

2.3.2 Cambios a largo plazo

Además de los efectos a corto plazo sobre el procesamiento de la información, la AEIC del HPM ha mostrado ser una forma consistente de inducción de cambios morfológicos a largo plazo en el tejido nervioso. En ratas adultas, se ha podido observar que el tratamiento de AEIC del HL y del ATV-SN durante un período de 10 días es capaz de inducir aumentos de la longitud (Shankaranarayana Rao y col., 1994) y de la arborización dendrítica (Bindu y Desiraju, 1990; Shankaranarayana Rao y col., 1993) en neuronas del HL, de la SN, de la zona CA3 del hipocampo y de la capa V del córtex motor, un incremento en la densidad numérica de sinapsis, tanto en la región CA3 como en la capa molecular del córtex motor (Shankaranarayana Rao y col., 1997), así como un incremento del número de excrescencias en las dendritas apicales de CA3, posiblemente debido a una facilitación de la transmisión sináptica en la vía de las fibras musgosas hipocampales (Shankaranarayana Rao y col., 1998c). Estos cambios se deben a la experiencia de autoestimulación y no a los efectos de la mera estimulación eléctrica (Shankaranarayana Rao y col., 1993). Asimismo, parece ser que son duraderos y sostenibles en el tiempo, incluso 60 días después de la finalización del tratamiento de AEIC (Shankaranarayana Rao y col., 1998b). Estos autores sugieren que los cambios encontrados en las neuronas piramidales de CA3 podrían estar relacionados con la experiencia de aprendizaje asociada a la AEIC, pudiendo, de esta manera, aumentar la capacidad cognitiva y atencional de los animales. Así, se ha podido comprobar que un tratamiento de AEIC de estas características facilita la posterior adquisición de tareas de aprendizaje espacial y operante en ratas (Yoganarasimha y col., 1998). Además, teniendo en cuenta que tanto las espinas dendríticas como las excrescencias de las neuronas piramidales de CA3 se han propuesto como el principal sustrato para la modificación sináptica asociada con la plasticidad funcional en el hipocampo (Mahajan y Desiraju, 1988), una hipótesis explicativa de la ocurrencia de los cambios plásticos a largo plazo después del tratamiento de AEIC podría ser que éstos fueran ocasionados a través de la inducción de la PLP consecuente a la estimulación eléctrica reforzante del tejido nervioso. Por otro lado, los cambios encontrados en la corteza motora, probablemente respondan a un incremento en las aferencias a las neuronas piramidales desde vías sensoriomotoras, así como desde otros circuitos implicados en la planificación y ejecución de la actividad motora (Shankaranarayana Rao y col., 1993).

Teniendo en cuenta que los fenómenos de plasticidad neural también pueden incluir cambios neuroquímicos (Martin y col., 2000), se ha podido comprobar que la AEIC del HL y del ATV-SN provoca aumentos significativos en los niveles de glutamato, DA, noradrenalina (NA) y un aumento de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa (AChE) en el hipocampo y en el córtex motor (Shankaranarayana Rao y col., 1998a). De este modo, las diferentes interacciones neuroquímicas inducidas por la AEIC podrían estar implicadas en los mecanismos de sinaptogénesis y ser las responsables de los cambios estructurales producidos (Shankaranarayana Rao y col., 1998a), e incluso del efecto facilitativo mostrado sobre las capacidades cognitivas de los animales (Yoganarasimha y col., 1998; Yoganarasimha y Meti, 1999).

Tal como hemos visto, la AEIC pre-entrenamiento administrada de forma crónica, tanto en ratas

adultas como en edades tempranas del desarrollo postnatal, facilita la adquisición y la ejecución posterior de diferentes tareas de aprendizaje, tanto de memoria implícita como explícita. Considerando la capacidad mostrada por la AEIC de inducción de cambios morfológicos y neuroquímicos en diversas estructuras cerebrales, como el hipocampo y la corteza, podría ser que este tratamiento facilitara la consolidación de la memoria potenciando los mecanismos de plasticidad neuronal, actuando como un mecanismo compensatorio, por ejemplo, en el caso de la existencia de déficit mnésicos producidos por lesiones cerebrales.

Por otro lado, considerando que la DA desempeña un papel importante en la producción del efecto reforzante de la AEIC y teniendo en cuenta que se produce una importante liberación de este neurotransmisor ante estímulos sobresalientes que activan a los mecanismos atencionales, ya sean aquellos que son reforzantes por sí mismos, aquellos que predicen refuerzo, o simplemente aquellos que son llamativos por sus características intrínsecas, podría ser que el tratamiento de AEIC fuera capaz de inducir un estado óptimo atencional que posibilitara la movilización de los recursos cognitivos del sujeto para hacer frente a la situación experimental, facilitando, de esta manera, la codificación de la información (en el caso de ser administrada antes de la adquisición de la tarea) o bien, incluso, la recuperación de la misma (en el caso de ser administrada antes de la sesión de retención). En el siguiente apartado, se describen los diferentes mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al procesamiento de la información reforzante, haciendo un especial énfasis en el papel de las células dopaminérgicas como eslabón final común para las diversas vías neurales que median los procesos de refuerzo cerebral.

2.4 REFUERZO Y MECANISMOS MOLECULARES DE LA MEMORIA

Los mecanismos moleculares implicados en los procesos fisiológicos y conductuales subyacentes al procesamiento de la información reforzante o a la adicción a las drogas (para una revisión ver Maldonado, 2003) podrían reflejar la persistencia de patrones específicos de conexión sináptica modificados de una forma similar a como sucede durante la formación de nuevas memorias (Hyman y Malenka, 2001; Nestler, 2001a, 2001b), y podrían estar relacionados con los mecanismos neurobiológicos del aprendizaje en diferentes regiones cerebrales (Berke y Hyman, 2000). Existen numerosos trabajos que han mostrado que los procesos de aprendizaje y memoria y los mecanismos de refuerzo cerebral son modulados por factores neurotróficos similares y pueden asociarse a adaptaciones en la morfología neuronal muy parecidas (Hyman y Malenka, 2001; Malenka y Nicoll, 1999; Nestler, 2001a, 2001b; Scannevin y Huganir, 2000). Esto explicaría cómo un refuerzo inesperado puede inducir diferentes formas de aprendizaje, cada una de las cuales contribuiría al conjunto de todos los efectos de dicho estímulo. Estas formas de aprendizaje podrían incluir las asociaciones entre el estímulo y la respuesta, la asignación de un significado emocional a las claves y los contextos asociados con la situación reforzante y los mecanismos

de memoria explícita relacionados con el episodio en el cual se ha dado el refuerzo (White, 1996).

Tal como hemos visto hasta ahora, las células dopaminérgicas parecen constituir un eslabón final común para las diversas vías neurales que median los procesos de refuerzo cerebral. Se ha podido comprobar que la liberación de DA en el estriado puede potenciar la ejecución de conductas previamente establecidas y asistir en el aprendizaje de nuevos patrones de conducta, permitiendo la modulación, por parte de los sistemas de refuerzo cerebral, de la consolidación de la memoria (Berke y Hyman, 2000). De esta forma, la DA estriatal interactúa con otros sistemas de neurotransmisión excitatoria en las neuronas de proyección provenientes del córtex, hipocampo y amígdala (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001)

e r
g u r a
6].

[v
f i
2 ,

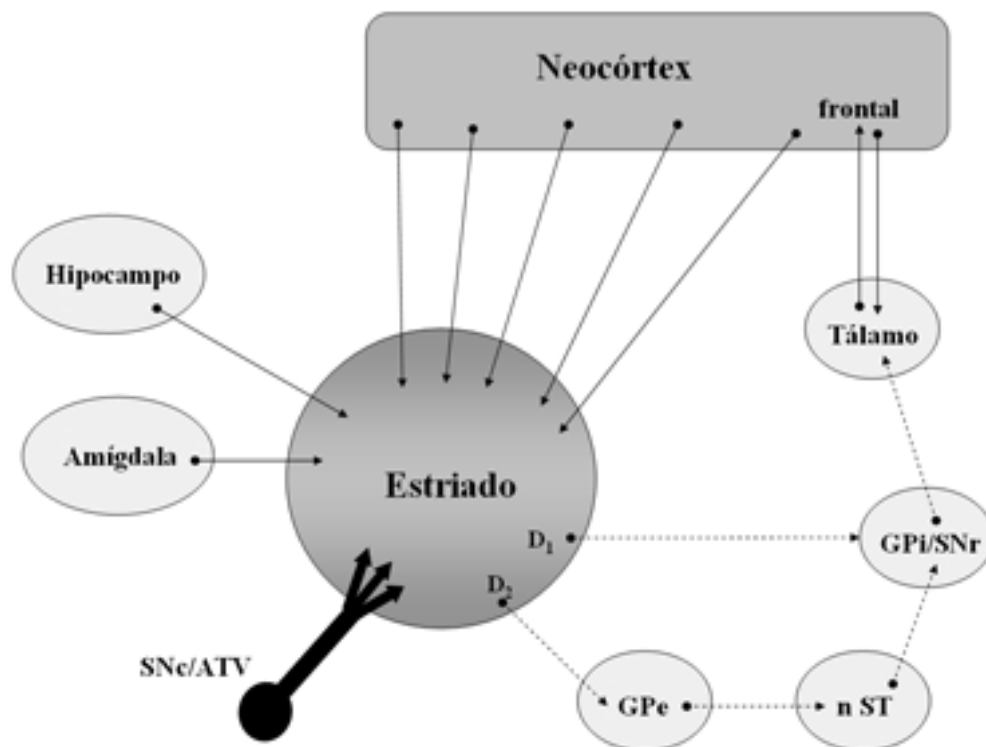
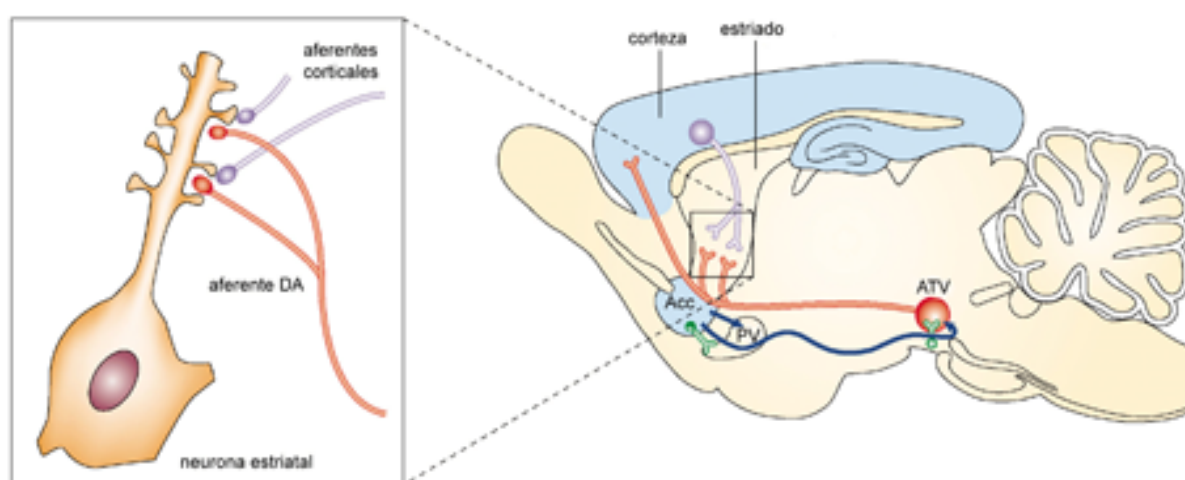


Fig. 2, 6. Muchas zonas del córtex envían proyecciones glutamatérgicas al estriado, sobre todo a la parte dorsal, mientras otras estructuras como el hipocampo y la amígdala proyectan principalmente al estriado ventral. Las neuronas gabaérgicas del estriado se mantienen inactivas la mayor parte del tiempo, hasta que se da una actividad simultánea en varios aferentes glutamatérgicos, disminuyendo el umbral de estas células y poniéndolas en un estado de máxima susceptibilidad a la despolarización. Las neuronas espinosas estriatales proyectan mediante una vía directa a la parte interna del globo pálido (GPi; SNr en roedores) y mediante una vía indirecta proyectan al GPi a través de la parte externa del globo pálido (GPe) y a través del núcleo de la estria terminal (ST). El GPi proyecta al tálamo dorsomedial, y éste tiene conexiones recíprocas con la corteza frontal. Por su parte, la neurotransmisión dopaminérgica en el estriado

proviene de los cuerpos celulares ubicados en el área tegmental ventral (ATV) / sustancia negra *pars compacta* (SNc) (figura adaptada de Berke y Hyman, 2000).

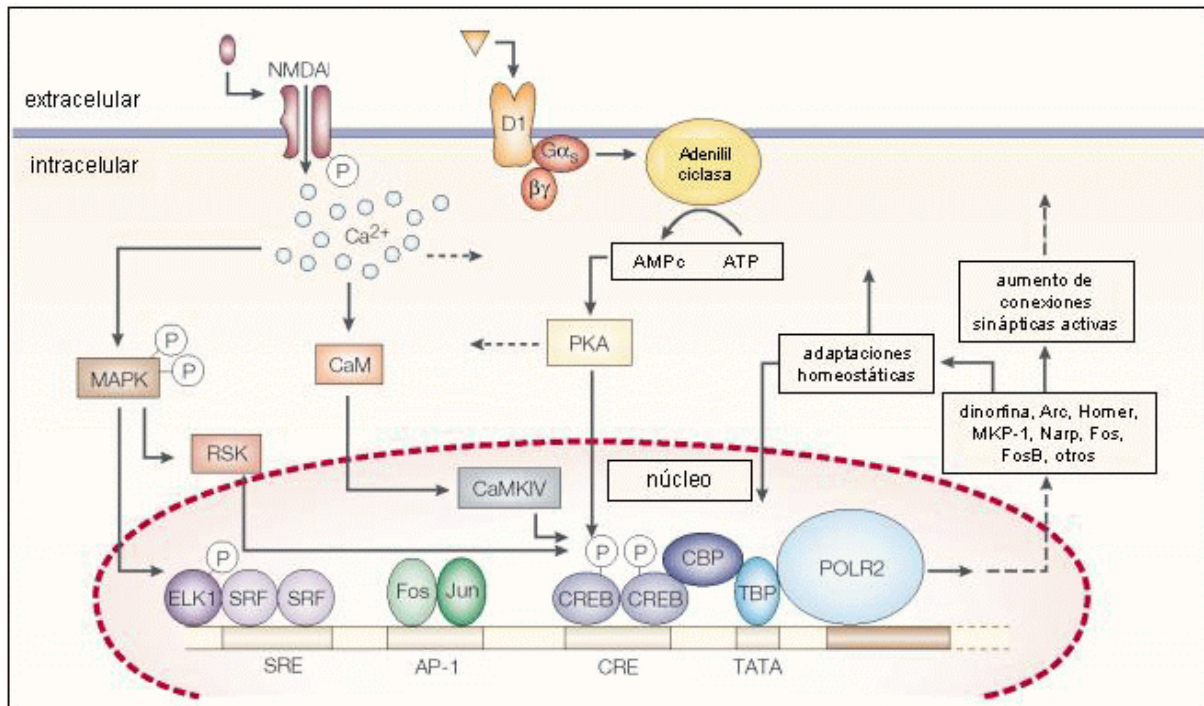
Diferentes trabajos han postulado la existencia de un período crítico durante el cual la traza de memoria puede ser modulada por el refuerzo. Mientras existen múltiples mecanismos que actúan a diferentes escalas temporales, el mecanismo que parece ser el mejor candidato es el efecto de la DA sobre la expresión genética (Berke y Hyman, 2000). Las proyecciones dopaminérgicas y glutamatérgicas al estriado parecen cooperar en la inducción de la expresión génica. Además, existe un gran cúmulo de evidencias que demuestran que la DA interactúa con el glutamato para producir cambios en la conducta



(Hu y White, 1997; Kelley y col., 1997; Wolf, 1998), e incluso para reforzar una asociación entre un conjunto de estímulos y una respuesta conductual determinada, contribuyendo a la facilitación de aprendizajes sobre el significado motivacional de los estímulos (Berke y Hyman, 2000) [ver figura 2, 7].

Fig. 2, 7. Interacciones dopamina-glutamato en el estriado. Acc, núcleo accumbens; ATV, área tegmental ventral; PV, pálido ventral (Figura adaptada de Hyman y Malenka, 2001).

Por otro lado, se sabe que la exposición repetida a sustancias de abuso, como los opiáceos, la cocaína o el alcohol, puede causar sensibilización a sus efectos estimulantes y reforzantes. Debido a las neuroadaptaciones subyacentes a la sensibilización se ha postulado que este proceso podría constituir un modelo general de plasticidad neural donde los cambios conductuales inducidos por la droga se podrían relacionar con cambios en los mecanismos moleculares. Recientemente se ha mostrado que el incremento en los niveles de la subunidad GluR1 del receptor AMPA para el glutamato en el ATV son cruciales para el desarrollo de la sensibilización (Carlezon y Nestler, 2002). Considerando que la combinación de la AEIC con la exposición repetida a una sustancia de abuso no produce sensibilización a los efectos reforzantes de la droga (Bauco y Wise, 1997; Carlezon y col., 2001; Frank y col., 1988), Carlezon y Nestler sugieren



que la AEIC podría causar un cambio molecular (decremento de los niveles de GluR1 en el ATV) que sería el opuesto al necesario para poder inducir la sensibilización de los efectos reforzantes de la droga (aumento de los niveles de GluR1 en el ATV) (Carlezon y Nestler, 2002).

Fig. 2, 8. La estimulación del receptor D_1 activa la adenilato ciclasa que activa la cascada del AMP cíclico y el receptor NMDA permite la entrada de calcio. Estos segundos mensajeros activan diversas quinasas como la proteinquinasa dependiente de AMPc (PKA), la proteinquinasa dependiente de calcio/calmodulina tipo VI (CaMKIV), la proteinquinasa activada por mitógenos (MAPK). Estas quinasas convergen en la transcripción del factor CREB, el cual parece regular los genes implicados en las neuroadaptaciones homeostáticas y los genes que podrían tener un papel crítico en los procesos de remodelación sináptica. Muchos de los genes de acción temprana (IEG) controlan la transcripción de otros genes y por ello abarcan las primeras fases del control de la producción de proteínas específicas que podrían estar relacionadas con los mecanismos de plasticidad sináptica subyacentes a los mecanismos de refuerzo cerebral. Diversas sustancias de abuso causan inducción de la expresión de IEG en el estriado, inducción que puede ser inhibida mediante la administración de antagonistas del receptor D_1 o del receptor NMDA. CaM, calmodulina; CBP, proteína de unión a CREB; Elk1, miembro de la familia de factores de transcripción ETS; POLR2, ácido ribonucleico polimerasa II; RSK, proteinquinasa ribosomal S6; SRE, elemento de respuesta sérica; TBP, proteína de unión al elemento TATA (Figura adaptada de Berke y Hyman, 2000).

Dentro de los efectos de las proyecciones dopaminérgicas del estriado sobre la inducción de la

expresión génica y sobre los cambios a largo plazo observados en la eficacia sináptica y en la morfología estructural de la célula, se ha destacado la importancia del receptor D_1 (Beninger y Miller, 1998; Nestler, 2001a, 2001b). Este receptor en el estriado estimula el enzima adenilatociclase y activa la proteinquinasa dependiente de APM cíclico, que por su parte es capaz de fosforilar numerosos substratos como canales L de calcio, sodio y potasio, receptores NMDA, factores de transcripción y otros componentes de señalización intracelular (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001). Estas cascadas moleculares encajan con la idea de que incrementos en DA extracelular podrían actuar como señal de aprendizaje en los sistemas de refuerzo cerebral (Calabresi y col., 1997; Wickens y col., 1996). En el hipocampo, por su parte, estos receptores han mostrado tener un importante papel en la PLP (Berke y Hyman, 2000; Hyman y Malenka, 2001; Nestler, 2001b). De esta manera, la DA a nivel hipocampal podría actuar como modulador ayudando a determinar si los cambios sinápticos serán a largo plazo o simplemente transitorios (Berke y Hyman, 2000). Tanto la PLP como la depresión a largo plazo (DLP) son dos mecanismos que podrían explicar la reorganización de los circuitos neurales inducidos mediante el refuerzo (Hyman y Malenka, 2001; Nestler, 2001a; Ungless y col., 2001; Vorel y col., 2001; Wolf, 1998).

En definitiva, considerando los efectos de la AEIC sobre los cambios morfológicos y funcionales a largo plazo (Bindu y Desiraju, 1990; Shankaranarayana Rao y col., 1993, 1994, 1997, 1998a, 1998b; 1998c; Yoganarasimha y col., 1998), y teniendo en cuenta que la activación de las neuronas mesolímbicas dopaminérgicas parece ser una condición íntimamente relacionada con la AEIC del HPM (Garris y col., 1999; Rolls, 1999), un posible mecanismo subyacente al efecto facilitador de la AEIC sobre la formación de la memoria podría ser a través de la inducción de los mecanismos neurobiológicos compartidos por el procesamiento de la información reforzante y por los procesos de aprendizaje y memoria de diferentes sistemas cerebrales.

2.5 ENVEJECIMIENTO Y MODULACIÓN DE LA MEMORIA

En el sistema nervioso se dan una serie de cambios involutivos durante el envejecimiento, como la disminución del número de sinapsis, cambios neuroquímicos, atrofia de las neuronas piramidales, acumulación de pigmentos y productos de oxidación, incremento de la actividad de los astrocitos y de la microglía, o la desmielinización y cambios en el contenido mineral, proteico y acuoso de la sustancia blanca (Davatzikos y Resnick 2002), entre otros. También es posible observar depósitos de la proteína β -amiloide en el neuropilo y en los vasos sanguíneos cerebrales, así como anomalías en el citoesqueleto de las neuronas, que en el caso del ser humano se manifiestan en forma de ovillos neurofibrilares (Finch y Roth, 1999). Estos cambios siguen un patrón variable en la población general, tanto por el patrón biológico como por los rangos de edad donde se manifiestan (Belsky, 1999). Contrariamente a lo que se pensaba anteriormente (Meaney y col., 1988), se ha podido comprobar que durante el envejecimiento

normal no se observa una pérdida significativa de neuronas en el hipocampo ni en otras estructuras corticales. No obstante, sí parece observarse una clara atrofia manifestada por la disminución del área somática de las neuronas y por la reducción de la arborización dendrítica (Finch y Roth, 1999; Gallagher y Rapp, 1997). En estructuras subcorticales, por el contrario, es posible observar tanto atrofia como neurodegeneración. La afectación subcortical implica estructuras colinérgicas y monoaminérgicas que proyectan a zonas corticales definidas, como el lóbulo frontal, con el que contribuyen a los déficit funcionales que son consecuencia de la disfunción cortical (Gallagher y Rapp, 1997).

Los procesos de plasticidad neuronal, tanto a corto como a largo plazo, se ven claramente afectados durante el envejecimiento (Barnes, 1994; Finch y Roth, 1999; Rosenzweig 2001). Se han descrito algunos factores que podrían limitar los mecanismos plásticos durante el envejecimiento como, por ejemplo, el descenso en la producción de algunos neurotransmisores, la atrofia celular en el hipocampo, o incluso los descensos observados en la producción de factores tróficos, como el factor de crecimiento nervioso (FCN) (Martínez-Serrano y col., 1996). Algunos resultados muestran como el sistema nervioso reacciona delante de este conjunto de cambios involutivos con mecanismos compensatorios para intentar disminuir la afectación funcional, por ejemplo, incrementando la respuesta postsináptica de las neuronas funcionales (Foster y col., 1991) o induciendo el crecimiento de colaterales para formar nuevas conexiones (Nicolle y col., 1996).

2.5.1 Efectos del envejecimiento sobre los procesos de aprendizaje y memoria

El envejecimiento comporta una pérdida de las capacidades mnésicas (Gold y col., 2001). Existen múltiples evidencias experimentales que han puesto de manifiesto en diferentes tareas de aprendizaje que el envejecimiento se acompaña de un olvido más rápido, comparado con los animales jóvenes (Barnes, 1990; Barnes y McNaughton, 1985). En algunas circunstancias, es posible que el envejecimiento pueda comportar cambios en la preferencia del sujeto por utilizar un sistema de memoria específico, con diferencias en los procesos de memoria resultantes que son cualitativas pero no cuantitativas en naturaleza. Así, la pérdida de memoria, aparentemente relacionada con los efectos del envejecimiento sobre el sistema nervioso, podría implicar también cambios en la estrategia seleccionada para resolver un problema determinado (Barnes, 1990; Gold y col., 2001). No obstante, en los sujetos que, con la edad, muestran descensos en las capacidades mnésicas, se han encontrado diferentes cambios neuroanatómicos y neuroquímicos que podrían explicar dicho deterioro (Rosenzweig, 2001). Algunos autores han propuesto que el descenso de las habilidades para aprender y recordar en la última parte de la vida de un sujeto ocurren debido a que evolutivamente no existe una presión después de los periodos reproductivos para mantener dichas habilidades o incluso para reparar las estructuras dañadas (Smith y Baltes, 1997).

En general, se puede decir que los animales viejos muestran un nivel de ejecución inferior al de los animales jóvenes en tareas de memoria declarativa dependientes del hipocampo (Barnes, 1979, 1990; Barnes y col., 1980; de Toledo y col., 1985; Ingram y col., 1981; Linder y Schallert, 1988; Rapp y col.,

1996). Se ha podido comprobar que durante la realización de diferentes tareas la información se codifica de manera menos fiable, específica y flexible en las neuronas hipocampales de las ratas viejas (Mizumori y col., 1996; Tanila y col., 1996). Además, se han podido observar diversos cambios morfológicos, bioquímicos y fisiológicos en el hipocampo de animales que mostraban déficit en tareas espaciales (de Toledo y col., 1988; Ingram y col., 1981). No obstante, en otras tareas de memoria declarativa no dependientes del hipocampo los resultados no resultan ser tan evidentes, sobre todo en referencia a tareas de reconocimiento (Gallagher y Rapp, 1997; Zyzak y col., 1995). En lo referente a la memoria no declarativa, en general la adquisición de tareas de condicionamiento clásico y operante no parece afectarse por la edad de los animales (Barnes, 1990); no obstante, aparecen deterioros a edades muy avanzadas. Además, en tareas que implican el condicionamiento de una respuesta de evitación los resultados no son tan claros. Comparando la ejecución de los animales viejos con la de los animales jóvenes, tanto en pruebas de evitación pasiva como activa, el número de trabajos que han encontrado déficit en los sujetos viejos en la adquisición, retención y extinción de estas tareas es similar al de trabajos que muestran una ejecución sin diferencias. En la tabla 2, 4 se resumen algunos estudios que han analizado el efecto del envejecimiento sobre el tipo de tarea de evitación usada en los experimentos que configuran esta tesis doctoral.

Investigación	Edad de los sujetos	Resultado
Ruthrich, Wetzel y Matthies (1983)	2 meses vs. 24 meses	No déficit en la adquisición ni en la retención a las 24 horas
Fuchs, Martin, Bender y Harting (1986)	6 meses vs. 19 meses vs. 33 meses	No se observa déficit para adquirir un criterio de aprendizaje
Drago, Valerio, Scalisi, D'Agata y Scapagnini (1988)	2 meses vs. 26 meses	Déficit en la adquisición
Nakamura y Ishihara (1989)	3-4 meses vs. 23-24 meses	Déficit en la adquisición (paradigma distribuido)
Drago, D'Agata, Valerio, Spadaro, Raffaele, Nardo, Grassi y Freni (1990)	2 meses vs. 26 meses	Déficit en la adquisición
Petkov y col., (1990)	2 meses vs. 18 meses	Déficit en la adquisición (paradigma distribuido)
Drago, Coppi, Antonuzzo, Valerio, Genazzani, Grassi, Raffaele y Scapagnini (1996a)	2 meses vs. 24 meses	Déficit en la adquisición
Ambrosini, Bruschelli, Mariucci, Mandile y Giuditta (1997)	27 meses	Mayoría de respuestas de petrificación

Tabla 2, 4. Comparación de la conducta de EV2 en shuttle-box entre ratas jóvenes y ratas viejas.

2.5.2 Facilitación de los procesos de aprendizaje y memoria en función de la edad

El deterioro mnésico asociado al envejecimiento, puede, en algunas ocasiones, ser revertido o prevenido con determinados tratamientos. Así, por ejemplo, se ha podido demostrar que tanto la

experiencia temprana con ambientes enriquecidos (Escorihuela y col., 1994; Rosenzweig, 2001; Soffie y col., 1999; Van Waas y Soffie, 1996), como el entrenamiento continuado en tareas de aprendizaje (Beatty y col., 1985; Bierley y col., 1986; Pitsikas y col., 1991), reducen el riesgo del decline cognitivo relacionado con el envejecimiento. Del mismo modo, los animales que han sido sometidos a restricciones en la dieta alimentaria presentan una mejora significativa en la ejecución de diversas tareas de aprendizaje (Means y col., 1993; Pitsikas y col., 1990), efecto que podría deberse al aumento de la supervivencia de ciertas neuronas, gracias al incremento de la expresión de algunos factores tróficos. (Lee y col., 2000). Por otro lado, diversos tratamientos farmacológicos, administrados de forma aguda después de la aparición del déficit, han demostrado efectos beneficiosos. En la tabla 2, 5 se presentan algunos de estos trabajos. Otros tratamientos utilizados para facilitar la memoria en animales viejos han sido tanto la lesión como la estimulación eléctrica de diferentes estructuras cerebrales, como, por ejemplo, del núcleo tuberomamilar del hipotálamo (Frisch y col., 1998; Klapdor y col., 1994) o del hipocampo (Soumireu-Mourat y col., 1980), respectivamente.

En relación a la AEIC, existen muy pocos trabajos que hayan estudiado los efectos de este tratamiento sobre los procesos de aprendizaje y memoria en ratas viejas. Un estudio de nuestro propio laboratorio (Aldavert-Vera y col., 1997) ha evaluado los efectos de la AEIC post-entrenamiento sobre la adquisición y retención a largo plazo del condicionamiento de EV2 en ratas viejas. Nuestros resultados indican que la AEIC del HL es capaz de facilitar la adquisición de esta tarea pero no la retención a los 7 días. De esta forma, una posibilidad sería que el tratamiento de AEIC afectara de forma diferencial a las ratas jóvenes y a las ratas viejas: en ambos casos facilitaría la adquisición, pero sólo en las ratas jóvenes produciría los cambios a largo plazo necesarios para facilitar la retención. De todas maneras, este trabajo nos permite sugerir que la AEIC podría actuar sobre los mecanismos naturales implicados en la consolidación de la memoria que se mantienen todavía funcionales durante el envejecimiento (Aldavert-Vera y col., 1997). Esto implica que los cerebros de estos animales todavía cuentan con mecanismos plásticos que permiten la modulación de la memoria. Además, considerando que algunos autores han encontrado decrementos asociados al envejecimiento en los niveles troncoencefálicos de DA (Wickelgren, 1996), y partiendo del hecho que la AEIC aumenta claramente la liberación de este neurotransmisor, podría ser que este tratamiento compensara el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento disminuyendo las deficiencias de los niveles basales de este o incluso otros neurotransmisores.

En definitiva, considerando que el deterioro asociado al envejecimiento presenta una gran variabilidad en la población de animales viejos, sería lógico pensar que un tratamiento facilitador de los procesos de aprendizaje y memoria podría ser capaz de disminuir esta heterogeneidad mostrada por los sujetos viejos, e incluso de igualar la ejecución en tareas de aprendizaje a la mostrada por sujetos jóvenes.

Autores	Tratamiento	Edad	Tarea de memoria	Resultado
Acción sobre la transmisión colinérgica				
Normile y Altman (1992)	Fisiostigmina (inhibidor AChE) (0,1-10 g/Kg i.p.)	20-24 meses	Evitación pasiva	Facilitación retención
Fontana, Inouye y Johnson (1994)	Linopirdina (DuP 996) (Facilita transmissió colinèrgica) (0,1mg/Kg i.p.)	23-24 meses	Laberinto acuático de Morris	Facilitación en ratas que muestran déficit
Quirion, Wilson, Rowe et al. (1995)	BIBN-99 (Antagonista autoreceptores M ₂) (0,25-0,50mg/Kg s.c.)	24-25 meses	Laberinto acuático de Morris	Facilitación en ratas que muestran déficit
Socci, Sanberg y Arendash (1995)	Nicotina (0,2mg/Kg i.p.)	25-26 meses	Laberinto acuático de Morris	Facilitación
van Der Staay, Hinz y Schmidt (1996)	Metrifonato (inhibidor AChE) (12,5mg/Kg p.o.)	25 meses	<i>Shuttle-box</i> y Laberinto acuático de Morris	Facilitación
Ruske y White (1999)	AF150(S) (agonista M ₁) (4mg/Kg, i.p.)	19 meses	DNMP	Facilitación a diferentes demoras
Acción sobre d'altres sistemes de neurotransmisión				
Normile y Altman (1992)	Fisiostigmina (inhibidor AChE) (0,001-0,01 g/Kg i.p.) + Ketanserina (antagonista 5-HT ₂) (1mg/Kg i.p.)	20-24 meses	Evitación pasiva	Facilitación retención
Hersi, Rowe, Gaudreau y Quirion (1995)	SKF 38393 y SKF 81297 (Agonistas D ₁) (3.0mg/Kg i.p.)	24-25 meses	Laberinto acuático de Morris	Facilitación en ratas que muestran déficit
Granger, Deadwyler, Davis et al. (1996)	BDP (Agonista AMPA) (30mg/Kg i.p.)	14 meses	Laberinto radial y DNMP	Facilitación adquisición y retención
Acción sobre sistemas endocrinos				

Drago et al. (1996a)	RGH 2202 (análogo de la TRH) (5-10mg/Kg i.p. por 20 días)	24 meses	<i>Shuttle-box</i> y evitación pasiva	Facilitación
Drago, Di Leo, Ikononou et al. (1996b)	GH (0,1mg/kg s.c. por 8 semanas)	18 meses	<i>Shuttle-box</i> y evitación pasiva	Facilitación adquisición
Precusores de la síntesis de proteínas				
Ruthrich, Wetzel y Matthies (1983)	Ácid orótico (precursor ARN) (225mg/Kg i.p. por 5 días)	24 meses	Discriminación simple y <i>shuttle-box</i>	Facilitación retención
Drago, D'Agata, Valerio et al. (1990)	URI y CYT (Nudeosidos del grupo de las pirimidinas) (5mg/Kg per 10 días)	26 meses	<i>Shuttle-box</i> y evitación pasiva	Facilitación
Otros tratamientos				
de Toledo-Morrell, Morrell, Fleming y Cohen (1984b)	Pentoxifilina (inhibidor fosfodiesterasa, incrementa la formación de ATP y metabolismo oxidativo) Tratamiento crónico.	26 meses	Memoria espacial	Facilitación
Blokland y Jolles (1994)	Streptozotocina (inhibidor metabolismo glucosa) 1.5mg/Kg i.c.v.)	24 meses	<i>Shuttle-box</i>	Facilitación
Martínez-Serrano, Fischer y Bjorklund, (1995)	Trasplante de células que expresan factores neurotróficos, como el FCN, en el prosencéfalo basal.			Facilitación
Klapdor, Hasenöhrh y Huston (1994)	Lesión del tuberomamilar	31 meses	Tarea de evitación pasiva	Facilitación
Frisch, Hasenöhrh, Haas, Weiler, Steinbusch y Huston (1998)	Lesión del tuberomamilar	28-31 meses	Discriminación simple en laberinto en T, laberinto acuático de Morris y aprendizaje de habituación	Facilitación
Soumireu-Mourat, Martínez Jr., Jensen y McGaugh (1980)	Estimulación bilateral del hipocampo post-entrenamiento	26 meses	Tareas de evitación pasiva y de evitación activa de un sentido	Facilitación en interacción con el sexo
Aldavert-Vera, Costa-Miserachs, Massanés-Rotger, Soriano-mas, Segura-Torres y Morgado-Bernal (1997)	AEIC-HL	16-17 meses	<i>Shuttle-box</i>	Facilitación

Tabla 2, 5. Efectos de diferentes tratamientos sobre diversas tareas de memoria en ratas viejas. DNMP: tarea de no emparejamiento demorado a la posición.

3. NÚCLEO PARAFASCICULAR DEL TÁLAMO

El PF es un componente caudal de los núcleos intralaminares del tálamo [ver figura 3,1] estratégicamente localizado en una posición medial en el cerebro y que presenta, a su vez, una gran variedad de conexiones neuroanatómicas que lo relacionan funcionalmente con estructuras y sistemas implicados en mecanismos de activación general del sistema nervioso (Price, 1995). A pesar de que la distribución cortical de los axones talamocorticales provenientes de los núcleos intralaminares parece darse de forma general e inespecífica sobre las capas superficiales del córtex (Jones, 1998), existen evidencias experimentales que han mostrado que diferentes miembros de los núcleos intralaminares tienen diferentes áreas de proyección cortical (Berendse y Groenewegen, 1991). Las proyecciones corticales de los núcleos mediales y rostrales se distribuyen principalmente sobre áreas mediales y orbitales del CPF y de la ínsula, mientras que los núcleos intralaminares más laterales y caudales proyectan sobre el córtex motor y agranular asociado (Sherman y Guillery, 2001). Los núcleos intralaminares también envían conexiones al estriado (Jones, 2001; Sherman y Guillery, 2001), de una forma general e inespecífica (Groenewegen y Berendse, 1994), y la parte posterior también proyecta a la amígdala (LeDoux y col., 1991; Yasui y col., 1991).

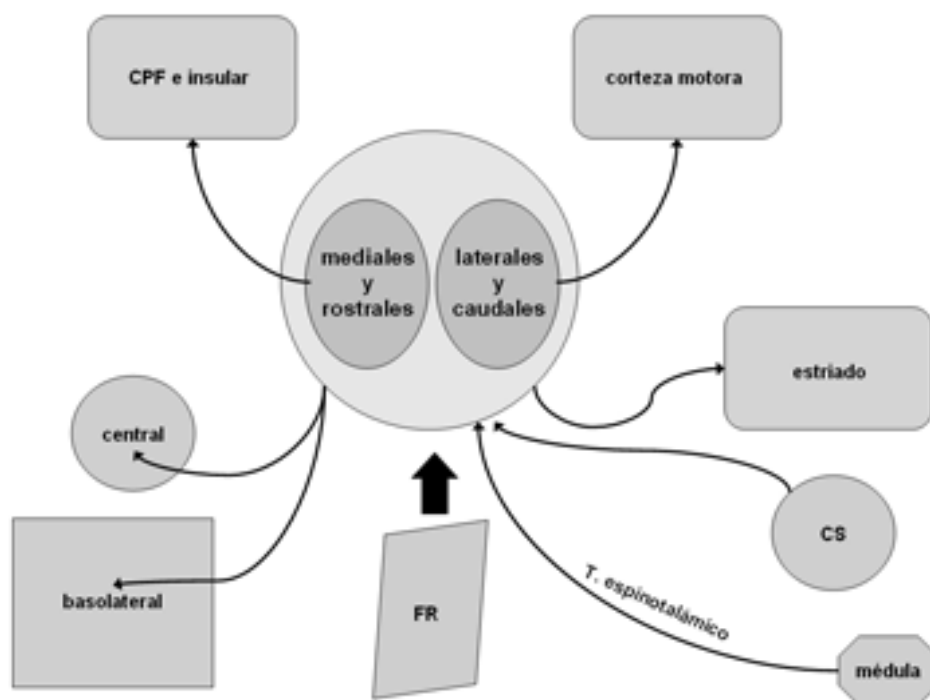


Fig. 3, 1. Núcleos intralaminares del tálamo. CPF: córtex prefrontal; CS: colículo superior; FR: formación reticular.

A continuación, se describirán, de forma resumida, las principales características neuranasotómicas y neuroquímicas del PF, así como sus principales aspectos funcionales.

3.1 CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El PF es un núcleo donde se pueden distinguir tanto neuronas de proyección como interneuronas y otras células con amplias ramificaciones dendríticas (para una revisión ver Sherman y Guillery, 2001). Filogenéticamente, el PF se encuentra presente en todos los mamíferos, no obstante el complejo centromediano-parafascicular (CM-PF) aparece más tarde en la escala evolutiva (Sadikot y col., 1992a). De esta forma, lo que podemos identificar como PF en la rata, correspondería al complejo CM-PF en primates y gatos (Bentivoglio y col., 1988; Groenewegen y Berendse, 1994; Macchi y Bentivoglio, 1986). En aves, recientes evidencias sugieren que la zona dorsal talámica se correspondería al complejo de núcleos intralaminares y de la línea media de los mamíferos (Veenman y col., 1995, 1997). Concretamente, parece ser que el núcleo dorsointermedio posterior del tálamo (DIP) de las aves es el equivalente al PF en mamíferos (Veenman y col., 1997).

Anatómicamente en la rata, el PF es dividido por el tracto habenuropeduncular o fascículo retroflexus (fr), en un margen de sustancia gris localizado medialmente y en una parte de mayor tamaño localizada lateralmente (Jones, 1985). De esta forma podemos distinguir dos divisiones del PF en función de su posición con respecto al fr: (1) PF lateral (PFl), que se correspondería con las células magno de la parte dorsomedial del centromediano (CM) de los primates (Marini y col., 1999), y el (2) PF medial (PFm), que se correspondería con la parte diferenciada del PF del total del complejo CM-PF en primates. La parte parvocelular ventro-lateral del CM parece ser específica de los primates (Fénelon y col., 1991). En referencia al ser humano, existen evidencias contradictorias sobre la subdivisión del complejo CM-PF, ya que algunos autores sugieren la existencia de dos partes, mientras que otros postulan tres (Heinsen y col., 1996).

3.1.1 Proyecciones aferentes

El PF recibe información de diferentes zonas de la corteza somatosensorial primaria y secundaria (Macchi y Bentivoglio, 1986; Sherman y Guillery, 2001), del CPF (Macchi y Bentivoglio, 1986; Rolls, 1999) y de la motora (Cornwall y Philipson, 1988). Las conexiones corticotálamicas se distribuyen de forma contralateral (Macchi y Bentivoglio, 1986), originándose en las capas V y VI (Cornwall y Phillipson, 1988; Velayos y col., 1989).

Se ha podido comprobar que, en ratas, el PFl recibe proyecciones ipsilaterales de la parte rostral del EP (Cornwall y Phillipson, 1988). Asimismo, el núcleo central de la amígdala proyecta sobre el complejo CM-PF (Royce, y col., 1991). A nivel diencefálico, el núcleo reticular talámico (RT), un importante modulador de la actividad de las neuronas de proyección talamocortical que regula y transfiere la información desde el tálamo al córtex (Sherman y Guillery, 2001), recibe proyecciones del globo pálido (GP) y envía fibras al complejo CM-PF o al PF (Kolmac y Mitrofanis, 1997; Royce y col., 1991; Steriade y col., 1984; Velayos y col., 1989). De este modo, los ganglios basales podrían controlar la actividad del PF o del CM no sólo directamente a través de las proyecciones EP-PF sino también indirectamente a través

del GP y del RT (Kayahara y Nakano, 1998). En referencia a otras proyecciones diencefálicas al PF y al complejo CM-PF, recientemente se ha mostrado que el PF recibe proyecciones del sector dorsal de la zona incierta (Power y col., 1999). Estos autores sugieren que a través de dichas proyecciones, la zona incierta podría ser una estructura idónea para influir sobre la activación de extensas áreas del neocórtex (Power y col., 1999). También se han descrito otras proyecciones diencefálicas al PF provenientes del núcleo geniculado ventrolateral (gato: Royce y col., 1991), de los campos de Forel (rata: Cornwall y Phillipson, 1988; gato: Royce y col., 1991) y de varias regiones hipotálamicas (rata: Ahlenius, 1978; gato: Paré y col., 1988; Royce y col., 1991).

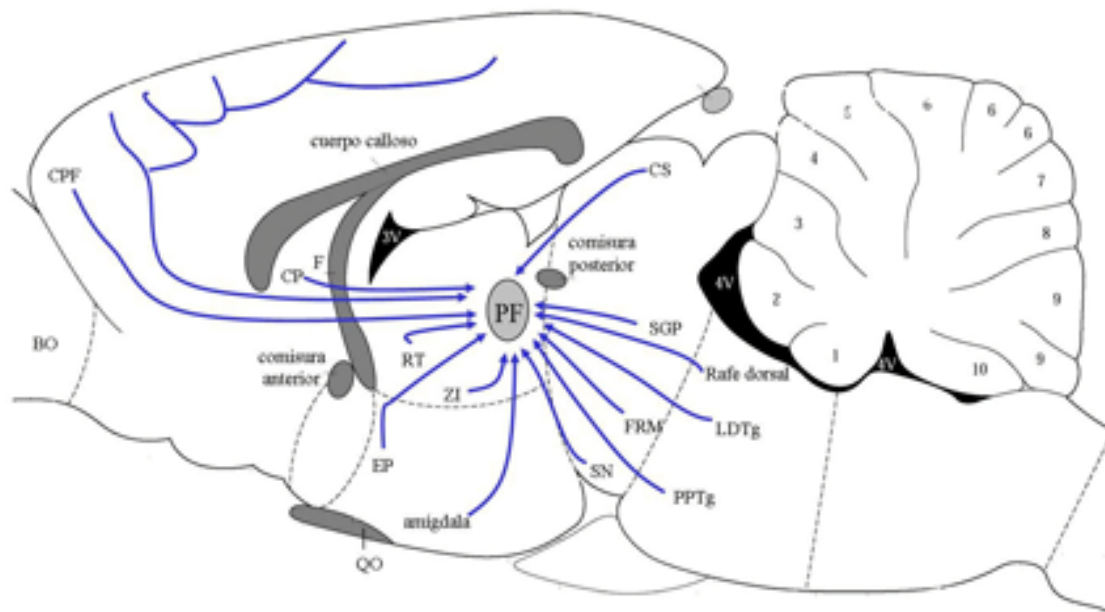


Fig. 3, 2. Esquema de las principales aferencias al núcleo PF de la rata. **BO:** Bulbo olfatorio; **CPF:** Corteza prefrontal; **CP:** Complejo caudado-putamen; **EP:** Núcleo entopeduncular; **F:** fórnix; **FRM:** Formación reticular mesencefálica; **LDTg:** Núcleo laterodorsal tegmental; **PF:** Núcleo parafascicular del tálamo; **PPTg:** Núcleo pedunculopontico tegmental; **QO:** Quiasma óptico; **RT:** Núcleo reticular talámico; **SGP:** Sustancia gris periacueductal; **SN:** Sustancia negra; **ZI:** Zona incerta.

A nivel troncoencefálico, se ha demostrado que la SNr proyecta sobre el PF (Deniau y Chevalier, 1992; Tsumori y col., 2000). En primates, los aferentes nigrales terminan en las porciones ventrales del complejo CM-PF (Mengual y col., 1999; Sakai y col 1998). En el complejo CM-PF del gato, se ha podido observar cierto grado de solapamiento entre las neuronas que proyectan al caudado y los aferentes provenientes de la SN (de las Heras y col., 1998). En ratas, la segregación mostrada por las fibras nigrales y palidales es menos clara en el PF, no obstante los aferentes nigrales ocupan una localización más medial que los palidales al llegar a este núcleo (Mengual y col., 1999). Por otro lado, el PF recibe proyecciones, principalmente colinérgicas, de la formación reticular (FR) mesencefálica y de los núcleos PPTg y LDTg (Cornwall y Phillipson, 1988). Además, se ha podido comprobar que la subregión ventrolateral de la SGP

también proyecta a este núcleo (Cameron y col., 1995). Diferentes estudios electrofisiológicos e histológicos han demostrado que el PF recibe conexiones de los colículos superiores (CS) (Cornwall y Phillipson, 1988; Grunberg y Krauthamer, 1992; Krout y col., 2001; McGuinness y Krauthamer, 1980; Royce y col., 1991). El complejo CM-PF parece ser una de las rutas más importantes donde converge la información sensorial desde los CS hasta el estriado (Krauthamer y col., 1992). Así, parece ser que los terminales eferentes de los CS sinaptan directamente sobre las neuronas que proyectan desde el complejo CM-PF al núcleo caudado (Ichinohe y Shoumura, 1998). Otro conjunto neuronal de proyecciones ascendentes hacia el PF está constituido por los núcleos del rafe (Marini y Tredici, 1995). Asimismo, también se han descrito aferencias desde los núcleos profundos del cerebelo al PFI (Cornwall y Phillipson, 1988), así como desde los núcleos vestibulares (Shiroyama y col., 1995).

3.1.2 Proyecciones eferentes

En general, se ha visto que el PF está implicado tanto en proyecciones tálamoestriales como en proyecciones tálamocorticales. En referencia a la proyecciones hacia la corteza, se ha podido comprobar, en ratas, que el PF proyecta al córtex frontal lateral (Berendse y Groenewegen, 1991). Otros estudios han mostrado que las neuronas del PFI proyectan a áreas restrictivas motoras frontales y cinguladas (Berendse y Groenewegen, 1991; Marini y col., 1996), predominantemente sobre las células piramidales de la capa V (Marini y col., 1996), y de forma secundaria a áreas somatosensoriales parietales (Price, 1995). Las proyecciones corticales del PFm se distribuyen principalmente sobre áreas mediales y orbitales del CPF y de la ínsula (Otake y Nakamura, 1998; Price, 1995). En general, las proyecciones corticales del PF son predominantemente ipsilaterales y presentan una organización laminar específica (Jones, 2001; Deschênes y col., 1996).

Tal como hemos dicho, el PF (o complejo CM-PF en primates y gatos) también envía información a diferentes núcleos integrados en el sistema de los ganglios basales como el estriado, el GP y el NST (Deschênes y col., 1996; Erro y col., 1998; Giménez-Amaya y col., 1995, 1999; de las Heras y col., 1998, 1999; Jones, 2001; Mengual y col., 1999; Sadikot y col., 1992a). En general, los patrones de finalización de las proyecciones talamoestriales se organizan siguiendo la quimioarquitectura estriatal (Deschênes y col., 1996). En primates, parece ser que la finalización de las fibras de los núcleos CM y PF se da exclusivamente en la matriz estriatal (Mengual y col., 1999; Sadikot y col., 1992b). Las proyecciones del PF y del CM-PF forman sinapsis directas con neuronas de proyección del estriado, así como sinapsis asimétricas con interneuronas colinérgicas estriales, las cuales conectan a su vez con neuronas de proyección (Lapper y Bolam, 1992; Sadikot y col., 1992b). Referente a estas conexiones, parece ser que existen diferencias entre el PFm y el PFI. Se ha podido comprobar que las proyecciones del PF al NST y al estriado proceden de poblaciones neuronales separadas (Mouroux y col., 1997). Así, por ejemplo, el PFm proyecta al NST medial (Groenewegen y Berendse, 1994), mientras que el PFI proyecta a su porción rostral (Deschênes y col., 1996; Marini y col., 1999; Sugimoto y col., 1983). En este sentido, también se

han descrito proyecciones del PF al GP (Mouroux y col., 1997; Sherman y Guillery, 2001). Estas proyecciones parecen ser ipsilaterales y topográficamente ordenadas, tanto en ratas (Kincaid y col., 1991), gatos (Royce y Mourey, 1985), como en primates (Sadikot y col., 1992a). Dicha organización topográfica es tal que el PFI proyecta preferencialmente a la parte lateral del GP, mientras que las neuronas del PFm proyectan principalmente sobre el GP ventral (Kincaid y col., 1991).

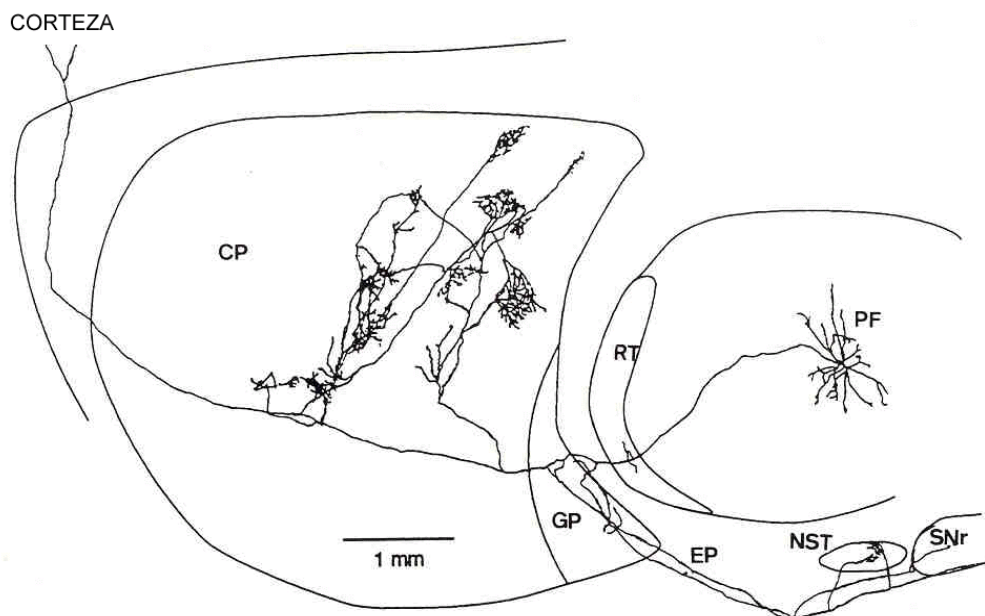


Fig. 3, 3.
Proyección axonal de una neurona del PF. **CP:** Complejo caudado-putamen; **EP:** Núcleo entopeduncular; **GP:** globo pálido; **NST:** Núcleo subtalámico; **PF:** Núcleo parafascicular del tálamo; **RT:** Núcleo reticular talámico; **SNr:** Sustancia negra (*pars reticulata*). Adaptado de Deschênes y col. (1996).

En cuanto a las conexiones dentro del propio diencefalo, el PF y el CM proyectan a diferentes áreas talámicas, como los núcleos intralaminares rostrales, el complejo geniculado lateral ventral (NGLv) o el RT (Marini y col., 1999; Sadikot y col., 1992a; Sotgiu y col., 1981). Por su parte, en el RT, en particular en el área dorsocaudal, las fibras provenientes del PFI son tanto terminales como fibras de paso. Concretamente, parece ser que en la región más medial de este sector ambos tipos de fibras se distribuyen de forma homogénea, no obstante en la parte ventral y lateral sólo están presentes las fibras terminales del PFI (Marini y col., 1999). Asimismo, tanto en gatos (Royce y Mourey, 1985) como en primates (Sadikot y col., 1992a) se han encontrado proyecciones a diversas áreas hipotalámicas.

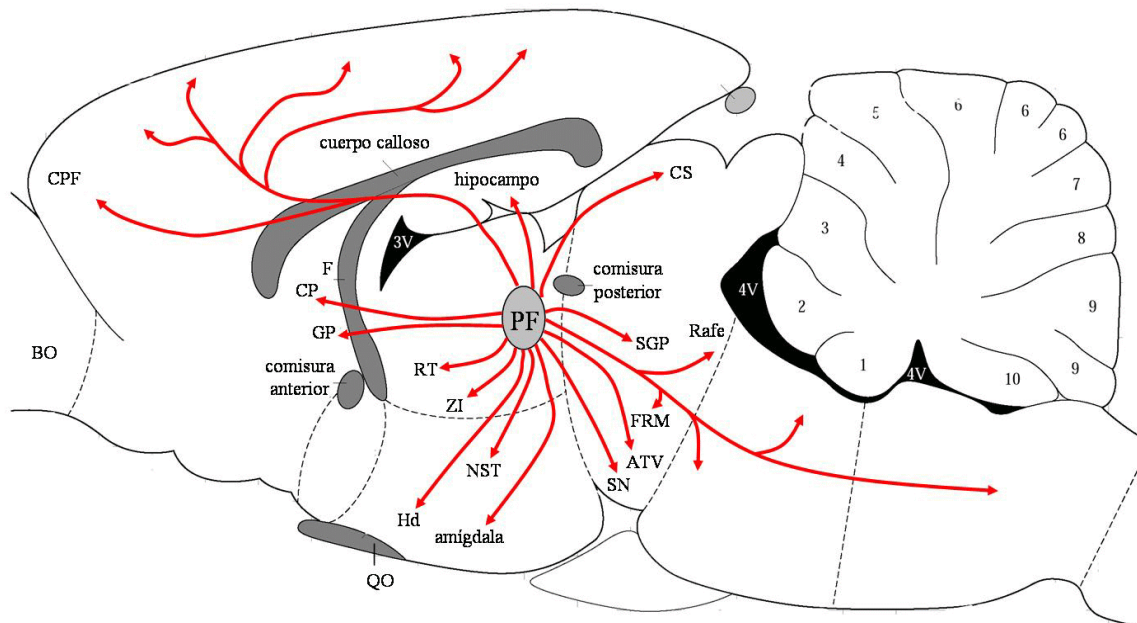


Fig. 3, 4. Esquema de las principales aferencias al núcleo PF de la ratona. **ATV:** Área tegmental ventral; **BO:** Bulbo olfatorio; **CPF:** Corteza prefrontal; **CP:** Complejo caudado-putamen; **CS:** Colículo superior; **F:** fórnix; **FRM:** Formación reticular mesencefálica; **GP:** globo pálido; **Hd:** Área hipotalámica dorsal; **LDTg:** Núcleo laterodorsal tegmental; **NST:** Núcleo subtalámico; **PF:** Núcleo parafascicular del tálamo; **PPTg:** Núcleo pedunculopontico tegmental; **QO:** Quiasma óptico; **RT:** Núcleo reticular talámico; **SGP:** Sustancia gris periacueductal; **SN:** Sustancia negra; **ZI:** Zona incerta.

Otras estructuras subcorticales que reciben las eferencias del PF son la amígdala (Macchi y Bentivoglio, 1986; Sadikot y col., 1992a), la ZI (Royce y Morey, 1985), la formación hipocámpal y varias regiones del prosencéfalo basal (Sadikot y col., 1992a).

En referencia a las proyecciones descendentes, Marini y colaboradores (1999), han descrito 3 haces de fibras provenientes del PF1 claramente diferenciadas a lo largo del tronco del encéfalo [ver figura 3, 5]: un haz principal localizado medialmente y dos haces de menores dimensiones ubicados lateralmente, uno ipsilateralmente y otro contralateralmente.

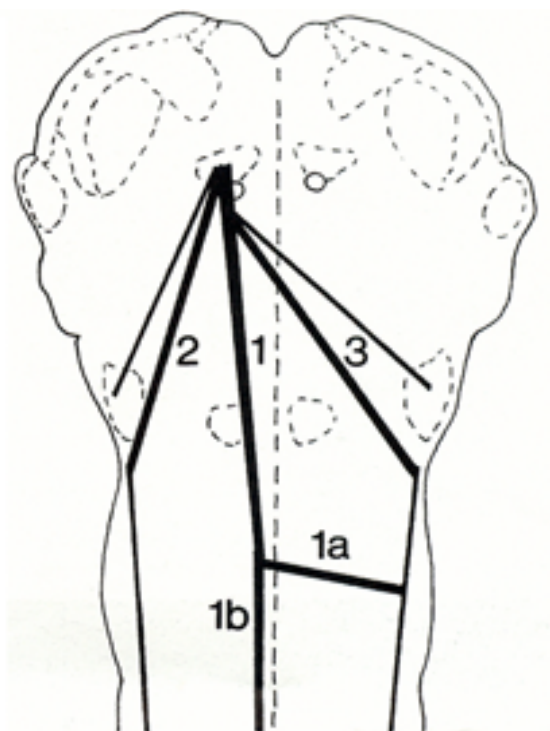


Fig. 3, 5. Trayectoria de las fibras descendentes procedentes del PFl. El haz medial (1) contiene fibras más anchas (2-4 μ m) que aquellas localizadas lateralmente (1-2.5 μ m). Las fibras procedentes del PF se distribuyen contralateralmente a la parte más lateral del mesencéfalo (3). De forma contraria, las fibras de mayor tamaño (1) y aquellas localizadas en la parte lateral del mismo lado (2) no pasan de la línea media a la altura mesencefálica. En la protuberancia media, gran parte de las fibras que forman el haz principal (1a) cruzan la línea media, mientras que una parte cuantitativamente menor de fibras (1b) discurre ipsilateralmente paralelas a la línea media. Todos los haces descendentes emiten ramificaciones axónicas hacia sus destinaciones terminales, principalmente en la FR.

El PFl proyecta sobre la lámina intermedia de los CS, y de forma bilateral sobre la SN (Descènes y col., 1996; Gerfen y col., 1982), tanto sobre la parte compacta como sobre la parte reticular, pero principalmente sobre esta última (Marini y col., 1999). Asimismo, esta estructura envía algunas fibras a la parte posterior y lateral de la SGP y al núcleo rojo (Marini y col., 1999). A lo largo de toda la FR, sobre todo a nivel del tegmento mesencefálico caudal, existen proyecciones provenientes del PFl. Parece ser que dichos terminales se encuentran entremezclados en dos grupos celulares, uno dorsal y otro ventral (Marini y col., 1999). En gatos, se han descrito eferentes desde el complejo CM-PF a la FR mesencefálica (Parent, 1990). A nivel pontino, se ha podido comprobar que las fibras descendentes del PFl inervan el núcleo reticulotegmental pontino, el núcleo del nervio trigémino y la mayoría de núcleos del rafe (Marini y Tredici, 1995). Los haces descendentes del PFl se estrechan progresivamente hacia la parte más caudal del tronco del encéfalo. Incluso, se han descrito fibras provenientes de esta región talámica en la médula espinal contralateral, principalmente en los segmentos torácico superior y cervical en dirección hacia el hasta dorsal (Marini y col., 1999).

3.2 CARACTERÍSTICAS NEUROQUÍMICAS

Tal como acabamos de ver, el PF presenta múltiples conexiones con diferentes sistemas de neurotransmisión. En lo referente al sistema colinérgico, el complejo CM-PF presenta una alta actividad del enzima AChE, así como una considerable inmunoreactividad a la colina acetiltransferasa (ChAT) (Mesulam, 1995; Paré y col., 1988). Se ha podido comprobar que el PF recibe importantes proyecciones

colinérgicas del PPTg y del LDTg (Krouy y Loewy, 2000). Además, se ha mostrado recientemente que el PF es capaz de regular el flujo colinérgico estriatal tanto de forma directa como indirecta (Zackheim y Abercrombie, 2001).

Por otro lado, la activación del PF facilita la transmisión dopaminérgica en el estriado y en la corteza (Ikemoto y Panksepp, 1999). Así, por ejemplo, se ha podido comprobar que la estimulación eléctrica unilateral del PF en ratas anestesiadas provoca incrementos significativos en la utilización y/o liberación de DA en el estriado dorsal y en el Acc (Kilpatrick y Phillipson, 1986), mientras que su lesión provoca una disminución de la utilización de este neurotransmisor en ambas estructuras hasta 7 días después de la lesión (Kilpatrick y col., 1986a). Además, la lesión del PF modifica el número de receptores D_2 (Kilpatrick y col., 1986b). Autores como Bolton y colaboradores (1993) sugieren que el control que ejerce el tálamo sobre la utilización de la DA podría ser modulado por una regulación colinérgica coordinada e inespecífica de diferentes núcleos talámicos que se originaría en el PPTg y el LDTg. Por otro lado, en referencia a otras catecolaminas como la NA, Zhang y colaboradores (1992) han demostrado en ratas que la mayoría de proyecciones del LC al PF son de naturaleza noradrenérgica. Además, estas proyecciones representan más de un 38% del número total de neuronas del LC (Zhang y col., 1992).

Diversos trabajos han descrito que la mayoría de las fibras provenientes de la SGP y del rafe que proyectan sobre el PF son de naturaleza serotoninérgica (Zhang y col., 1992). Parece ser que la activación del PF facilita la transmisión serotoninérgica en el estriado y en la SN. De este modo, se ha podido comprobar que la lesión unilateral con ácido kaínico del complejo CM-PF genera un decremento en la utilización de la 5-HT en estas estructuras (Becquet y col., 1988). Recientemente, Nagaoka y colaboradores (1998) han mostrado que el PF envía proyecciones serotoninérgicas a las neuronas dopaminérgicas del Acc, inhibiéndolas a través de la activación de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A}. Por otro lado, las proyecciones ascendentes serotoninérgicas al PF parecen constituir un componente de un circuito mesolímbico antinociceptivo que inhibe el procesamiento de la información dolorosa a nivel supraespinal (Borszcz y Streltsov, 2000) [ver punto 3. 3. 3].

En relación a los aminoácidos, tanto en gatos como en primates se han podido localizar neuronas gabaérgicas en la parte lateral del complejo CM-PF y alrededor del fr (Bentivoglio y col., 1991b). Asimismo, a nivel intratalámico, el RT envía proyecciones gabaérgicas al PF (Crunelli y Leresche, 1991). De este modo, autores como Bentivoglio y colaboradores (1991) han sugerido que el PF y otros núcleos intralaminares podrían constituir un sistema de relevo entre el RT y la actividad de las neuronas del tálamo dorsal. Se ha podido comprobar que la lesión unilateral con ácido kaínico del complejo CM-PF genera un incremento en la actividad del enzima ácido glutámico descarboxilasa en el estriado, sugiriendo que la vía talamoestriada podría reducir la actividad del sistema gabaérgico (Becquet y col., 1988). En relación al glutamato, se ha podido comprobar que las células corticales liberan este neurotransmisor en el complejo CM-PF (Macchi y Bentivoglio, 1986). Del mismo modo, las fibras tálamo corticales (Marini y col., 1996; Mesulam, 1995), y tálamo estriales (Consolo y col., 1999; Giorgi y col., 1997) también parecen utilizar

tanto el glutamato como el aspartato. Así, por ejemplo, se ha demostrado que las proyecciones glutamatérgicas del PF podrían modular la liberación de ACh en el estriado dorsal (Consolo y col., 1996). De igual forma, las neuronas del PF que envían fibras al NST parecen estar mediadas por los receptores AMPA y NMDA (Mouroux y Féger, 1993; Mouroux y col., 1995). Recientemente, se ha estudiado la distribución del ARN mensajero de diferentes subtipos de receptores MGLUR en el tálamo de la rata, mostrando que la intensidad de marcaje del mensajero del receptor glutamatérgico mGluR1 es significativamente superior en el PF en comparación con el resto de núcleos talámicos (Neto y col., 2000).

También se han encontrado diferentes péptidos neuroactivos que podrían actuar en el PF, como el neuropéptido FF (Dupouy y Zajac, 1997), la CCK (Bian y col., 1993), la galanina (Zhang y col., 1992) y la sustancia P (Sim y Joseph, 1992). Por otro lado, en referencia a las proteínas de unión al calcio, se ha podido comprobar en humanos que el CM muestra sólo inmunoreactividad para parvalbúmina, mientras que el PF muestra inmunoreactividad tanto para calbindina-D28K como para calretinina (Münkle y col., 1999). Según estos autores la respuesta diferencial de estos núcleos podría desempeñar un papel crítico en la influencia del CM y del PF sobre sus interacciones con la corteza cerebral y los ganglios basales (Münkle y col., 1999). Además estas proteínas podrían proporcionar herramientas de protección contra elementos neurotóxicos (Batini y col., 1997; Isaacs y col., 1997), e incluso contra las lesiones (Münkle y col., 1999).

3.3 ASPECTOS FUNCIONALES

Tal como hemos visto anteriormente, los núcleos intralaminares del tálamo, en general, y el PF, en particular, se encuentran estrechamente implicados en diferentes sistemas neurobiológicos que participan en los mecanismos de activación general del cerebro como el sistema reticular activador ascendente, el ciclo sueño/vigilia, el sistema de los ganglios basales-tálamo-cortical, los sistemas de modulación del dolor, y el sustrato nervioso del refuerzo (Clavier y Gerfen, 1982; Groenewegen y Berendse, 1994; Vale-Martínez y col., 1999). Por ello, no es de extrañar que el PF se haya relacionado con diferentes procesos funcionales como el control de la conducta motora, la nocicepción, el refuerzo, la facilitación de la transmisión y del procesamiento de la información sensorial e incluso con los procesos de aprendizaje y memoria. En los siguientes apartados se trazará de forma resumida las principales relaciones del PF con cada uno de estos procesos.

3.3.1 Arousal

La parte superior de la formación reticular troncoencefálica proyecta a diferentes núcleos talámicos (principalmente, los núcleos intralaminares), dando origen a un sistema que modula la excitabilidad neuronal en la corteza, el sistema tálamo cortical (Castro-Alamancos y Connors, 1996; Steriade y col., 1996). El sistema tálamo cortical, y específicamente uno de sus componentes, el PF (Groenewegen y Berendse, 1994; Macchi y Bentivoglio, 1986), controla la actividad rítmica de prácticamente todo el córtex

a través de sus proyecciones ascendentes (Jones, 2002; Sherman y Guillery, 2001). Tal como hemos visto anteriormente, el PF recibe proyecciones de la formación reticular mesencefálica y de los núcleos PPTg y LDTg (Cornwall y Phillipson, 1988), y proyecta ampliamente sobre la corteza (Berendse y Groenewegen, 1991). Estas conexiones anatómicas lo relacionan además con diferentes sistemas funcionales implicados en los mecanismos de activación cerebral (Groenewegen y Berendse, 1994). Recientemente, Krout y Loewy (2001) han mostrado la existencia de neuronas en el PPTg, que proyectan sobre el PFI y sobre el sistema nervioso simpático, que podrían modular funciones conductuales complejas como la atención o la transmisión de la información sensorial ascendente al córtex y al estriado. Considerando que en el PF se solapan las neuronas talamoestriales con los terminales axónicos procedentes del PPTg (Erro y col., 1999), y teniendo en cuenta que las lesiones del PPTg producen deterioro de las capacidades atencionales, se ha sugerido que la inervación del PFI a través de las neuronas del PPTg podría tener una implicación importante para determinadas funciones de arousal cerebral (Krout y Loewy, 2001).

Diferentes evidencias experimentales han postulado que el PF podría participar en la coordinación de diferentes regiones corticales que procesan el mismo tipo de información. Así, en sujetos humanos, se han encontrado incrementos en el flujo sanguíneo regional del CM-PF durante la realización de tareas de vigilancia y atención (Kinomura y col., 1996). De la misma forma, sujetos con lesiones, tanto unilaterales como bilaterales, de los núcleos intralaminares muestran letargia, somnolencia y un amplio deterioro cognitivo (Steriade, 1996).

3.3.2 Control motor.

El sistema ganglios basales-tálamo cortical, además de participar en funciones relacionadas con el arousal, con la motivación y con diferentes aspectos cognitivos (Robbins y Everitt, 2003; White y McDonald, 2002), desempeña un importante papel en el control motor. Se ha podido comprobar que el PF está funcional y anatómicamente relacionado con el sistema de los ganglios basales (Groenewegen y Berendse, 1994). Específicamente, la parte del PF que ha mostrado una mayor relación con el componente sensoriomotor de este sistema ha sido la lateral (Marini y col., 1999). Corroborando esta idea, se ha podido comprobar que: (1) las proyecciones corticales de las neuronas del PFI se limitan a áreas restrictivas motoras frontales y cinguladas (Berendse y Groenewegen, 1991; Marini y col., 1996); (2) los colaterales de los axones corticofugales de largo recorrido desde la capa V del córtex terminan predominantemente en el PFI (Deschênes y col., 1994); (3) el PFI proyecta al NST lateral, el cual por su parte tiene amplias conexiones recíprocas con las estaciones de relevo nigral y palidal del circuito motor (Sherman Guillery, 2001); (4) las neuronas del PFI proyectan sobre el sistema serotoninérgico de los núcleos del rafe (Marini y Tredici, 1995), cuya influencia sobre el procesamiento de la información motora ha sido ampliamente demostrada (Jacobs and Fornal, 1993); (5) esta estructura se encuentra íntimamente relacionada con otras estructuras motoras como el estriado dorsal (Marini y col., 1996); (6) en gatos se ha encontrado que el CM desempeña un papel importante en reflejos de orientación (Mancia y Marini, 1995); (7) asimismo, diversos

trabajos en humanos han relacionado el CM con ciertas discinesias y trastornos motores complejos, como la apraxia ideacional e ideomotora (Agostini y col., 1983; De Renzi y col., 1986). De forma añadida, considerando que la parte ventrolateral del PF recibe proyecciones de la SNr dorsolateral, y teniendo en cuenta que proyecta tanto a la parte ventrolateral del estriado como al córtex motor orofacial, se ha sugerido que el PF ventrolateral estaría funcionalmente implicado en el control de los movimientos orofaciales (Tsumori y col., 2000). En definitiva, parece ser que el PFl (CM) y el PFm (PF) participan de forma ordenada y complementaria en el procesamiento paralelo de la información que fluye a través de los ganglios basales, modulando selectivamente la actividad de circuitos específicos: el PFl constituye un enlace crucial en el circuito sensoriomotor, mientras que el PFm es un relevo importante en el componente oculomotor, asociativo y límbico de los ganglios basales. No obstante, el PFl y el PFm pueden actuar conjuntamente en ciertos estados conductuales y fisiológicos.

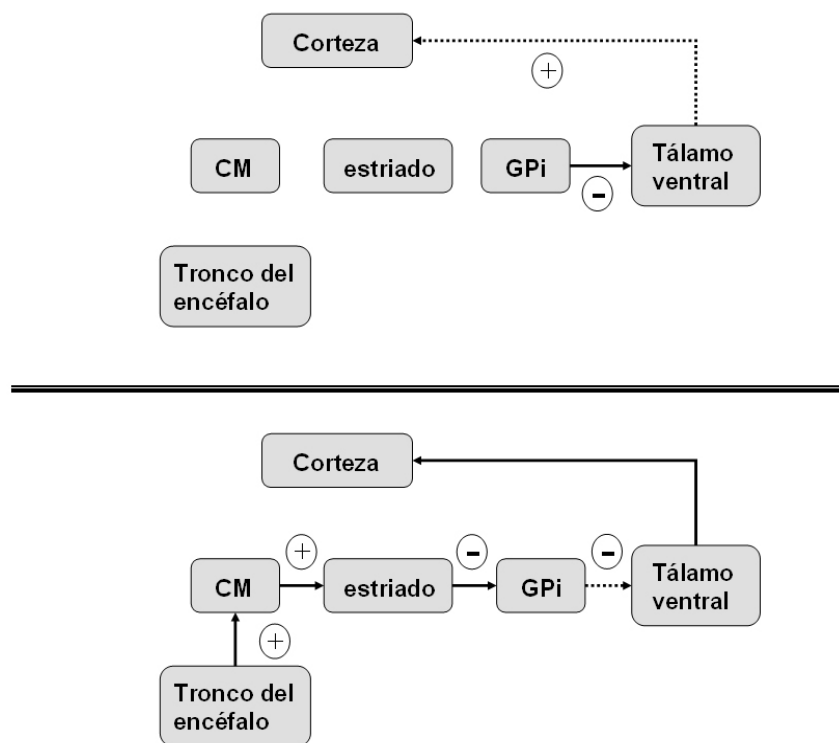


Fig. 3,

Esque

6 .

ma de

la implicación del CM en el sistema de los ganglios basales-tálamo cortical del control motor. (A) Cuando el estriado no está activado, las neuronas tálamo-corticales se encuentran inhibidas (línea discontinua). (B) El CM recibe proyecciones de estructuras troncoencefálicas, de tal forma que su activación regula la respuesta de las neuronas estriatopálidas (CM: núcleo centromediano; Gpi: segmento interno del globo pálido).

A pesar de las múltiples evidencias que relacionan el PF con el control motor, se ha podido comprobar que su lesión no tiene efectos motores claramente manifiestos (Marini y col., 1998). No obstante, autores como Burk y Mair (2001) sugieren que las lesiones de los núcleos intralaminares (incluido el PF) podrían deteriorar la intención motora afectando a la capacidad de realizar movimientos voluntarios hacia estímulos externos, sin producir una hipocinesia general. Además, existen otras evidencias con técnicas de neuroimagen que relacionan al PF con la intención motora hacia estímulos específicos y con la capacidad atencional del sujeto (Kinomura y col., 1996). Algunos autores han sugerido que durante los estados conductuales de activación cerebral (por ejemplo alerta atencional), las neuronas del PF a través de sus múltiples eferencias podrían contribuir en la génesis de un estado de preparación adecuado para poder realizar un movimiento determinado, estado que iría en paralelo a los procesos atencionales, debido a que dichos procesos atencionales deben mantener un estado de alerta sostenido (Baunez y Robbins, 1998; Marini y col., 1999). De esta forma podría ser que las neuronas del PF unificaran la actividad neuronal generando correlaciones entre conjuntos de neuronas separadas espacialmente; y que dichas correlaciones, observadas como oscilaciones, respondieran a algún aspecto del arousal, la atención e incluso el procesamiento de la información (Marini y col., 1999).

3.3.3 Nocicepción

El PF está implicado en la modulación del procesamiento de la información dolorosa y se ha considerado como un centro integrativo de la nocicepción (Dupouy y Zajac, 1997; Liu y col., 1993). Diferentes estudios experimentales han descrito una disminución de las reacciones aversivas indicativas de dolor después de la estimulación eléctrica del CM-PF (Andy, 1980) y después de la administración de morfina en dicho núcleo (Koyama y col., 1995a, 1995b).

Se ha podido comprobar que la acción antinociceptiva de la morfina sobre conductas dolorosas organizadas a nivel prosencefálico y medular se atenúa con la administración en el PF de microinyecciones de antagonistas de los receptores serotoninérgicos (Borszcz y Streltsov, 2000). Así, la administración sistémica de morfina causa incrementos en la 5-HT extracelular en el PF, sugiriendo la posibilidad que los efectos antinociceptivos de la morfina podrían estar mediados por incrementos de la actividad serotoninérgica en el PF. Apoyando esta hipótesis, se ha podido comprobar que la estimulación del núcleo dorsal del rafe (NDR) modula la actividad espontánea de las neuronas del PF (Reyes-Vázquez y col., 1989). Por otro lado, la estimulación del PF activa neuronas de la SGP sensibles a estímulos periféricos nociceptivos (Sakata y col., 1988). Partiendo de estas evidencias, algunos autores han sugerido que el sistema de NDR-SGP-PF podría desempeñar un papel crítico en los mecanismos de control endógeno antinociceptivos y en los sistemas de modulación del dolor (Dupouy y Zajac, 1997). Otros estudios han relacionado las neuronas del PF con diferentes péptidos como el FF y la CCK en el control sensorial del dolor (Bian y col., 1993).

3.3.4 Sustrato nervioso del refuerzo

El PF se ha implicado en los mecanismos de refuerzo fundamentalmente en base a dos supuestos principales: (1) esta estructura presenta amplias relaciones con áreas cerebrales que muestran la conducta de AEIC, como el CPF (Berendse y Groenewegen, 1991; Macchi y Bentivoglio, 1986), la SN (Carstens y col., 1990; Gerfen y col., 1982), el ATV (Phillipson, 1979) y el Acc (Groenewegen y Berendse, 1994; Hara y col., 1989); (2) el propio PF es capaz de mostrar conducta de AEIC, tanto en ratas (Clavier y Gerfen, 1982; Vale-Martínez y col., 1999), como en ratones (Zacharko y col., 1990). En este contexto, recientes datos procedentes de nuestro propio laboratorio han puesto de manifiesto que la región anterior del PFM es una localización positiva para generar AEIC, manteniendo una conducta regular y estable, mientras que no parece ser sostenible la AEIC en otras regiones de este núcleo (Vale-Martínez y col., 1999). Por otro lado, en referencia al sistema de refuerzo con el que se podría relacionar el PF, se ha podido comprobar que las lesiones de este núcleo no interfieren con la AEIC del HL (Massanés-Rotger y col., 1998), sugiriendo que el sistema del HPM no requiere la integridad del PF para producir sus efectos reforzantes. De forma añadida, otros autores han sugerido que el PF se encuentra implicado en el sistema de refuerzo del CPF (Clavier y Gerfen, 1982).

Otros trabajos electrofisiológicos en primates han mostrado que las neuronas del complejo CM-PF responden ante estímulos sensoriales salientes (Matsumoto y col., 2001). Esta respuesta ante estímulos salientes o inesperados se da sólo las primeras veces de su presentación, ya que con la repetición sostenida del estímulo se va atenuando. De todas maneras, las neuronas del complejo CM-PF no muestran estos signos de habituación cuando el estímulo presentado es seguido por un refuerzo (Matsumoto y col., 2001), sugiriendo que el refuerzo podría aumentar la importancia atencional del estímulo y, por lo tanto, aumentar la responsividad de las neuronas del CM-PF. A pesar de esta falta de habituación ante el refuerzo, las respuestas sensoriales de las neuronas del complejo CM-PF no parecen relacionarse con la predicción ni con la expectación del refuerzo. Así, se ha podido comprobar que estas neuronas disparan de forma similar ante estímulos sensoriales presentados con o sin refuerzo, mientras que (bajo las mismas condiciones) la mayoría de las neuronas estriatales de actividad tónica irregular responden sólo ante estímulos que se asocian con el refuerzo (Matsumoto y col., 2001). Tal como hemos visto anteriormente, estas neuronas estriatales son interneuronas colinérgicas que reciben gran cantidad de proyecciones del complejo CM-PF (Sidibé y Smith, 1996), y que poseen la propiedad de adquirir respuestas como resultado de un condicionamiento sensoriomotor basado en el refuerzo (Aosaki y col., 1995; Graybiel y col., 1994). La inactivación de la actividad neuronal en el complejo CM-PF después de la infusión local de agonistas gabaérgicos, como el muscimol, interrumpe casi completamente la actividad de las interneuronas colinérgicas del estriado, disminuyendo las respuestas conductuales ante estímulos asociados con el refuerzo. A partir de todos estos datos, se ha sugerido que el complejo CM-PF podría proporcionar a las neuronas estriatales la información acerca de los eventos sensoriales significativos para el sujeto (Matsumoto y col., 2001). Así, las neuronas talámicas podrían activar las respuestas condicionadas de las

neuronas estriatales en combinación con las proyecciones dopaminérgicas que codifican el valor motivacional de dichos estímulos. En definitiva, las neuronas del complejo CM-PF parecen procesar preferencialmente la información relativa a estímulos que tienen un alto valor atencional, actuando como detectores de eventos conductualmente significativos. Estos resultados concuerdan con el modelo teórico que expone que los circuitos de aprendizaje de las neuronas colinérgicas estriatales de actividad tónica irregular reciben inervación de complejo CM-PF acerca de las señales sensoriales que tienen valor atencional, así como de la SNc sobre la información relacionada con el refuerzo (Schultz, 1998).

3.3.5 Aprendizaje y memoria

El PF se ha relacionado ampliamente con los procesos de aprendizaje y la memoria. Diferentes evidencias experimentales y clínicas han sugerido que esta estructura podría formar parte de un sustrato neurofisiológico subcortical modulador de la adquisición y/o consolidación de diferentes tipos de aprendizaje.

Desde un punto de vista clínico, el PF se ha relacionado con diferentes trastornos psiquiátricos y neurológicos que se acompañan de déficit cognitivos (Van Der Werf y col., 2000). Así, se ha podido comprobar que las lesiones del complejo CM-PF en humanos y en primates mimetizan algunos síntomas negativos de la esquizofrenia (Watson y col., 1981). De todas maneras, estudios postmortem de pacientes esquizofrénicos no han encontrado alteraciones volumétricas en el CM (Byne y col., 2002). Por otro lado, pacientes con corea de Huntington, además de la atrofia estriatal, presentan una pérdida celular en el complejo CM-PF (Heinsen y col., 1996). Otros estudios han mostrado la existencia de degeneración celular importante en el CM-PF de pacientes con Parkinson (Caparros-Lefebvre y col., 1999; Ni y col., 2000; Page y col., 1995). Por otro lado, recientemente Rub y colaboradores han examinado la presencia y severidad de signos patológicos de la enfermedad de Alzheimer relacionados con el citoesqueleto y con la proteína -amiloide en diversos núcleos intralaminares. Estos autores han podido comprobar que el PF se encuentra ligeramente afectado en el estadio II de la enfermedad, marcadamente afectado en los estadios III y IV, y severamente afectado en los estadios V y VII (Rub y col., 2002). Por otro lado, diversos estudios con modelos animales han proporcionado evidencias que los núcleos intralaminares del tálamo, y entre ellos el PF, podrían estar íntimamente relacionados con la patología del síndrome de Korsakoff (Porter y col., 2001). Así, se ha comprobado en ratas que la depleción de tiamina mediante una restricción en la dieta y mediante un tratamiento con piritiamina genera lesiones bilaterales simétricas centradas en los núcleos intralaminares (Langlais y col., 1996; Mair, 1994; Mair y col., 1988). Estudios neuropsicológicos en humanos han mostrado que este síndrome afecta a la velocidad y la precisión de los sujetos en tareas demoradas de no emparejamiento con la muestra (DNMS, *Delayed Non-Matching to Sample*) (Oscar-Berman y Bonner, 1985; Oscar-Berman y col., 1992). Las lesiones de los núcleos intralaminares en ratas generan un patrón similar de deterioro (Burk y Mair, 1998, 1999; Harrison y Mair, 1996; Koger y Mair, 1994; Mair, 1994; Mair y col., 1998; Mumby y col., 1995; Zhang y col., 1998). Además, se ha descrito

ampliamente que la afectación de los núcleos de la línea media diencefálica producen una amnesia severa y persistente (Parkin y col., 1994). Recientemente, se ha comprobado que es la lesión de núcleos talámicos no específicos, como el PF, y no las lesiones de los núcleos talámicos anterior y dorsomedial, la que contribuye de forma más crítica a los efectos deteriorantes de esta forma severa de amnesia diencefálica (Savage y col., 1998).

A continuación se describirán los trabajos experimentales de estimulación eléctrica del PF, para entrar con más detalle sobre los efectos que produce la lesión de esta estructura sobre los procesos de aprendizaje y memoria.

3.3.5.1 Estimulación eléctrica del PF.

Diferentes estudios de estimulación eléctrica intracraneal (EIC) han puesto de manifiesto la implicación del PF en los procesos de aprendizaje y memoria. Ya en 1967, Cardo describió los efectos facilitatorios de la EIC del PF sobre el condicionamiento de evitación de un sentido, cuando la estimulación se aplicaba inmediatamente antes de cada ensayo de condicionamiento en sesiones alternas, sugiriendo que la EIC del PF podía tener unos efectos sobre el aprendizaje y la memoria opuestos a los producidos por su lesión. Trabajos más recientes de nuestro propio laboratorio (Guillazo-Blanch y col., 1995a, 1995b, 1999; Sos-Hinojosa y col., 2000; Vale-Martínez y col., 1998) sugieren que el PF parece ser un núcleo funcionalmente heterogéneo en relación a la modulación de la memoria. En este sentido, se han descrito efectos diferenciales de la EIC del PF sobre el condicionamiento de EV2 dependiendo de la región del PF estimulada, del nivel inicial de aprendizaje de los sujetos experimentales, del intervalo temporal utilizado para medir la retención y del paradigma de aprendizaje utilizado:

- (1) Se ha podido comprobar, en un paradigma distribuido, que la EIC post-entrenamiento del PF facilita tanto la adquisición como la retención del condicionamiento de EV2 sólo cuando es administrada en la región posterior del PF (Guillazo-Blanch y col., 1995a; Vale-Martínez y col., 1998). Además, se ha podido observar que la simple ubicación de los electrodos de estimulación en esta región podría ser suficiente *per se* para facilitar el condicionamiento (Guillazo-Blanch y col., 1999; Vale-Martínez y col., 1998).
- (2) En un paradigma masivo, el efecto facilitativo de la EIC post-entrenamiento sobre la retención a las 24 horas del condicionamiento de EV2 parece depender del nivel de ejecución alcanzado por los sujetos durante la sesión de adquisición, dado que los sujetos con un bajo nivel de aprendizaje muestran un mayor grado de facilitación y, por tanto, se favorecen especialmente de los efectos positivos del tratamiento (Guillazo-Blanch y col., 1999).
- (3) Se han descrito efectos diferenciales de la EIC del PF sobre el condicionamiento de EV2 en función de los tiempos de retención. De este modo, se ha observado en un paradigma masivo que la EIC post-entrenamiento facilita la retención a las 24 horas de la tarea, incrementando también el porcentaje de sujetos que alcanzan un criterio de aprendizaje previamente establecido y

reduciendo el número de ensayos necesarios para alcanzarlo, pero es incapaz de facilitar la retención a intervalos de tiempo más largos como a los 11 (Sos-Hinojosa y col., 2000) o a los 21 días (Guillazo-Blanch y col., 1999). No obstante, estos efectos varían según el paradigma utilizado, ya que bajo un paradigma distribuido el tratamiento de EIC es capaz de facilitar la retención a los 10 días después de la última sesión de adquisición (Guillazo-Blanch y col., 1995a; Vale-Martínez y col., 1998).

Estos resultados confirman la implicación del PF en la modulación del aprendizaje y la memoria, y sugieren que la EIC de este núcleo podría no sólo acelerar la consolidación de la memoria sino también otenerla. Considerando la estrecha relación del PF con los sistemas de activación cerebral (Mesulam, 1995; Steriade y Glenn, 1982; Steriade y col., 1991, 1993), y de acuerdo con el hecho de que un aumento de arousal es un factor común asociado con diferentes tratamientos capaces de facilitar la memoria (Cahill y McGaugh, 1998; Nelson y col., 1996), podría ser que los efectos facilitativos de la EIC del PF sobre el aprendizaje y la memoria estuvieran mediados por un aumento de la activación cortical durante la fase crítica de consolidación de la memoria. De este modo, la EIC del PF podría modular positivamente la memoria, de la misma forma que es posible modular positivamente los procesos atencionales cuando la activación de los sistemas de arousal coincide con la fase de recogida de información. Una segunda posibilidad, teniendo en cuenta que el PF se ha relacionado con los sistemas de refuerzo cerebral, podría ser que los efectos facilitativos de la EIC del PF utilizaran los mecanismos fisiológicos subyacentes a la facilitación del procesamiento de la información mediante el refuerzo. Asimismo, partiendo del hecho que el PFI y el PFm participan de forma complementaria en el procesamiento paralelo de la información que fluye a través de los ganglios basales y que modulan selectivamente la actividad de circuitos específicos, una tercera posibilidad es que la estimulación de regiones concretas del PF pudiera modular los procesos de aprendizaje y memoria activando los sistemas cortico-estriatales específicos que inervan. En definitiva, los estudios de estimulación eléctrica del PF han puesto de manifiesto que este núcleo, además de participar en otras funciones, podría formar parte de un importante sustrato modulador de los procesos de aprendizaje y memoria.

3.3.5.2 Estudios de lesión

Diversos trabajos han mostrado los efectos de la lesión del PF en ratas sobre la adquisición y retención de diferentes tipos de tareas de aprendizaje. Los resultados obtenidos muestran un efecto deteriorante general sobre los procesos de aprendizaje y memoria (Ahlenius, 1980; Delacour, 1971; Guillazo-Blanch, 1995; Massanés-Rotger y col., 1997; M'Harzi y col., 1991; Nyakas y col., 1985; Porter y col., 2001; Thompson, 1963; Thompson y col., 1990) [ver tabla 3, 1].

Tareas de aprendizaje	efecto	Trabajos
Ev2		Ahlenius, 1980; Bohus y De Wied, 1967; Delacour, 1971; Delacour y col., 1966; Guillazo-Blanch, 1995b; Massanés-Rotger y col., 1997.
<i>Jumping-avoidance</i> y <i>pole-jump avoidance</i>		Thompson, 1963; Van Wimersma Greidanus y col., 1974.
Tarea de inversión en un laberinto en T reforzada negativamente		Nyakas y col., 1985; Thompson y col., 1981.
Condicionamiento de una respuesta refleja de huida en un laberinto en T		Shapovalova y col., 1997.
Evitación activa de un sentido		Delacour, 1971; Cardo, 1965; Roberts, 1991
Tareas de evitación pasiva		Delacour y Alexinsky, 1968; Langlais y Savage, 1995; Savage, y col., 1997.
		Mair y col., 1985.
Tareas de condicionamiento clásico		Delacour y Santacana de Martínez, 1967.
		Brunzell y Kim 2001; Shi y Davis, 1999.
Tareas de aprendizaje apetitivo		Cardo, 1965; Delacour, 1970; Delacour y col., 1966.
		Delacour y col., 1966; Tikhonravov, 2000
Tareas de resolución de problemas		Thompson y col., 1990
Tareas espaciales		M'Harzi y col., 1991; Thompson, 1981; Savage y col., 1998.
Tareas de discriminaciones simples entre dos olores		Zhang y col., 1998
Reconocimiento de objetos y lugares		M'Harzi y col., 1991
DMS y DNMS		Burk y Mair, 1998, 1999; Harrison y Mair, 1996; Knott y Mair, 1991; Koger y Mair, 1994; Langlais y Savage, 1995; Mair y Lacourse, 1992; Mair y col., 1985, 1998; Mumby y col., 1995; Robinson y Mair, 1992; Stevens y Mair, 1998; Young y col., 1996; Zhang y col., 1998.

Tabla 3, 1. Efectos de la lesión del PF sobre diferentes tareas de aprendizaje. DMS: tarea demorada de emparejamiento con la muestra; DNMS: tarea demorada de no emparejamiento con la muestra (= no efecto; efecto deteriorante).

Principalmente, se han evaluado los efectos de la lesión bilateral del PF sobre tareas que involucran respuestas de evitación, como la EV2 (Ahlenius, 1980; Bohus y De Wied, 1967; Delacour, 1971; Delacour y col., 1966; Guillazo-Blanch, 1995b; Massanés-Rotger y col., 1997), la respuesta de salto ante un estímulo discriminativo o *jumping-avoidance* (Thompson, 1963), variantes de la evitación de salto como la tarea de *pole-jump avoidance* (Van Wimersma Greidanus y col., 1974), la tarea de inversión en un laberinto en T, reforzada negativamente con una descarga eléctrica (Nyakas y col., 1985; Thompson y col., 1981), y el condicionamiento de una respuesta refleja de huida en un laberinto en T (Shapovalova y col., 1997). De

esta forma, los diversos resultados parecen indicar que las lesiones del PF deterioran las respuestas de evitación condicionadas (Delacour, 1971), e incluso alteran las respuestas de escape y evitación inducidas mediante la estimulación del núcleo gigantocelular (Roberts, 1991). De forma contraria, algunos estudios han puesto de manifiesto que la lesión bilateral del PF no afecta ni a la adquisición de la respuesta de evitación activa de un sentido (Delacour, 1971; Cardo, 1965; Roberts, 1991), ni a la ejecución de tareas de evitación pasiva (Delacour y Alexinsky, 1968; Langlais y Savage, 1995; Savage, y col., 1997). No obstante, otros estudios han mostrado que si las lesiones del PF se inducen a través de la deficiencia de tiamina producen un claro deterioro sobre la retención de la evitación pasiva (Mair y col., 1985).

En referencia a tareas de condicionamiento clásico, se ha podido comprobar que las lesiones del PF no afectan la adquisición de una reacción vegetativa defensiva medida a través de cambios en la tasa cardíaca (Delacour y Santacana, 1967 cfr Delacour, 1971). No obstante, si se combina dicha lesión con la del córtex insular caudal se bloquea la adquisición, pero no la expresión, del condicionamiento del miedo (Shi y Davis, 1999). Recientemente, Brunzell y Kim (2001) han demostrado que este tipo de lesiones combinadas generan un deterioro que es selectivo al condicionamiento del miedo a un tono, sin afectar el condicionamiento al contexto.

En relación a tareas de aprendizaje apetitivo, los resultados de los primeros estudios fueron variados. Por un lado, no se encontraron efectos de la lesión del PF sobre la adquisición y retención de tareas de condicionamiento operante apetitivo (Cardo, 1965; Delacour, 1970), ni sobre tareas en laberintos simples (Delacour y col., 1966), pero sí sobre la adquisición y retención de tareas apetitivas en laberintos complejos (Delacour y col., 1966). Evidencias más recientes muestran que la lesión bilateral del PF es capaz de deteriorar el aprendizaje de un modelo de condicionamiento operante en caja de Skinner reforzado con comida (Tikhonravov, 2000).

La lesión del PF y de otros núcleos intralaminares también se ha mostrado capaz de inducir deterioros en la adquisición de diversas tareas espaciales tanto en laberintos en T, radiales, como en el laberinto acuático de Morris (Mair y col., 1998; M'Harzi y col., 1991; Thompson y col., 1981; Savage y col., 1998), sugiriendo que esta región podría constituir una localización talámica crítica para el aprendizaje espacial. Por ejemplo, Thompson (1981) encontró que la lesión del PF era crítica para la aparición de déficit en la adquisición y retención de tareas de alternancia en un laberinto en T, sugiriendo que el PF contribuye a la consolidación de las trazas de memoria espacial. Por su parte, los trabajos de M'Harzi y colaboradores (1991) mostraron que las lesiones electrolíticas del CM-PF producían graves deterioros en una tarea de aprendizaje en laberinto radial sin afectar a la reconocimiento y a la discriminación de objetos y lugares, mientras que las lesiones con ácido iboténico no afectaban a ninguna de las tareas; sugiriendo que el fr, podría estar relacionado con las formas de memoria implicadas en esta tarea espacial (M'Harzi y col., 1991). En referencia a los estudios que han utilizado lesiones reversibles, Floresco y colaboradores (1999) han presentado recientemente evidencias de que la inactivación bilateral talámica mediante lidocaína deteriora la ejecución de la tarea demorada de *Win Shift* en un laberinto radial, tarea que depende de la

integridad del fórnix (McDonald y White, 1993). Considerando estos aspectos y teniendo en cuenta que la parte posteromedial del tálamo podría contribuir directa o indirectamente a la consolidación de trazas de memoria espacial (McGaugh y Herz, 1972), se ha sugerido que el PF y el hipocampo podrían pertenecer a dos sistemas cuya actividad contribuiría de forma diferencial al procesamiento de la información espacial, estando el PF más relacionado con aspectos como la activación, el control sensoriomotor y con diferentes operaciones integrativas (Delacour, 1971; Thompson, 1981).

Otros trabajos han mostrado que las lesiones del PF dificultan tareas que miden la habilidad general de aprendizaje, como por ejemplo tareas de resolución de problemas (Thompson y col., 1990). Asimismo, otros estudios conductuales parecen indicar que la lesión de las regiones posteriores del tálamo (incluyendo al PF) genera deterioros en la tarea demorada de emparejamiento con la muestra (DMS; *Delayed Matching to Sample*) y en la tarea de DNMS, usadas para evaluar diferentes aspectos de la memoria de trabajo sobre información espacial, posicional, auditiva, visual y olfatoria (Burk y Mair, 1998, 1999; Harrison y Mair, 1996; Knoth y Mair, 1991; Koger y Mair, 1994; Langlais y Savage, 1995; Mair y Lacourse, 1992; Mair y col., 1985, 1998; Mumby y col., 1995; Robinson y Mair, 1992; Stevens y Mair, 1998; Young y col., 1996; Zhang y col., 1998). Resultados recientes han descrito un deterioro de la ejecución en la tarea de DMS tras la inactivación reversible con lidocaína de los núcleos intralaminares (Porter y col., 2001). No obstante, este deterioro ha resultado ser menos severo que el mostrado en los estudios previos de lesión. En base a estos datos, se ha sugerido que el PF se encuentra críticamente relacionado con la memoria de trabajo (Burk y col., 1998; Savage y col., 1997; Savage y col., 1998). Por ejemplo, Savage y colaboradores (1997) evaluaron los efectos de las lesiones de la parte lateral de la lámina medular interna (LMI) y del PF y otros núcleos de la región posterior, sobre una batería de tareas que incluía el laberinto acuático de Morris, la tarea demorada de no emparejamiento con la posición (DNMP; *Delayed Non-Matching to Position*), la respuesta de sobresalto acústico y tareas de evitación pasiva. Tal como hemos expuesto anteriormente, no se encontraron efectos sobre la evitación pasiva, no obstante estos autores observaron una clara disociación del efecto deteriorante mnésico de las lesiones del PF y de los tractos de fibras (Savage y col., 1997). De este modo, la destrucción de la región de la LMI lateral (sin afectar al PF) produjo un deterioro de la ejecución en las tareas que implicaban claves de posición intralaberínticas (DNMP), claves espaciales externas (laberinto acuático), así como niveles de arousal determinados (respuesta de sobresalto). Mientras que la lesión del PF produjo deterioros sobre la ejecución de la tarea de DNMP a ensayos con demoras relativamente largas, sugiriendo un déficit claro en la memoria de trabajo (Dunnett, 1993). Estos resultados confirman los trabajos previos de Thompson y colaboradores (1981), donde las lesiones del PF producían un patrón más rápido de olvido de la tarea espacial de DNMP. De esta forma, las lesiones del PF podrían alterar la capacidad de memoria de trabajo de una forma global, sin necesidad de afectar a la memoria de referencia (Savage y col., 1998). Además, se ha sugerido que la lesión del PF no sólo podría interferir en la capacidad para usar la memoria de trabajo, sino también en la capacidad para responder de forma flexible a cambios en las contingencias de

los refuerzos (Burk y Mair, 1998; Zhang y col., 1998).

Recientemente, se ha sugerido que el deterioro generalizado observado en las tareas de memoria de trabajo tras la lesión de los núcleos intralaminares podría deberse a los efectos de la lesión sobre las vías de retroalimentación que unen los ganglios basales y el córtex (Mair y col., 1998, 2000). Para evaluar esta hipótesis, Burk y Mair (2001b) han estudiado los efectos de las lesiones estriatales sobre la ejecución en la tarea de DMS. Estos autores han demostrado que las lesiones del estriado ventral y de la parte medial del estriado dorsal deterioran de forma significativa la ejecución de los animales en la DMS. No obstante, las lesiones de la parte lateral del estriado dorsal no han mostrado tener efecto sobre ninguna de las medidas evaluadas en esta tarea (Burk y Mair, 2001b). Tal como hemos visto hasta el momento, las áreas del estriado ventral y de la parte medial del estriado dorsal están innervadas, entre otras estructuras, por el PFm, mientras que las áreas laterales se encuentran principalmente innervadas por el PFl (Berendse y Groenewegen, 1990; Groenewegen y col., 1999) [ver punto 3. 3. 2]. En base a estos datos, se ha postulado que la vía estriatal asociada con el PFm podría ser crítica para la modulación del procesamiento de la información relacionada con diferentes aspectos de la memoria de trabajo (Burk y Mair, 2001b).

Una posible explicación al efecto deteriorante de las lesiones del PF sobre diferentes tipos de tareas de aprendizaje sería que la lesión de este núcleo provoque una mayor distractibilidad y una incapacidad para mantener de forma sostenida el foco de atención sobre los estímulos críticos para el desarrollo de la tarea. Tal como hemos visto anteriormente [ver punto 3. 3. 1], los núcleos intralaminares, y en especial el PF, desempeñan un importante papel en los procesos atencionales relacionados con el arousal y la activación de la corteza cerebral (Hobson y Steriade, 1986; Steriade, 1997). Estudios de neuroimagen han mostrado que los núcleos intralaminares se activan durante la realización de tareas de tiempo de reacción que requieren gran demanda atencional por parte de los sujetos (Kinomura y col., 1996). Otros estudios clínicos han asociado la lesión de los núcleos intralaminares con déficit de memoria e incrementos en la distractibilidad (Mennemeier y col., 1992), con alteraciones en la concentración y en la función ejecutiva (Van der Werf y col., 1999, 2000), con alteraciones de atención visual (Rafal y Posner, 1987), y con la incapacidad para mantener un tema constante y coherente durante el discurso (Chatterjee y col., 1997).

Por lo tanto, los efectos de la lesión del PF sobre los procesos de aprendizaje y memoria se podrían interpretar como un deterioro de la capacidad de recuerdo en múltiples modalidades sensoriales (Mair y col., 1998), que afectaría al procesamiento de la información espacial, a diferentes aspectos de la memoria de trabajo e incluso, tal como acabamos de ver, a la capacidad atencional de los sujetos. No obstante, teniendo en cuenta que las lesiones de los núcleos intralaminares incrementan la latencia de respuesta en las tareas de DMS y de DNMS (Burk y Mair, 1998, 1999; Knoth y Mair, 1991; Mair y Lacourse, 1992; Robinson y Mair, 1992), se ha sugerido que su efecto se podría asociar a una afectación de la intención motora. Para estudiar esta hipótesis Burk y Mair (2001a) han evaluado los efectos de la lesión de los núcleos intralaminares sobre la atención sensorial y la intención motora, a través de una tarea de reacción

serial. Estos autores han mostrado que la lesión de los núcleos intralaminares afecta a la latencia de respuesta sin afectar a la exactitud en la ejecución de la tarea, ni a la respuesta a estímulos distractores o a las manipulaciones de la saliencia del estímulo. Según estos autores, los efectos de la lesión no parecen relacionarse tanto con una disfunción atencional o con una alteración del procesamiento sensorial, sino más bien con la existencia de un déficit en la intención motora que afecta a la habilidad de los sujetos para realizar un movimiento voluntario dirigido hacia un estímulo externo (Burk y Mair, 2001a).

En definitiva, en base a todos estos datos podemos concluir que las lesiones del PF (solo o junto con otros núcleos intralaminares) deterioran diferentes tareas de aprendizaje (por ejemplo, Burk y Mair, 1998; Guillazo-Blanch y col., 1995b; Harrison y Mair, 1996; Massanés-Rotger y col., 1998; M'Harzi y col., 1991; Roberts, 1991; Savage y col., 1997; Thompson, 1963, 1981). Asimismo, existen semejanzas importantes entre los efectos conductuales de las lesiones de los núcleos intralaminares en ratas y el deterioro conductual asociado a la amnesia diencefálica humana (Mair et al., 1998). Teniendo en cuenta que el PF constituye un componente importante del sistema de arousal tálamo-cortical, y que la memoria puede ser potenciada a través de su estimulación eléctrica (Guillazo-Blanch y col., 1995a, 1999; Sos-Hinojosa y col., 2000; Vale-Martínez y col., 1998), es razonable suponer que este núcleo podría actuar sobre algún componente compartido por los diferentes sistemas de memoria, generando un estado apropiado de arousal capaz de modular de forma genérica los procesos de aprendizaje y memoria. De forma añadida, el PF parece ser el lugar donde actúan algunos péptidos análogos de la corticotropina (ACTH), como la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) (Bohus y De Wied, 1967) y el ACTH 4-10 (van Wimersma Greidanus y col., 1974), para facilitar la consolidación de la memoria. De hecho, algunos experimentos han mostrado que es posible inducir una recuperación funcional del deterioro observado tras la lesión del PF, después de la administración crónica de análogos de la ACTH(4-9) (Nyakas et al., 1985), e incluso después de la administración de Anfetamina (Cardo y Valade, 1965). Esto sugiere que los efectos deteriorantes sobre la adquisición y/o retención de una tarea después de la lesión del PF pueden ser revertidos mediante tratamientos facilitativos de los procesos de aprendizaje y memoria (ver van Rijzinhén y col., 1996). Además, existen evidencias que demuestran que los efectos deteriorantes sobre la adquisición y retención de tareas apetitivas en laberintos complejos producidos por la lesión del PF podían ser revertidos con sesiones adicionales de entrenamiento (Delacour y col., 1966). Estos datos entroncan con la hipótesis de la existencia de interacciones sinérgicas entre diferentes sistemas y componentes relacionados con la activación cerebral y con el procesamiento de la información (Kim y Baxter, 2001), sugiriendo que el deterioro funcional en uno de estos sistemas podría ser compensado por la activación de otros (Steriade, 2000).