial de la atención están centradas en el hemisferio derecho. Pacientes con lesiones del hemisferio derecho, específicamente en las áreas posteriores, tienen peores consecuencias en tareas visoespaciales complejas que aquellos con lesiones equivalentes del lado izquierdo. Bajo ciertas circunstancias cualquier hemisferio puede reconocer rostros, pero el hemisferio derecho se especializó en ello (Sergent, 1995; Mandial y Ambady, 2004). Trabajos recientes señalan que este hemisferio también se especializa en determinar la distribución de atención dentro del espacio extrapersonal; esto conlleva un marcado descuido contralateral después de daño en el hemisferio derecho, lo que rara vez se observa tras una lesión del hemisferio izquierdo.

El hemisferio derecho es más importante que el izquierdo tanto al experimentar como al expresar las emociones, ya que contiene registros de representaciones emocionales y faciales prototípicas, registros que son innatos y parecen estar localizados en el lóbulo temporal (Heilman y Bowers, 1996). Es de resaltar que las áreas de asociación límbica y temporal se activaban más del lado derecho durante la excitación sexual en los varones (Stoléru *et al.*, 1999).

Lesiones en el área temporoparietal derecha del paciente pueden producir aprosodia receptiva, interrumpiendo la capacidad para entender, nombrar o discriminar expresiones emocionales; de igual modo, daños en el hemisferio derecho pueden acarrear movimientos deteriorados en el reconocimiento de expresiones faciales; estas lesiones pueden deteriorar la capacidad de los pacientes de reconocer previamente dos caras y saber si se trata de una persona desconocida o de diversas personas. También estos pacientes pueden presentar afectaciones en la determinación del contenido emocional de descripciones verbales (Blonder *et al.*, 1991a).

Los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo tienden a estar agitados, ansiosos y deprimidos ("reacción catastrófica"), mientras que los que manifiestan lesiones en el hemisferio derecho suelen ser indiferentes a su predicamento o inclusive ser ligeramente eufóricos. La incapacidad del paciente de expresar emoción puede contribuir a la aparición de indiferencia, al tiempo que los déficits en la demostración de expresiones emocionales están asociados con lesiones frontales derechas similares a los daños que ocasionan la afasia de Broca en el hemisferio izquierdo. Un déficit en la expresión de emoción es llamada "aprosodia expresiva". Así pues, los pacientes con lesiones en el hemisferio derecho son menos expresivos emocionalmente (Blonder *et al.*, 1991b).

La activación del hemisferio frontal es asimétrica en pacientes con desorden del pánico, mientras que la activación frontal derecha parece representar activación aguda de la evitación-huida y está asociada con emociones negativas (Wiedemann *et al.*, 1999).

Especializaciones lobulares

Lóbulo occipitoparietal

Una lesión inferiomesial del lóbulo occipitotemporal debajo del esplenio del cuerpo calloso puede producir agnosia del color. El paciente clasificaría los colores de acuerdo con el matiz, pero le es difícil nombrarlos. Estos individuos generalmente padecen hemianopsia homónima derecha y alexia.

Una lesión en la región occipitotemporal derecha puede producir prosopagnosia, desorden que se observa más frecuentemente después de una lesión bilateral y en el que el paciente es incapaz de reconocer rostros familiares, incluyendo a menudo el suyo.

Una lesión grande en el lóbulo parietal puede producir descuido sensorial en el hemicampo contralateral. El lóbulo derecho juega un papel en el control de atención y contiene un mapa de ambos campos visuales, por tanto, el descuido sensorial es mayor al observado después de una lesión parietal del lado derecho. Una lesión en el lóbulo parietal derecho puede producir confusión y desorientación por los lugares. Un paciente con lesión grande del parietal izquierdo que había afectado a la circunvolución supramarginal podría reaccionar inadecuadamente a estímulos dolo-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

rosos. En cambio, quienes presentaron apraxia de la construcción después de lesión lobular parietal pueden diferir en su habilidad para dibujar, basados en el lado de la lesión. Con una lesión parietal del lado derecho, la capacidad de dibujar mantiene su complejidad, pero el lado izquierdo pierde dicha habilidad. Con una lesión en el lado izquierdo, por el contrario, el dibujo es simétrico, pero faltan los detalles y se dibuja lentamente. El síndrome de Gerstmann se observa después de una lesión parietal (circunvolución angular) del lado izquierdo (capítulo 4).

Lóbulo temporal

Tanto las respuestas visuales como auditivas pueden resultar de la estimulación del lóbulo temporal; sin embargo, son observadas menudo cuando el lado derecho es estimulado (Gloor, 1990). Se encontró que las densidades celulares en el hipocampo izquierdo son más grandes que en el hipocampo derecho de los varones; mientras que el plano temporal izquierdo es más grande en las hembras que en los machos, pero la asimetría del plano temporal izquierdo en los machos no está presente en las hembras. No se observaron diferencias entre sexos o hemisferios para el área auditiva primaria (circunvolución de Heschl) (Kulynych *et al.*, 1994). Pero las asimetrías en las mujeres son menos aparentes tanto en el plano temporal como en el hipocampo (Zaidel *et al.*, 1994).

Los pacientes con daños en el lóbulo temporal que afectan la audición tienen dificultad para distinguir palabras si la lesión es en el izquierdo; es decir, daños en el lado izquierdo afectan al lenguaje por la pérdida de la memoria y la información; y dificultades para distinguir sonidos no verbales, incluyendo música, si la lesión es en el derecho, lesiones que afectan la memoria musical y geométrica.

Las lesiones de la circunvolución temporal izquierda posterior superior, incluida AB 22, producen afasia receptiva (de Wernicke); la comprensión del lenguaje verbal es afectada previamente, pero si la lesión se extiende al lóbulo parietal inferior también puede afectarse la lectura. En algunos individuos zurdos, el hemisferio izquierdo puede ser dominante para la comprensión debido a que el hemisferio derecho es el dominante para la generación del habla.

Los pacientes con focos epileptogénicos localizados en el lóbulo temporal izquierdo tienden a ser paranoicos, presentan comportamiento similar a la esquizofrenia y son antisociales. Individuos con focos temporales en el lado derecho tienden a presentar extremos emocionales, síntomas maniaco-depresivos y negación (Sherwin *et al.*, 1982; Bear, 1986). Se han reportado excepciones en las cuales los focos centrales en el lado derecho se presentan con perturbaciones del pensamiento (Sherwin, 1982).

Una lesión del área temporoparietal posterior derecha puede producir aprosodia, en la cual los pacientes son incapaces de apreciar el contenido emocional del habla basados en la modulación y la entonación, aunque comprenden el significado semántico. En comparación, una persona con afasia de Wernicke no entenderá el significado de las palabras, pero reaccionará a las emociones (p. ej., ira) expresadas por el que habla.

El volumen del lóbulo temporal es pequeño en esquizofrénicos (Turetsky *et al.*,1994), y la fisura lateral izquierda, más larga (Rubin *et al.*, 1993). Pacientes varones presentaron circunvolución temporal superior más pequeña que la de los sujetos varones control; en tanto, las mujeres esquizofrénicas mostraron menos lateralidad que las control (Reite *et al.*, 1997). Por tanto, el lóbulo temporal izquierdo presenta actividad metabólica más elevada que el derecho, aunque si al compararlo con los normales hubiese o no hipometabolismo izquierdo o hipermetabolismo derecho sigue siendo una pregunta abierta (Gur *et al.*, 1995).

La remoción quirúrgica del lóbulo temporal es a veces efectiva en el tratamiento de la epilepsia; no obstante, es esencial determinar el hemisferio que es dominante para el lenguaje y el habla antes de la cirugía, puesto que la porción lateral del lóbulo temporal, la cual contiene el área receptiva del habla, es asistida por la arteria cerebral media (figura 2-5). La prueba de Wada puede ser utilizada en esta situación para determinar la lateralidad. En dicha prueba, barbitúricos de efecto corto son inyectados en la arteria carótida interna y se induce la afasia cuando el barbitúrico se esparce en el hemisferio dominante. Recientemente, el uso de estimulación magnética transcraneal (EMT) ha sido propuesto como un procedimiento menos invasivo para determinar el dominio del lenguaje y del habla (George, 2003).

Lóbulo frontal

La *pars opercularis* (región de Broca) es más larga en el lóbulo izquierdo que en el derecho (Geschwind y Galaburda, 1985). Los pliegues que rodean la fisura lateral aparecen más temprano en el lado derecho que en el izquierdo (Simonds y Scheibel, 1989).

La región frontal izquierda es propuesta como responsable del comportamiento de enfoque, incluyendo planeación, intención y autorregulación. La derecha, por su parte, es responsable del retraimiento (Davidson, 1995). Infantes de 10 meses que lloran frecuentemente muestran más activación frontal derecha (Fox y Davidson, 1988). A los 38 meses de edad, los niños que pasan más tiempo con sus madres en una situación nueva fueron juzgados como inhibidos y presentaron mayor activación frontal derecha que niños desinhibidos (Davidson, 1995).

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una lesión en la porción opercular de la circunvolución frontal inferior (AB 44 y 45) en el lado izquierdo produce afasia expresiva (afasia de Broca): la comprensión del habla está intacta, pero la generación del habla es reducida, y el paciente habla lentamente y con esfuerzo.

Una lesión en el área premotora derecha (AB 6 y 8) del lóbulo frontal puede producir hemiacinesia en la cual el paciente no puede ver y tiene dificultad para alcanzar el hemicampo opuesto. La hemiacinesia producida por una lesión en el área premotora izquierda es menos frecuente, y cuando aparece es menos pronunciada. El hemisferio derecho media la atención a ambos hemicampos, mientras que el izquierdo dirige la atención sólo al hemicampo derecho (Knight, 1984).

Los pacientes con lesión del hemisferio izquierdo tienden a ser ansiosos, llorones, depresivos y abusivos. Los pacientes con lesiones en el lado derecho pueden ser impropiamente alegres. El grado de involucramiento emocional, sin importar el lado donde éste se sitúe, es mayor si la lesión está más cercana al polo frontal. La activación del lóbulo izquierdo en sujetos normales se correlaciona con afecto fortalecido positivo relacionado con el enfoque, mientras que la activación del lóbulo frontal derecho se correlaciona con afecto negativo relacionado con el alejamiento (Wheeler *et al.*, 1993). Los pacientes con depresión unipolar presentan hipometabolismo en la corteza prefrontal anterolateral izquierda (George *et al.*, 1993). Se sugirió que la asimetría emocional del lóbulo frontal podría reflejar asimetrías subcorticales como asimetrías de catecolaminas en la amígdala y el tálamo (Jacobs y Snyder, 1996). La asimetría del lóbulo frontal normal está revertida en sujetos autistas (Nowell *et al.*, 1990).

Regiones subcorticales

El núcleo lenticular (globo pálido y putamen) es normalmente más grande en el izquierdo que en el derecho. Esta asimetría falta en niños y adultos con síndrome de Tourette (Yank *et al.*, 1995), desorden en el que los cambios observados en el metabolismo de la glucosa del núcleo caudado después de tratamiento para el trastorno obsesivo-compulsivo indican mayor disfunción en el lado derecho (Baxter *et al.*, 1990). Pacientes con mal de Parkinson que presentan síntomas que reflejan principalmente una lesión del lado izquierdo están más deprimidos (Starkstein *et al.*, 1990), esta depresión puede ser el resultado de disrupción de conexiones entre los ganglios basales y la corteza frontal (Mayberg, 1992).

Se observó activación del lado derecho durante recuerdos dolorosos en pacientes con desorden de tensión postraumática; mas no se observó activación del lado en cuestión durante recuerdos neutrales. Se sugirió que los resultados reflejaban activación de la amígdala derecha. Los pacientes también mostraron desactivación del área de Broca, a lo que los autores sugirieron que podía reflejar la dificultad que tienen en reconstruir cognitivamente su experiencia traumática.

BIBLIOGRAFÍA SELECTA

Brazis, P.W., Masdeu, J.C., y Biller, J. (1990) *Localization in Clinical Neurology.* Boston: Littie, Brown.

Davidson, R.J., y Hugdahl, K. (2003). *Brain Asymmetry (electronic resource)*. Cambridge, MA: MIT Press.

Nass, R.D., y Gazzaniga, M.S. (1987). Cerebral lateralization and specialization in human central nervous system. In: N. Plum, F. Plum, and V.B. Mountcastle (eds.). *Handbook of Physiology -The Nervous System V.* Bethesda, MD: American Physiological Society.

Toga, A.W., y Thompson, P.M. (2003) Mapping brain asymmetry. *Nature Reviews. Neuroscience. 4*:37-48.

Trimble, M.R. (1988). *Biological Psychiatry.* New York: Wiley.

REFERENCIAS

Baumgardner, T.L., Singer, H.S., Denckla, M.B., Rubin, M.A., Abrams, M.T., Colli, M.T., y Reiss, A.L. (1996). Corpus callosum morphology in children with Tourette syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology. 47*:477-482.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Guze, B.H., Bergman, K., y Szuba, M.P. (1990). Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder: Seeking the mediating neuroanatomy. In: M.A. Jenike, L. Baer, and W.E. Minichiello (eds.). *Obsessive-Compulsive Disorders: Theory and Management*. Littleton, MA: Year Book Medical Publishers.

Bear, D. (1986). Hemispheric asymmetries in emotional function: a reflection of lateral specialization in cortical-limbic connections. In: B.K. Doane, and K.E. Livingston (eds.). *The Limbic System: Functional Organization and Clinical Disorders.* New York: Raven Press, pp. 29-42.

Berlucchi, G . (2004). Some effects of cortical and callosal damage on conscious and unconscious processing of visual information and other sensory inputs. *Prog. Brain Res. 144*:79-93.

Blonder, L.X., Bowers, D., y Heilman, K.M. (1991a). The role of the right hemisphere on emotional communication. *Brain. 114*:1115-1127.

Blonder, L.X., Burns, A., Bowers, D., Moore, R., y Heilman, K. (1991b). Right hemisphere expressivity du-

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

ring natural conversation. *J. Clin. Exp. Neuropsychol. 13*:85.

Bogen, J.E. (1993). The callosal syndromes. In: K.M. Heilman, and E. Valenstein (eds.). *Clinical Neuropsychology* (3rd ed.). New York: Oxford University Press, pp. 337-407.

Brion, S., y Jednyak, C.P. (1972). Troubles du transfert interhemispherique. *Rev. Neurol. 126*:257-266.

Caetano, S.C., Silveira, C.M., Kaur, S., Nicoletti, M., Hatch, J.P., Brambilla, P., Sassi, R., *et al.* (2008). Abnormal corpus callosum myelination in pediatric bipolar patients. *J. Affect. Disord. 108*:297-301.

Chiron, C., Jambaque, I, Nabbout, R., Lounes, R., Syrota, A., y Dulac, O. (1997). The right brain hemisphere is dominant in human infants. *Brain. 120*:1057-1065.

Crow, T.J. (1990). Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull. 16*:433-443.

Crow, T.J. (1997). Temporolimbic or transcallosal connections: Where is the primary lesion in schizophrenia and what is its nature? *Schizophr. Bull. 23*:521-523.

Davidson, R.J. (1995). Cerebral asymmetry, emotion, and affective style. In: R.J. Davidson and K. Hugdahl (eds.). *Brain Asymmetry.* Cambridge, MA: MIT Press, pp. 361-387.

Fox, N.A., y Davidson, R.J. (1988) Taste-elicited changes in facial signs of emotion and the asymmetry of brain electrical activity in human newborns. *Neuropsychology. 24*:417-422.

Gazzaniga, M.S. (2005). Forty-five years of split-brain research and still going strong. *Nat. Rev. Neurosci. 6*:653-659.

George, M.S. (2003). Stimulating the brain. *Sci. Am. 289*:66-73.

George, M.S., Ketter, T.A., y Post, R.M. (1993). SPECT and PET imaging in mood disorders. *J. Clin. Psychiatry. 54*(Suppl. II):6-13.

Geschwind, N., y Levitsky, W. (1968). Human brain: Left-right asymmetries in temporal speech region. *Science. 161*:186-187.

Geschwind, N., y Galaburda, A.M. (1985). Cerebral lateralization. *Arch. Neurol. 42*:428-459.

Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Casey, B.J., Kozuch, P., King, A.C., Hamburger, S.D., y Rapoport, J.L. (1994). Quantitative morphology of the corpus callosum in attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry. 151*:665-669.

Glicksohn, J., y Myslobodsky, M.S. (1993). The presentation of patterns of structural brain asymmetry in normal individuals. *Neuropsychologia. 31*:145-159.

Gloor, P. (1990). Experimental phenomena of temporal lobe epilepsy: Facts and hypotheses. *Brain. 113*:1673-1694.

Gur, R.E., Mozley, P.D., Resnick, S.M., Mozley, L.H., Shtasel, D.L., Gallacher, F., Arnold, S.E., *et al.* (1995). Resting cerebral glucose metabolism in first-episode and previously treated patients with schizophrenia relates to clinical features. *Arch. Gen. Psychiatry. 52*:657-667.

Hadziselimovic, H., y Cus, M. (1966). The appearance of internal structures of the brain in relation to configuration of the human skull. *Acta Anat. 63*:289-299.

Hamilton, L.S., Levitt, J.G., O' Neill, J., Alger, J.R., Luders, E., Phillipts, O.R., Caplan, R., *et al.* (2008). Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroreport. 19*:1705-1708.

Heilman, K.M., y Bowers, D. (1996). Emotional disorders associated with hemispheric dysfunction. In: B.S. Fogel, R.B. Schiffer, and S.M. Rao (eds.). *Neuropsychology.* Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 401-406.

Jackowski, A.P., de Araújo, C.M., de Lacerda, A.L.T, Mari, J.J., y Kaufman, J. (2009). Neurostructural imaging findings in children with post-traumatic stress disorder: Brief review. *Psychiatry Clin. Neurosci. 63*:1-8.

Jacobs, G.D., y Snyder, D. (1996). Frontal brain asymmetry predicts affective style in men. *Behav. Neurosci. 110*:3-6.

Johnson, S.H., y Grafton, S.T. (2003). From "acting on" to "acting with": the functional anatomy of object-oriented action schemata. *Prog. Brain Res. 142*:127-139.

Jones, H.E., Ruscio, M.A., Keyser, L.A., Gonzalez, C., Billack, B., Rowe, R., Hancock, C., *et al.* (1997). Prenatal stress alters the size of the rostral anterior commissure in rats. *Brain Res. Bull. 42*:341-346.

Joseph, R. (1993). *The Naked Neuron: Evolution and the Languages of the Body and Brain.* New York: Plenum.

Knight, R.T. (1984). Decreased response to novel stimuli after prefrontal lesions in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 59*:9.

Kokkoroyannis, T, Scudder, C.A., Balaban, C.D., Highstein, S.M., y Moschovakis, A.K. (1996). Anatomy and physiology of the primate interstitial nucleus of Cajal I. Efferent projections. *J. Neurophysiol. 75*:725-739.

Kulynych, J.J., Vladar, K., Jones, D.W., y Weinberger, D.R. (1994). Gender differences in the normal lateralization of the supratemporal cortex: MRI surface-rendering morphometry of Heschl's gyrus and the planum temporale. *Cereb. Cortex. 4*:107-118.

Liederman, J. (1995). A reinterpretation of the split-brain syndrome: Implications for the function of corticocortical fibers. In: R.J. Davidson, and K. Hugdahl (eds.). *Brain Asymmetry.* Cambridge, MA: MIT Press, pp. 451-490.

Livy, D.J., Schalomon, P.M., Roy, M., Zacharias, M.C., Pimenta, J., Lent, R., y Wahlsten, D. (1997). Increased

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

axon number in the anterior commissure of mice lacking a corpus callosum. *Exp. Neurol. 146*:491-501.

Luders, E., Narr, K.L., Hamilton, L.S., Phillips, O.R., Thompson, P.M., Valle, J.S., Del Homme, M., *et al.* (2009). Decreased callosal thickness in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry. 65*:84-88.

Mandal, M.K., y Ambady, N. (2004). Laterality of facial expressions of emotion: universal and culture-specific influences. *Behav. Neurol. 15*:23-34.

Mayberg, H.S. (1992). Neuroimaging studies of depression in neurological disease. In: S.E. Starkstein, and R.G. Robinson (eds.). *Depression in Neurologic Disease.* Baltimore: Johns Hopkins University Press.

Mendez, M.F. (1995). The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Int. J. Psychiatry Med. 25*:123-135.

Mendez, M.F., y Cherrier, M.M. (2003). Agnosia for scenes in topographagnosia. *Neuropsychologia. 41*:1387-1395.

Nasrallah, H.A. (1985). The unmtegrated right cerebral hemispheric consciousness as alien intruder: A possible mechanism for Schneiderian delusions in schizophrenia. *Compr. Psychiatry. 26*:273-282.

Nowell, M.A., Hacknery, D.B., Muraki, A.S., y Coleman, M. (1990). Varied MR appearance of autism: Fifty three pediatric patients having full autistic syndrome. *Magn. Reson. Imaging. 8*-811-816.

Ojima, E., Abiru, H., y Fukui, Y. (1996). Effects of cocaine on the rat cerebral commissure. *Int. J. Develo. Neurosci. 14*:649-654.

Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiatr. 38*:725-743.

Peterson, B.S., Leckman, J.F., y Duncan, J. (1994). Corpus callosum morphology from MR images in Tourette's syndrome. *Psychiatry Res. 55*:85-99.

Piven, J., Bailey, J., Ranson, B.J., y Arndt, S. (1997). An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am. J. Psychiatry. 154*:1051-1056.

Peru, A., Beltramello, A., Moro, V., Sattibaldi, L., y Berlucchi, G. (2003). Temporal and permanent signs of interhemispheric disconnection after traumatic brain injury. *Neuropsychologia. 41*:634-643.

Rauch, S.L., van der Kolk, B.A., Fisler, R.E., Alpert, N.M., Orr, S.P., Savage, C.R., Fischman, A.J., *et al.* (1996). A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch. Gen. Psychiatry. 53*:380-387.

Reite, M., Sheeder, J., Teale, P., Adams, M., Richardson, D., Simon, J., Jones, R.H., *et al.* (1997). Magnetic source imaging evidence of sex differences in cerebral lateralization in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry. 54*:433-440.

Robinson, R.G. (1985). Lateralized behavioral and neurochemical consequences of unilateral brain injury in rats. In: S.D. Glick (ed.). *Cerebral Lateralization in Nonhuman Species.* New York: Academic Press, pp. 135-156.

Rubin, P., Karle, A., Moller-Madsen, S., Hertel, C., Povlsen, U.J., Noring, U., y Hemingsen, R. (1993). Computerised tomography in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder: A controlled blind study. *Br. J. Psychiatry. 163*:604-612.

Rusch, N., Luders, E., Lieb, K., Zahn, R., Ebert, D., Thompson, P.M., Toga, A.W., *et al.* (2007). Corpus callosum abnormalities in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *J. Psychiatry Neurosci. 32*:417-422.

Seidman, L.J., Valera, E.M., y Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol. Psychiatry. 57*:1263-1272.

Sergent, J. (1995). Hemispheric contribution to face processing: Patterns of convergence and divergence. In: R.J. Davidson, and K. Hugdahl (eds.). *Brain Asymmetry.* Cambridge, MA: MIT Press, pp. 157-181.

Sherwin, I. (1982). The effect of the location of an epileptogenic lesion on the occurrence of psychosis in epilepsy. In: W. Koella, and M.R. Trimble (eds.). *Temporal Lobe Epilepsy, Mania, and Schizophrenia and the Limbic System.* Basel: Karger, pp. 81-97.

Sherwin, I., Peron-Magnan, P., Bancaud, J., Bonis, A., y Talairach, J. (1982). Prevalence of psychosis in epilepsy as a function of the laterality of the epileptogenic lesion. *Arch. Neurol. 39*:621-625.

Simonds, R.J., y Scheibel, A.B. (1989). The postnatal development of the motor speech area: A preliminary study. *Brain Lang. 37*:42-58.

Sperry, R. (1962). Some general aspects of interhemispheric integration. In: V.B. Mountcastle (ed.). *Interhemispheric Relations and Cerebral Dominance.* Baltimore: Johns Hopkins, Press, pp. 43-49.

Starkstein, S.E., Cohen, B.S., Fedoroff, P., Parikh, R.M., Price, T.R., y Robinson, R.G. (1990). Relationship between anxiety disorders and depressive disorders in patients with cerebrovascular injury. *Arch. Gen. Psychiatry. 47*:246-251.

Stoléru, S., Grégoire, M-C., Gerard, D., Decety, J., Lafarge, E., Cinotti, L., Lavenne, F., *et al.* (1999). Neuroanatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch. Sex. Behav. 28*:1-21.

Trevarthen, C. (1990). Growth and eduction in the hemispheres. In: C. Trevarthen (ed.). *Brain Circuits and Functions of the Mind.* Cambridge, England: Cambridge University Press, pp. 334-363.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Turetsky, B.L, Coweil, P.E., Gur, R.C., Grossman, R.I., y Gur, R.E. (1994). *Frontal and temporal lobe brain volumes in schizophrenia: Relationship to symptomatology and clinical subtype. Presented at the 49th Annual Meeting for the Society for Biological Psychiatry: May 21, 1994*. Philadelphia, PA.

Velek, M., White, L.E., Williams, J.P., Stafford, R.L., y Marco, L.A. (1988). Psychosis in a case of corpus callosum agenesis. *Alabama Med. 58*:27-29.

Villarreal, G., Hamilton, D.A., Graham, D.P., Driscoll, I., Qualls, C., Petropoulos, H., y Brooks, W.M. (2004). Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res. 131*:227-235.

Wheeler, R.E., Davidson, R.J., y Tomarken, A.J. (1993). Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: A biological substrate of affective style. *Psychophysiology. 30*:82-89.

Wiedemann, G., Pauli, P., Dengler, W., Lutzenberger, W., Birbaumer, N., y Buchkremer, G. (1999). Frontal brain asymmetry as a biological substrate of emotions in patients with panic disorders. *Arch. Gen. Psychiatry. 56*:78-84.

Witelson, S.F. (1989). Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. *Brain. 112*:799-835.

Yank, M., Yazgan, B.P., Wexler, B.E., y Leckman, J.F. (1995). Behavioral laterality in individuals with Gilles de la Tourette Syndrome and basal ganglia alterations: A preliminary report. *Biol. Psychiatry. 38*:386-390.

Yun, S., Shoumura, K., Ichinohe, N., Hirama, H., y Amayasu, H. (1995). Functional and anatomical fiber analysis of the posterior commissure (PC) in the cat: Evidence for PC fibers of which stimulation elicits non-oculosympathetic pupillary dilation. *J. Hinforschung. 36*:29-50.

Zaidel, D.W., Esiri, M.M., y Oxbury, J.M. (1994). Sex-related asymmetries in the morphology of the left and right hippocampi? *J. Neurol. 241*:620-623.

Zaidel, E. (1995). Interhemispheric transfer in the spilt brain: Long-term status following complete cerebral commissurotomy. In: R.J. Davidson, and K. Hugdahl (eds.). *Brain Asymmetry.* Cambridge, MA: MIT Press, pp. 491-532.

Zaidel, E., Clarke, J., y Suyenobu, B. (1990). Hemispheric independence: A paradigm case for cognitive neuroscience. In: A.B. Scheibel, and A.F. Wechsler (eds.). *Neurobiology of Higher Cognitive Function*. New York: Guilford Press, pp. 297-362.

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Índice

NOTA: Los números de página en **negritas** indican cuadros y en *cursivas* corresponden a figuras

A

Abulia, 92
Acatisia, 126
Acetilcolina, 19, 179
Ácido γ-aminobutírico, 17, 21, 184
Acinesia, 133
Acromatopsia, 38
ACTH (hormona adrenocorticotrópica), **143**
AChE (enzima acetilcolinesterasa), 18
Adenosina, 25
Afasia
  de Broca, 233
  de conducción, 71
  de Wernicke, 71, 232
  expresiva, 91
  motora, 91
  receptiva, 71, 232
Aferente, 2
Agitación, 202
Agnosia, 42
  a los sonidos ambientales, 64
  auditiva, 60
  dactilar, 50
  del color, 231
  visual, 38
Agrafestesia, 42
Agresión, 202
Agresividad, 6
Alcohol, 173
Alostasis, 187
Alucinación(es), 37, 222
  auditivas, 70
  complejas, 37
  elementales, 37
  olfatorias, 222
  visuales, 149
Alucinosis peduncular, 4
Amígdala, 21, 68, 142, 176, 179, 218
  derecha, 182
  estructuras relacionadas, 221
  izquierda, 182
Amiloides β, 26
Aminotransmisores, 18
Amnesia, 159, 178
Amusia, 64
Anfetamina, 23, 129
D-Anfetamin, 124
Anhedonia, 6
Anosognosia, 48, 67
Ansiedad, 6, 21, 68, 105, 182, 221
  reducida, 206
Antidepresivos, 21
  tricíclicos, 18
Antipsicóticos, 24, 103
Aparato de Golgi, 14
Apatía, 97
Apoplejía, 86
  del lóbulo parietal, 50
Apraxia, 49
  de construcción, 48, 228
  de la marcha, 92
  de vestimenta, 48
  ideacional, 49
  ideomotora, 43, 228
  oculomotora, 43
  óptica, 50
Aprendizaje, 17, 185
Aprosodia, 50, 91
  expresiva, 231
  receptiva, 67
Aracnoides, 10
Archicerebelo, 4
Área(s)
  auditiva, 59
    primaria, 61
  corticales, *226*
  de asociación,
    auditiva, 62
    temporal, 64
  de Broca, 71
  de Brodmann, 33
  de Wernicke, 71, 90, 230
  del habla de Broca, 85, 90
  fusiformes para la cara, 64
  infralímbica, 147
  intraparietal,
    anterior, 46
    lateral, 45
    medial, 45

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

posterior, 46
ventral, 46
límbica del mesencéfalo, 130
motora,
presuplementaria, 88
suplementaria, 85, 88
preóptica, 140
hipotalámica, 142
hipotalámica lateral, 230
tegmental ventral, 129, 167
temporoparietal, 231
visual, 39
Arquicorteza, 176
Arteria
basilar, 8
cerebral, 9
Asomatognosia, 67
Aspartato, 19
Astrocito, 18, 26
Astrocitoma cerebelar, 168
Ataques en la corteza cingulada, 207
Ataxia
frontal, 92
óptica, 43, 49, 50
Atención, 48
ventral, 48
Atrofia, 127
Autismo, 7, 72, 187
Autoconsciencia, 44
Axón, 14, 15

B

Barrera hematoencefálica, 9
Bombas
de sodio/potasio, 15
iónicas, 15
Bradicinesia, 92, 133
Bradicinesia/acinesia, 132
Bromocriptina, 146
Bulbo olfativo, 177
Butirofenonas, 133

C

Cadherinas, 27
Cafeína, 221
Callosectomía, 228
Campo ocular
frontal, 89
suplementario, 88, 89
Capsulotomía, 157, 204
Carbamazepina, 65
Caudal, 2
CCA (corteza cingulada anterior), 197
CCAp (corteza cingulada anterior pregenual), 198
CCAs (corteza cingulada anterior subgenual), 198
CCP (corteza cingulada posterior), 200
Ceguera, 38
a los rostros, 73
Célula(s)
de las neuronas, 104
de noradrenalina, 171
de Purkinje, 7, 173
de Schwann, 26
del tálamo ventrolateral, 128
gliales, 14, 18, 104
granulares, 184
madre, 177
microgliales, 26
neurilemal, 26
neurogliales, 14, 26
oligodendroglial, 26
piramidales, 177
Cerebelo, 4, 167
corteza del, 4
Cerebro, 7, 167
adulto, 14
dividido, 227
emocional, 148
flujo sanguíneo, 102
medio, 2, 4
pensante, 148
sección diagramática horizontal, *227*
social, 66, 97
vasculatura, 8
Cerebrum, 7
Ciclo de glutamato-glutamina, 20
Cíngulo, 201, 204
Cingulotomía, 204
bilateral, 202
Circuito
de asociación, 128
esqueletomotor, 127, 128
límbico, 131
oculomotor, 128
paralelo, 127
arterial cerebral, *8*
Circunvolución parahipocámpica, 216
Citocinas, 27
Clomipramina, 131
CMC (corteza mediocingulada), 199
CMS (complejo motor suplementario), 88
Cocaína, 129
COF (corteza orbitofrontal), 96
Cognición social/emocional, 99
Comisura
anterior, 229
fornical, 229
habenular, 230
hipocámpica, 229
posterior, 230
supraóptica, 230
Complejo
motor suplementario, 88
olivar inferior, 173

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Comportamiento
agresivo, 202
humano, 1
interictal, 222
social, 101
Comunicación interhemisférica, 226
Conducta, 1
Conexiones
heterotrópicas simétricas, 227
interhemisféricas, 226
Confusión izquierda-derecha, 50
Consciencia, 43
alterada, 44
interoceptiva, 68
visual, 38
Contralateral, 2
Convulsiones, 71, 107
consideraciones conductuales, 107
Corte
horizontal, 2
transversal, 2
Corteza(s)
auditiva, 61
cerebral, 4, 122
cingulada, 197, *202*
anterior, 197
anterior pregenual, 198
anterior subgenual, 198, 199
ataques en, 207
conexiones de, 203
posterior, 200
posterior dorsal (CCPd), 200
posterior ventral (CCPv), 200
entorrinal, 177, 185
estriada, 34
frontal, 122
gustativa, 96
infralímbica, 105
insular, 68
posterior, 72
mediocingulada, 199
anterior (CMCa), 199
posterior (CMCp), 199
motora, 84, 86
primaria, 85, 86
olfatoria, 96
orbitofrontal, 85, 96
parahipocampal, 177
posteromedial, 43, 98
prefrontal, 11, 85, 91
dorsolateral, 85, 94
dorsomedial, 98
medial, 85, 97
ventrolateral, 95
ventromedial, 100
premotora, 85, 86
retroespenial, 43
retroespinal, 43
retroesplenial, 201
somatosensorial,
primaria, 41
secundaria, 41
suprarrenal, 180
temporal, anormalidades de, 69
visual,
primaria, 34
secundaria, 39
secundaria y terciaria, 34
Corticosteroides, 187
Corticotropina, 173
COS (campo ocular suplementario), 88
Cráneo, 4
CRE (corteza retroesplenial), 201
CRH (hormona liberadora de corticotropina), **143**
Crisis de llanto, 170
Cuerpo(s)
calloso, 197, 226
celular nervioso, 14
geniculados, 161
medio anterior, 227
medio posterior, 227

D

Daño cognitivo, 200
Déficit del campo visual, 230
Déjà vu, 222
Delirio(s), 127, 222
de Cotard, 67, 71
de pasividad, 47
Demencia, 3
frontotemporal, 91, 107
consideraciones conductuales, 107
precoz, 59
talámica, 159
temporal frontal, 66
Dendritas, 14, 15
Depresión, 7, 20, 70, 91, 186, 205, 222
bipolar, 104
consideraciones conductuales, 104
mayor, 205
en pacientes ancianos, 102
por excitación excesiva, 105
unipolar, 104
Deseos, 101
Desórdenes conductuales, 204
neurocirugía y, 204
Desorientación ambiental, 230
DFT (demencia frontotemporal), 91
Diazepam, 21
Diencéfalo, 2, 4, 140, 156, 230
consideraciones anatómicas y conductuales, 156
Dimorfismo sexual, 10
Discalculia, 50
Disfasia, 42
Disgrafía, 50

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Dislexia, 64, 73
Distonía, 43, 126
Dolor, 201
  crónico intratable, 201
Dopamina, 18, 22, 103, 126, 151
Dorsal, 2
Duramadre, 10

E

EEC (electroencefalografía), 102
EEG (electroencefalograma), 9
Eferente, 2
Eje
  hipotalámico-pituitario-adrenal, 173
  hipotalámico-pituitario-suprarrenal, 187
  septohipocámpico, 216
Electroencefalografía, 102
Electroencefalograma, 9
Eminencia, 140
Emociones, 149
EMT (estimulación magnética transcraneal), 232
Encéfalo, 1
  generalidades anatómicas del, 4
Enfermedad(es)
  de Alzheimer, 19, 26, 102, 170
  de Huntington, 20, 132, 134, 162
  de Parkinson, 19, 23, 123, 127
  de Wilson, 134
  del sobresalto, 22
  psiquiátrica, 38
Ensueño, 44
Envejecimiento, 10
Enzima acetilcolinesterasa, 18
Epífisis, 149
Epilepsia, 222
  del lóbulo temporal, 222
Episodios de tristeza temporal, 223
Epitálamo, 140, 149
Escotoma, 38
Especialización
  hemisférica, 230
  lobular, 231
Espinas dendríticas, 15
Espinocerebelo, 5
Esplenio (E), *226*, 227
Esquizofrenia, 3, 19, 23, 37, 47, 59, 69, 185, 205
  consideraciones conductuales, 103
Estado
  de reposo, 206
  hipersexual, 94
Estimulación
  cerebral profunda, 131
  eléctrica, 38
  magnética transcraneal, 232
Estímulo(s)
  emocionales, 203
  exteroceptivos, 99
  interoceptivos, 99
  preactivos, 207
Estrés prenatal, 229
Estriado
  dorsal, 123
  límbico, 128
  pálido,
    dorsal, 123
    ventral, 128
  ventral, 128
Estrías olfatorias, 216
Estructuras olfativas, 216
Excitación postsináptica, 172
Exitotoxicidad, 25
Exocitosis, 16
Exploración mental, 98

F

Factor neurotrópico derivado del cerebro, 21
Fármacos psicoactivos, 221
Fascículo
  arqueado, 34
  occipitofrontal, 34
Fasciculus retroflexus, 150
Fenómenos autoscópicos, 71
Fenotiacinas, 133
Fibra(s)
  dopaminérgicas, 218
  eferentes, 42, 204
  glutamatérgicas, 184
  talamocorticales, 41
  transcorticales, 230
Fimbrias del fórnix, 177
Fisura cerebral, 197
Fluido cerebrospinal, 170
Formación
  hipocámpica, 176, 216
    estructuras seleccionadas, 219
  reticular, 167
    pontina paramediana, 89
Función cerebral humana, 226

G

GABA (ácido γ-aminobutírico), 17
Ganglios
  basales, 4, 7, 8, 122
  nerviosos, 1
Gémulas, 15
Gestos comunicativos, 64
GH (hormona del crecimiento), **143**
Giro
  de Heschl, 61, 69
  fusiforme posterior, 64
  lingual, 61
  occipitotemporal medial, 61

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

parahipocampal, 61
temporal superior, 62, 63
Glándula
pineal, 7
pituitaria, 7
Glicina, 18, 19, 22
Glicoproteínas membránicas, 15
Globo pálido, 233
Glucocorticoides, 187
Glutamato, 19, 21
GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), **143**
GPA (gris periacueductal), 170
Gris periacueductal, 170, 201

H

Habénula, 150
Habilidades perceptuales no lingüísticas, 231
Habla, 63
inteligible, 63
Haz
medial del prose, 146
sagital del giro fornicato, 201
Heautoscopia, 72
Hemiacinesia, 233
Heminegligencia, 72
Hemisferio
derecho, 231
izquierdo, 230
Hidrocefalia, 3
Hidrocéfalo, 3
5-hidroxitriptamina, 24, 169
Hiperexplesia, 22
Hiperfrontalidad, 104
Hipersexualidad, 222
Hipnosis, 44
Hipocampo, 176
Hipófisis, 7
Hipometabolismo, *60*
Hipotálamo, 140
anatomía, 140
conexiones del, 147
consideraciones conductuales, 140
entradas del, 147
periventricular, 145
salidas del, 148
Hipótesis glutamatérgica de esquizofrenia, 185
Histamina, 19, 25
Histología, 14
Homúnculo sensorial, 41
Hormona(s)
adrenocorticotrópica, **143**
de liberación hipotalámica, **143**
del crecimiento, **143**
liberadora,
de corticotropina, **143**
de gonadotropina, **143**
de tirotropina, **143**
luteinizante, **143**

I

Ilusiones, 37, 72
Imágen(es)
de resonancia magnética, 7, 124, 162
funcional (IRMf), 70
emocionales, 207
Incontinencia urinaria, 88
Infarto de la arteria cerebral, 38
Inhibidores
de la monoaminooxidasa, 18, 172
selectivos de recaptura de serotonina, 18
Ínsula, 68
anterior, 68
consideraciones conductuales, 69
posterior, 69
Interacciones sociales, 201
Interneuronas, 124
Ipsilateral, 2
IRM (imágenes por resonancia magnética), 7, 93, 162
Isquemia, 4
ISRS (inhibidores selectivos de recaptura de serotonina), 18
Istmo, 227

L

Lámina medular externa, 161
Lateralidad, 226
LCR (líquido cefalorraquídeo), 2
Lenguaje, 6, 230
auditivo, 64
de señas, 64
Lesiones
cerebelares, 6
hipotalámicas, 149
Leucotomía límbica, 204
Levodopa, 127
Líquido cefalorraquídeo, 2
Llanto incontrolable, 170
Lobotomía, 204
Lóbulo
floculonodular, 4
frontal, 7, 84, 232
subdivisiones del, 84
límbico, 7, 215
occipital, 33
occipitoparietal, 231
parietal, 40
anatomía funcional, 40
inferior, 36, 46
superior, 42
temporal, 7, 176, 232
anatomía, 176
funcional, 59
estructuras neocorticales, 59
Locus ceruleus, 171
LPS (lóbulo parietal superior), 42

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

M

Macropsia, 38
Mal de Parkinson, 233
Mano extraña, 229
MAO (monoaminooxidasa), 172
Mapa
  cognitivo, 177
  egocéntrico, 40
  somatotópico, 41
Materia gris, 11
Médula, 4
  espinal, 1, 167
  oblonga, 2
Melatonina, 149, 150
Membrana
  celular de la neurona, 14
  presináptica, 17
Memoria, 6, 64, 185
  de trabajo, 94, 102
  declarativa, 178
  episódica, 44
    recuperación de, 44
Meninges, 10
Mentalización, 66, 98
Mente, 66
Mesencéfalo, 2, 89, 167, 201
Metencéfalo, 2
N-metil-D-aspartato (NMDA), 185
Microfilamentos, 15
Microglias, 26
Microtúbulos, 15
Miedo, 198
Mielencéfalo, 2
Migraña con aura visual, 38
Mioclono, 43
Moléculas motoras, *16*
MOR (sueño de movimientos oculares rápidos), 168, 178
Morfina, 129
Movimientos
  corporales en el espacio, 44
  oculares, 89
    bruscos, 89
    sacádicos, 89
Mutismo, 228
  acinético, 207

N

Negligencia espacial, 48
Neocerebelo, 5
Neostriado, 123
Nervios
  craneales, 1, 4
  espinales, 1
Neurexinas, 17
Neuroanatomía para psicólogos, 33
Neurocientíficos, 84
Neurocirugía, 204
  para desórdenes psiquiátricos, *205*
Neuroeje, 1
  horizontal, 2
Neurofilamentos, 15
Neurogénesis, 184
  hipocampal, 185
Neuroglias, 26
Neuroliginas, 17
Neurona(s), 14
  colinérgicas, 19
  en la oliva inferior, 173
  especulares, 87
  GABAérgicas, 21
  intersticiales, 103
  prefrontales, 92
  rafe, 169
  región,
    de acción, 15
    de conductancia, 15
    receptiva, 15
  serotoninérgicas, 169
Neuropéptido Y, 25
Neuropsicólogos, 84
Neurotransmisor(es), 14, 17, 18, 141
  degradados, 19
  eliminación del, 18
  excitatorios, 19
  inhibitorio, 22
  neuropéptidos, 19
  péptidos neuroactivos, 25
Niños
  autistas, 7
  desinhibidos, 232
NMDA (N-metil-D-aspartato), 20
Nocicepción, 201
Nodo de Ranvier, 26
Noradrenalina, 18, 22, 171
Núcleo(s)
  accumbens, 129, 142, 217, 220
  acúmbeo, 101
  arcuato, 145
  asociados, 128
  basal, 122, 129
  basolaterales, 179
  central, 181
  cerúleo, 16
  de Meynert, 129, 146
  dorsomedial, 146
  habenular,
    lateral, 151
    medial, 151
  intersticial del hipotálamo anterior 1, 142
  intralaminar, 161
  laterales, 179
  lenticular, 233
  medial, 156, 181

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

medio, 156
parabraquial, 168
pulvinar, 160
rafe, 169
reticular, 161
septales, 217, 220
sexualmente dimórfico, 142
subtalámico, 125
supraquiasmático, 144
talámico, 156
anterior, 156
lateral, 160
ventral, 159
tegmental,
lateral, 171
pedunculopontino, 130, 168
ventromedial, 146

O

Obsesión, 105
Oliva inferior, 173
Opérculo parietal, 41
Opioides, 25
Organelos, 15
Órgano
de Corti, 61
de la creatividad, 92
tranquilizador, 149
Oxitocina, 141

P

Paciente(s)
eutímicos, 206
con epilepsia, 222
esquizofrénicos, 205
Palabras negativas, 207
Paleocorteza, 176
Paleostriado, 125
Pálido
dorsal, 125
ventral, 129
Palidotomía, 133
Pánico, 173
Paramnesia reduplicativa, 71
Parasubículo, 177
Paravermalarea, 5
Parestesias, 159
Parkinsonismo, 43
Pars
opercularis, 95
orbitalis, 95
reticulata, 125
triangularis, 95
Pensamientos, 101
Péptidos neuroactivos, 25
Pericarión, 14
Perseverancia, 6
Personalidad, 41
limítrofe, 50, 106, 187, 203
Petalia, 226
Piamadre, 10
Pineal, 149
Pinealocito, 149
Pinealomas parenquimatosos, 150
Pituitaria, 141
Plano
parasagital, 2
sagital, 2
supratemporal, 230
temporal, 62
anterior, 62
posterior, 62
Planum temporale, 230
Plexos coroideos, 2
Polo temporal, 66
Potasio, 15
Precúneo, 42, 43
Presubículo, 177
Procaína, 223
Procesamiento emocional, 206
Procesos mentales, 1
Propiocepción, 40
Prosacada, 90
Prosencéfalo, 2
Prosodia, 91
Prosopagnosia, 73, 231
Proteína G, 18, 172
Prueba
de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin, 95
de Wada, 232
Psalterium, 229
Pseudoataque, 228
Pseudodemencia
depresiva, 105
talámica, 159
Psicosis, 21, 127, 202
esquizofreniforme, 222
Pubertad, 227
precoz, 149
Puente, 4
Puerilismo, 97
Putamen, 233

Q

Quiasma óptico, 140, 228

R

Radiación callosa masiva, 227
Reacción catastrófica, 231
Receptor(es), 17

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

de acetilcolina, 18
de N-metil-D-aspartato, 20
ionotrópicos, 18
metabotrópico, 18
Reconocimiento
de gestos comunes, 50
facial, 231
pantomímico, 50
Red(es)
cerebral por defecto, 97, 98
neurales, 21
prefrontal, 101
medial, 102
orbital, 101
Región(es)
citoarquitectónicas, 8
de Broca, 232
locomotora mesencefálica, 168
occipitotemporal, 231
parietal,
de alcance y agarre, 46
de las sacadas, 45
del alcance, 45
parietooccipital, 226
subcortical, 233
supraóptica, 143
tuberal, 145
Retículo endoplásmatico rugoso, 14
Rombencéfalo, 2
Rostral, 2
Rutas visuales paralelas, 35

S

SAAR (sistema ascendente de activación reticular), 167
Sacadas, 89
SCAC (síndrome cognitivo afectivo cerebeloso), 6
Sendas corticocorticales, 227
Sentimientos, 101
Señales
somestésicas, 159
táctiles, 159
Serina hidroximetil transferasa, 22
Serotonina (5-HT), 18, 19, 24, 106, 151
Seudoparkinsonismo, 126
Simultagnosia, 43, 50
Sinapsis, 16
axodendrítica, 16, 103
axoespinosa, 103
axosomática, 16
eléctrica, 16
química, 16
Sinaptogénesis, 20
Síndrome
alcohólico de Korsakoff, 146
cognitivo afectivo cerebeloso, 6
completo de Kluver-Bucy, 222
de Antón, 38
de Asperger, 46, 107
de Balint, 43, 50
de Capgras, 71
de comportamiento interictal, 222
de Charles Bonnet, 39
de deficiencia en la recompensa, 134
de dependencia ambiental, 93
de dolor postapoplejía central, 159
de Down, 19
de falsa identificación delirante, 71
de Gastaut-Geschwird, 222
de Gerstmann, 50
de Kleine-Levin, 147
de Korsakoff, 19
de Tourette, 133, 207, 229, 233
de Turner, 46
de William, 50
Kluver-Bucy, 182, 222
robot, 159
Sistema(s)
ascendente de activación reticular, 167
dorsal, 102
estriado pálido, 127
ventral, 131
límbico, 7, 176, 197
anatomía, 197, 215
consideraciones conductuales, 197, 219
emocional, 198
estructuras del, *217*
revisión, 215
mesocortical, 130
mesolímbico, 103, 130
nervioso,
autónomo, 1
central, 1
periférico, 1
somático, 1
noradrenérgico, 22
psicológico humano, 197
ventral, 101
ventricular, 2
SNC (sistema nervioso central), 1
SNP (sistema nervioso periférico), 1
Soma, 14
Somatoparafrenia, 67
Sordera, 60
a las palabras, 64
Subtálamo, 125
Sueño, 44
de movimientos oculares,
no rápidos, 105
rápidos, 168
MOR, 169
Supresión sensorial, 89
Surco
hipotalámico, 140
intraparietal, 43, 44
occipitotemporal, 61

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

parahipocámpico, 176
parietooccipital, 33
temporal superior, 63
posterior, *99*
Sustancia
de Nissl, 14
negra, 125
P, 25

T

Tálamo, 156
límbico, 162
Tallo cerebral, 2, 4, 167
Taquicinina, 25
Tareas auditivas simples, 63
Tartamudez, 73
TC (tomografía computarizada), 102, 170, 179
Tectum, 4
Telencéfalo, 2
Temor, 198, 222
ictal, 183
Teoría de la mente, 66, 101
TEPT (trastorno de estrés postraumático), 91
Terapia cognitivo conductual, 206
Tics, 133
TOC (trastorno obsesivo-compulsivo), 24, 90, 105, 132, 157, 206
Tomografía computarizada, 102
Topografagnosia, 230
Torsión hemisférica típica levógira, 226
Tractotomía subcaudada, 204
Trastorno(s)
afectivo estacional, 150
bipolar, 7, 20, 90, 105, 186, 205
consideraciones conductuales, 105
conductuales, 7
de ansiedad, 39
de espectro autista, 106
consideraciones conductuales, 106
de estrés postraumático, 68, 91
consideraciones conductuales, 105
de lenguaje, 48
de movimiento,
hipercinéticos, 133
hipocinéticos, 133
de pánico, 24, *180*, 187
de pensamiento, 70
de personalidad antisocial, 48
de personalidad esquizotípico, 24
de personalidad limítrofe, 50, 106, 187, 229
consideraciones conductuales, 106
depresivo mayor, 105
esquizotípico de personalidad, 70
obsesivo-compulsivo, 24, 90, 132, 206
consideraciones conductuales, 105
por déficit de atención con hiperactividad, 20, 90
por estrés postraumático, 7, 19, 186, 207
psicótico, 70
Tratamiento antidepresivo, 105
TRH (hormona liberadora de tirotropina), **143**
Tricotilomanía, 91, 134
Trifosfato
de adenosina (TFA), 132
de diacilglicerol, 18
de inositol, 18
Tubérculo olfatorio, 129

U

Uncus, 176, 181
Unión temporoparietal, 66, *99*

V

Vasopresina, 141
Vellos aracnoideos, 3
Ventral, 2
Ventrículo
de Luschka, 2
de Magendie, 2
de Monro, 2
Vergüenza social, 97
Vermis, 5
Vesículas, 15
grandes, 17
pequeñas, 17
VIH (virus de inmunodeficiencia humana), 20
Virus de inmunodeficiencia humana, 20
Visión
ciega, 38, 161
cromática, 38

W

Wisconsin Card Sorting Test, 95

Z

Zona
hipotalámica,
lateral, 146
medial, 143
periventricular, 143
medial, 140
periventricular, 140

© Editorial El Manual Moderno Fotocopiar sin autorización es un delito.

Esta obra ha sido publicada por
Editorial El Manual Moderno, S.A. de C.V.,
y se han terminado los trabajos de esta segunda edición
el 29 de febrero de 2012,
en los talleres de
SEDIGRAF S.A. de C.V.
Sabino Núm. 12, Col. El Manto, C.P. 09830
México, D.F.

2a. edición, 2012

●