



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE PSICOLOGIA**

**MANIPULACION FARMACOLOGICA EN LOS NUCLEOS  
VENTROMEDIAL Y PARAFASCICULAR DEL TALAMO  
EN LA RATA Y SU RELACION CON LA CONDUCTA  
DE GIRO**

**T E S I S**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**LICENCIADO EN PSICOLOGIA**  
**P R E S E N T A :**  
**ANTONIO PAULINO ZAINOS ROSALES**

14-0023430

**MEXICO, D. F.**

**1984**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## RESUMEN

## CAPITULO I

## INTRODUCCION GENERAL. LOS GANGLIOS BASALES Y SU IMPORTANCIA FUNCIONAL.

## A.1.- ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES.

- 1.- Comentario General
- 2.- Los Ganglios Basales como parte del Sistema Extrapi-  
ral.
- 3.- Descripción de las estructuras que componen los Gan-  
glios Basales.

## A.2.- FUNCIONES ADJUDICADAS A LOS GANGLIOS BASALES

- 1.- Comentario General
- 2.- Funciones Motoras
- 3.- Funciones Sensoriales
- 4.- Funciones Cognitivas.
- 5.- Funciones Motivacionales.

## B.- FISIOPATOLOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES

- 1.- Comentario General
- 2.- Enfermedad de Parkinson
- 3.- Corea de Huntington
- 4.- Otras enfermedades y desórdenes asociados a los Gan-  
glios Basales.

## C.- DESORDENES CONDUCTUALES ASOCIADOS A LOS GANGLIOS BASALES

- 1.- Esquizofrenia
- 2.- Hiperactividad
- 3.- Retraso en el desarrollo

## D.- MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA FISIOPATOCLOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES

- 1.- Comentario General
- ✓2.- Modelo de la enfermedad de Parkinson que utiliza la neurotoxina 6-Hidroxidopamina (6-OHDA)
- 3.- Modelo de la corea de Huntington que utiliza la neu-  
rotoxina ácido kaínico
- 4.- Administración de fármacos.

## CAPITULO II

### SECCION EXPERIMENTAL

#### I.- INTRODUCCION

#### II.- DISEÑO

#### III.- METODO

##### 1.- Cirugía

- Microinyección unilateral aguda
- Microinyección unilateral aguda con cánulas
- ✓ - Lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA
- ✓ - Método para la administración de fármacos

##### 2.- Observaciones conductuales

##### 3.- Histología

##### 4.- Análisis Estadístico

#### III.- PROCEDIMIENTO.

- Microinyección unilateral aguda.
- Microinyección unilateral aguda con cánulas
- ✓ - Lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA

#### V.- RESULTADOS

##### 1.- Histología

##### 2.- Manipulación farmacológica en núcleos talámicos

- Inyección de solución salina (Experimento 1)
- Inyecciones de picrotoxina y muscimol (Experimento 1)

##### 3.- Relación dosis-respuesta (Experimento 2)

##### 4.- Efecto del bloqueo de la transmisión gabaérgica en los núcleos talámicos sobre la conducta de giro (Experimento 3)

#### VI.- DISCUSION.

##### ✓ 1.- Manipulación farmacológica en núcleos talámicos. (Experimento 1)

##### 2.- Relación dosis-respuesta (Experimento 2)

##### 3.- Efecto conductual del bloqueo de la transmisión gabaérgica en los núcleos talámicos sobre la conducta de giro (Experimento 3)

##### 4.- Implicaciones anatómico funcionales de la administración intratalámica de muscimol y picrotoxina.

5.- *El giro de barril como un posible modelo animal.*

VII.- EPILOGO

VIII.- REFERENCIAS

## RESUMEN.

Ganglios basales es el término anatómico utilizado para designar a un grupo de núcleos subcorticales que incluyen al neostriado o cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), globo pálido, núcleo entopeduncular, sustancia nigra y núcleo subtalámico. Los estudios anatómicos muestran que los ganglios basales se comunican con otras áreas cerebrales a través del globo pálido y la sustancia nigra reticulada. Los estudios fisiológicos han mostrado que los ganglios basales participan en aspectos motores, sensoriales, cognitivos y motivacionales de la conducta. Los estudios clínicos han encontrado alteraciones fisiopatológicas en estos núcleos en diferentes enfermedades, como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington. La participación de los ganglios basales en trastornos conductuales como la hiperactividad, en enfermedades mentales como la esquizofrenia y en procesos de desarrollo, aún no es bien comprendida. Con el propósito de entender los mecanismos degenerativos presentes en las enfermedades que afectan a estos núcleos, se han desarrollado modelos animales que utilizan sustancias neurotóxicas como el ácido kaínico y la 6-hidroxidopamina. La administración de fármacos con acción selectiva sobre los sistemas neuroquímicos presentes en los ganglios basales, ha permitido conocer las vías anatómicas que median algunas conductas motoras. Estos temas son revisados ampliamente en la introducción general.

El núcleo talámico medial es una estructura anatómica -- formada por los núcleos ventromedial (VM) y parafascicular --- (Pf), el cual recibe una inervación gabaérgica de la sustancia nigra reticulada. En la presente tesis se estudió el efecto -- conductual de la manipulación farmacológica en VM y Pf, considerados como estructuras independientes. Se estudió también el efecto del bloqueo gabaérgico en VM y Pf sobre la conducta de giro inducida por la estimulación dopaminérgica estriatal.

Los resultados demuestran que VM y Pf no pueden ser considerados como una unidad funcional. El bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM, a través de la administración intratálámica de picrotoxina, indujo una locomoción en círculos o conducta de giro, mientras que en Pf produjo una alteración conductual a la que se le llamó giro de barril. Por otro lado, -

los efectos conductuales inducidos por el bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM o Pf, parecen ser independientes de mecanismos dopaminérgicos ya que no se afectaron por la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales.

Se discuten las posibles implicaciones anatómicas y funcionales que sugieren la participación de VM en aspectos motores y de Pf en aspectos de postura y equilibrio. Se propone -- que el giro de barril puede ser considerado como un modelo animal para algunos desórdenes.

C A P I T U L O I

LOS GANGLIOS, BASALES

y

SU IMPORTANCIA FUNCIONAL



## A 1.- ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES

- 1.- COMENTARIO GENERAL
- 2.- LOS GANGLIOS BASALES COMO PARTE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL.
- 3.- DESCRIPCION DE LAS ESTRUCTURAS QUE COMPONEN LOS GANGLIOS BASALES.

3.1.- Núcleo caudado.

3.2.- Putamen.

3.3. Neoestriado o cuerpo estriado.

a) Citología

b) Aferentes estriatales

3.4. Globo pálido y núcleo entopeduncular.

a) Citología

b) Aferentes palidales

c) Eferentes palidales.

3.5. Sustancia nigra

a) Citología

b) Aferentes nigrales

c) Eferentes nigrales.

3.6. Núcleo subtalámico

a) Citología

b) Aferentes subtalámicas

c) Eferentes subtalámicas.

## 1.- COMENTARIO GENERAL.

A lo largo de su historia, la ciencia ha demostrado que para su desarrollo, es necesaria la creación y aplicación de nuevas técnicas que favorezcan su propósito heurístico. En el estudio del sistema nervioso se ha tenido que esperar a que en especial las ciencias físicas y biológicas, proporcionen los instrumentos adecuados. Así el mejoramiento y surgimiento de nuevos métodos han hecho cambiar nuestra perspectiva acerca de la organización anatómica y funcional del cerebro. Como consecuencia, el estudio de los ganglios basales ha sido enfocado desde nuevos puntos de vista. Con el propósito de presentar un panorama sobre estas áreas de estudio, se comenzará por explicar cuáles son las connotaciones y significados que tiene el término ganglios basales, así como las estructuras que componen a este sistema. Posteriormente se describirán por separado cada una de estas estructuras y cómo se relacionan.

Los viejos anatomistas emplearon este término para designar a todos los grandes núcleos subcorticales, incluyendo al tálamo (Brodal, 1981). En la actualidad no existe un acuerdo general sobre qué estructuras deben ser incluidas en este concepto. Esto se debe en parte, a que las clasificaciones que se realizan dependen del criterio y formación del autor. A pesar de ello, se puede afirmar que el término ganglios basales abarca núcleos relacionados anatómica y funcionalmente localizados en el telencéfalo, diencéfalo y mesencéfalo. Algunos anatomistas en base a criterios puramente morfológicos, incluyen bajo este rubro al núcleo caudado, al núcleo lenticular o lentiforme, al claustrum y al complejo amigdalino; el núcleo lenticular está constituido por el globo pálido y el putamen (Carpenter, 1978; Graybiel y Ragsdale, 1979; Carpenter, 1981; Brodal, 1981). Otros autores agregan a los núcleos mencionados anteriormente, la región ventral del núcleo caudado y del núcleo lentiforme, abarcando a la sustancia innominata, al núcleo accumbens, al tubérculo olfatorio y al área conocida como fundus estriati (Graybiel y Ragsdale, 1979). Desde un enfoque clínico, se ha empleado el término ganglios basales para referirse a las estructuras que forman el núcleo caudado y el núcleo lentiforme. Esta opinión se apoya en un punto de vista funcional (Graybiel y Ragsdale, 1979), ya que como se explicará en la siguiente sección, estos núcleos están involucrados en el aspecto motor de diversas respuestas. Otra clasificación propuesta,

frecuentemente encontrada en los libros de neuroanatomía (Carpenter, 1978; López Antunez, 1979; Noback, 1980 es aquella -- que toma en consideración la evolución filogenética del cerebro. Así, el complejo amigdalino es considerado como la parte más antigua de los ganglios basales y por ello se le conoce como arquiestriado; algunas veces se le excluye como parte de los ganglios basales, argumentando que es una estructura relacionada con el sistema límbico (Brodal, 1981). El globo pálido forma el paleoestriado, este núcleo en humanos y primates está dividido en un segmento externo o lateral y en un segmento interno o medial. En especies inferiores el segmento interno está representado por el núcleo entopeduncular. El núcleo caudado y el putamen son las estructuras filogenéticamente más recientes, de allí que ambas formen el llamado neostriado, al cual también se le conoce como cuerpo estriado. En animales inferiores como la rata y el ratón, el núcleo caudado y el putamen no están separados por la cápsula interna, formando así -- una sola estructura. En primates y carnívoros, el haz de fibras llamado cápsula interna separa parcialmente a estas dos estructuras (Graybiel y Ragsdale, 1979; Carpenter, 1981 a Brodal, (1981). En base a la relación anatómica y funcional que existe entre el estriado y el globo pálido con el núcleo subtalámico y la sustancia nigra y al hecho de que estos núcleos están involucrados en las alteraciones fisiopatológicas de los ganglios basales, algunos autores los consideran como parte de los ganglios basales (Melher, 1981; Brodal, 1981; García-Muñoz, 1983). Para el propósito de esta tesis, tomando en consideración que se emplearon ratas en la sección experimental, se incluirá dentro del término ganglios basales a las siguientes estructuras: neostriado (núcleo caudado y putamen), globo pálido, núcleo entopeduncular, sustancia nigra y núcleo subtalámico.

## 2.- LOS GANGLIOS BASALES COMO PARTE DEL SISTEMA EXTRAPIRAMIDAL

Durante mucho tiempo los ganglios basales fueron considerados como parte importante del llamado "sistema extrapiramidal". El término sistema piramidal fue acuñado por S. A. K., - Wilson en 1912 para designar a las enfermedades que producían alteraciones motoras y que involucraban a la corteza piramidal. De esta manera las alteraciones motoras que involucraban daño de otras áreas fuera de la corteza motora, formaron el sistema

extrapiramidal. Por consiguiente, el término "sistema extrapiramidal" fue descrito en base a la definición anatómica que se daba del sistema piramidal, es decir, este último se consideraba formado por los axones de las células piramidales de la corteza (vía córtico-espinal), mientras que el sistema extrapiramidal implicaba todas las vías descendentes y los núcleos involucrados, que no estuvieran relacionados con el tracto piramidal. Con esta división en sistemas surgieron dificultades para delimitar qué se entendía por sistema extrapiramidal. En varias ocasiones se incorporaron a este término los núcleos pontinos y los núcleos cerebelosos. A través de diversos estudios se ha visto que la separación en dos sistemas distintos es errónea. Las áreas corticales que dan origen a las fibras del tracto piramidal, también dan origen a fibras que se proyectan a núcleos que están considerados dentro del llamado sistema extrapiramidal. Aunado a lo anterior, existen interacciones recíprocas entre estos sistemas (Brodal, 1981). Así pues, se considera en la actualidad que es preciso hablar de un solo sistema motor dentro del cual se encuentran los ganglios basales.

### 3.- DESCRIPCIÓN DE LAS ESTRUCTURAS QUE COMPONEN LOS GANGLIOS BASALES.

A continuación se mencionarán las estructuras incluidas dentro de la definición de ganglios basales. Para cada una se describirán el tipo de células presentes, sus fibras de conexión (aférentes y eférentes) y las sustancias neurotransmisoras involucradas en la región, de acuerdo al Cuadro A:

#### 3.1 NUCLEO CAUDADO

En el cerebro humano el núcleo caudado es una masa gris de configuración alargada y arqueada, que se extiende a lo largo del ventrículo lateral. La parte más anterior o la cabeza se encuentra rostral al tálamo por delante del foramen interventricular y se ensancha en el asta anterior del ventrículo lateral formando la pared de éste. El cuerpo del núcleo caudado es una masa gris delgada y elongada que forma un continuo con la cabeza, se extiende a lo largo del borde dorsolateral del tálamo. La cola es la parte caudal, larga y delgada que sigue el contorno del ventrículo lateral; penetra al lóbulo temporal en el techo del hasta anterior del ventrículo en proximidad

CUADRO A. PRINCIPALES ESTRUCTURAS QUE FORMAN LOS GANGLIOS BASALES, SU CITOLOGÍA, SUS AFERENTES Y EFERENTES Y LOS NEUROTRANSMISORES PRESENTES EN DICHAS VÍAS. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VÉASE EL 11 TEXTO.

NEOESTRIADO O CUERPO ESTRIADO (NUCLEO CAUDADO Y PUTAMEN)

Neuronas con dendritas espinosas

a) Citología

Neuronas con dendritas lisas      Células grandes  
    Células pequeñas

	Fibras	Neurotransmisores
b) Aferentes	Corticoestriatales	Ácido glutámico Ácido aspártico
	Tálamoestriatales	Acetilcolina Ácido glutámico Ácido aspártico
	Nigroestriatales	Dopamina
	Rafé-estriatales	Serotonina

GLOBO PÁLIDO Y NUCLEO ENTOPEDUNCULAR

a) Citología

Neuronas grandes con dendritas lisas  
 Neuronas pequeñas con pocas dendritas

	Fibras	Neurotransmisores
b) Aferentes	Estriadopalidales	Ácido $\gamma$ -aminobutírico (GABA) Leu-encefalina Met-encefalina Sustancia P
	Subtalámicopalidales	Se desconoce

	Fibras	Neurotransmisores
c) Eferentes	Palidosubtalámicas	GABA
	Palidotalámicas	Se desconoce
	Palidonigrales	GABA
	Palidohabenules	GABA
	Palidotegmentales	Se desconoce

SUSTANCIA NIGRA

a) Citología	Neuronas grandes	
	Neuronas medianas	
	Neuronas pequeñas	

	Fibras	Neurotransmisores
b) Aferentes	Estriadonigrales	GABA Sustancia P
	Rafenigrales	Serotonina
	Subtálamonigrales	Se desconoce
c) Eferentes	Nigrotalámicas	GABA
	Nigrotectales	GABA

NUCLEO SUBTALÁMICO

a) Citología	Neuronas radiales	
	Neuronas fusiformes	
	Neuronas pequeñas	

	Fibras	Neurotransmisores
b) Aferentes	Nigrosubtalámicas	Se desconoce
	Corticosubtalámicas	Se desconoce
c) Eferentes	Subtalámicoentopedun- culares	Se desconoce
	Subtalámicotalámicas	Se desconoce

dad con el complejo amigdalino (Carpenter, 1978; López Antunez 1979; Carpenter, 1981).

### 3.2. PUTAMEN

En especies superiores incluyendo al hombre, el putamen constituye la parte más grande y lateral del neostriado. En la parte rostrolateral, la cabeza del núcleo caudado se une a la porción anterior del putamen formando un continuo. En cortes coronales se observa que está atravesado por haces de fibras mielínicas, en dirección ventromedial, las cuales constituyen los lápices de Wilson (Carpenter, 1978; López Antunez, - 1979; Carpenter, 1981).

### 3.3 NEOESTRIADO O CUERPO ESTRIADO.

Está formado por la unión del putamen y el núcleo caudado en especies inferiores como la rata. Cabe mencionar que esta especie ha sido la más empleada en los estudios neuroanatómicos.

#### a) Citología.

En el estudio del estriado se han empleado diferentes técnicas histológicas, las cuales han revelado que el núcleo caudado y el putamen tienen la misma estructura citológica y que las células estriatales se encuentran densamente agrupadas. Clásicamente se considera que el estriado está formado por dos tipos de células:

Neuronas acromáticas pequeñas (12 a 18  $\mu\text{m}$ ) que constituyen el 95-98% de las células estriatales (Graybiel y Ragsdale, 1979; Carpenter, 1981a)

Neuronas grandes, matacromáticas y multipolares (20-30  $\mu\text{m}$ ) (Graybiel y Ragsdale, 1979; Carpenter, 1981a).

Los diferentes métodos anatómicos han revelado que la división en dos poblaciones neuronales, no es suficiente para caracterizar la organización del estriado. Los estudios realizados en el mono, indican que las células estriatales pueden ser clasificadas en:



Neuronas con dendritas espinosas. Son las más numerosas y corresponden a las neuronas acromáticas. Son de forma redonda u oval, de tamaño mediano y poseen dendritas primarias con superficie lisa, a partir de las cuales surgen dendritas secundarias que están cubiertas con espinas (Pasik, et al, 1979)

Neuronas con dendritas lisas. Se clasifican en dos grupos:

Células grandes, alargadas y en forma de bulbo, que corresponden a las células grandes multipolares. Poseen dendritas rectas que se extienden formando un campo dendrítico elongado y un largo axón mielinizado.

Células pequeñas, redondas y con dendritas lisas, en las cuales no se ha demostrado la presencia del axón. Se les conoce también con el nombre de neuronas en forma de araña o aracnoides (Pasik et al, 1979).

Diferentes estudios sugieren que los sistemas aferentes del estriado terminan en las espinas de las dendritas (Hattori et al 1973; Grofova, 1975, Pasik et al, 1979). Se ha sugerido que los axones de las células con espinas dendríticas constituyen en gran parte las eferentes estriatales (Preston et al, 1980).

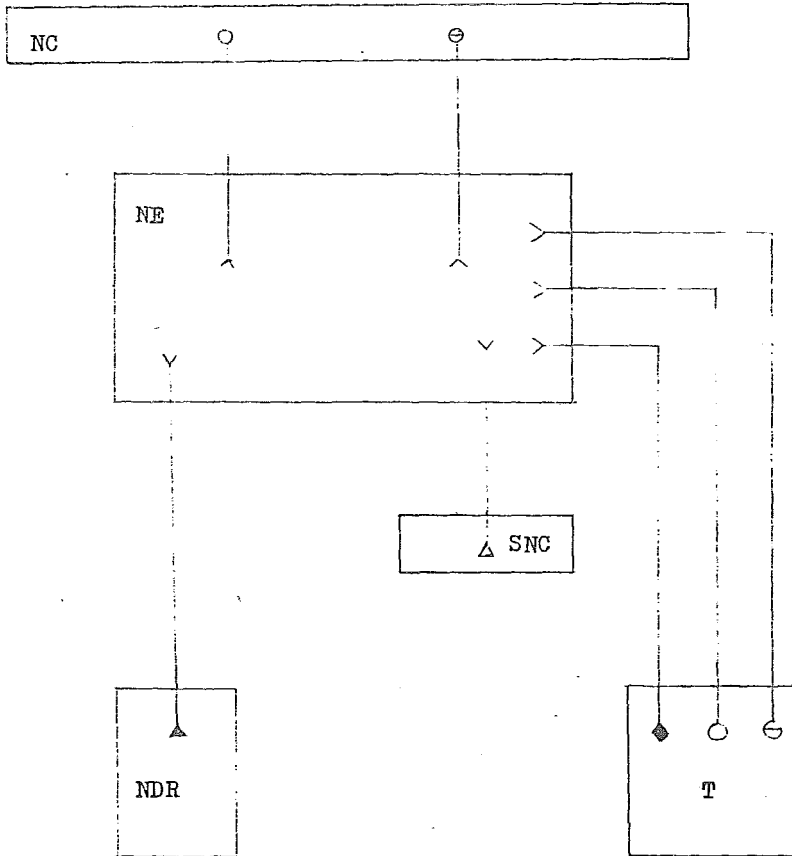
#### b) Aferentes estriatales.

En base a diferentes técnicas anatómicas se ha demostrado que las principales conexiones aferentes al estriado se originan en la corteza cerebral, en los núcleos intralaminares del tálamo, en la sustancia nigra y en los núcleos del raquí. A continuación se describirán estos conjuntos de fibras así como los neurotransmisores que contienen. Para una mayor referencia véase la Fig. 1.

#### Fibras corticoestriatales.

Estas fibras constituyen el mayor grupo de aferentes al estriado. Su existencia se ha demostrado en diferentes especies entre ellas la zarigüeya, la rata, el conejo y el mono (Grofová, 1979). Prácticamente todas las áreas de la neocorteza mandan fibras al estriado, abarcándolo en su totalidad. Es-

Fig. I. PRINCIPALES AFERENTES ESTRIATALES Y SUS NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS. PARA UNA MAYOR EXPLICACIÓN VEASE <sup>16</sup> EL TEXTO.



Abreviaturas: NC=neocorteza; NE=neostriado; SNC=sustancia nigra compacta; T=tálamo; NDR=núcleo dorsal del rafe.

Símbolos: O ácido glutámico; ⊖ ácido aspártico; Δ serotonina; Δ dopamina; ◆ acetilcolina.

tas fibras son en su mayor parte ipsilaterales (Graybiel y Ragsdale, 1979). Los estudios realizados en el mono y en la rata, han demostrado que las células que dan origen a esta vía se localizan en la mitad superior de la capa V de la corteza cerebral (Carpenter, 1981 a). Las neuronas que dan origen a esta vía, parecen tener axones delgados que poseen un curso recto y largo además de numerosas ramificaciones (Pasik et al, 1979). En la actualidad existe controversia en cuanto a si estas fibras son independientes de otras proyecciones subcorticales o si mandan colaterales a otras estructuras (Kitai et al, 1976; Brodal, 1981). En el mono, la vía corticoestriatal está organizada topográficamente en planos antero-posteriores, dorsoventrales y mediolaterales (Grofava, 1979). La ablación de la corteza frontal en la rata, disminuye únicamente los niveles de ácido glutámico en el estriado (Kim et al, 1977). Esta ablación afecta el mecanismo de recaptura de alta afinidad del ácido glutámico en el estriado de la rata (Divac et al, 1977). Estos experimentos sugieren que, al menos en parte, la vía corticoestriatal emplea ácido glutámico como neurotransmisor. También se ha sugerido la posibilidad de que esta vía emplee otro aminoácido: el ácido aspártico, como neurotransmisor (Streit, 1980); (véase Fig. 1)

#### Fibras talamoestriatales.

Se ha demostrado que esta vía se origina en los núcleos intralaminares del tálamo, a saber: el núcleo parafascicular, el núcleo centromediano, el núcleo central medial, el núcleo central lateral y el núcleo paracentral. En el gato y en el mono otros núcleos talámicos, pertenecientes a la línea media, también proyectan al estriado (Carpenter, 1981a). Debido a que los límites entre los núcleos centromediano y parafascicular, en algunos reportes no han sido identificados claramente, algunas veces se les denomina complejo centromediano-parafascicular (Carpenter, 1978; Carpenter, 1981a). En la rata se ha demostrado que las proyecciones del núcleo parafascicular abarcan grandes porciones del estriado, pero muy pocas áreas de la corteza (Herkenham, 1978). La vía talamoestriatal en la rata presenta una organización topográfica en planos dorsoventrales y rostrocaudales (Herkenham, 1978). Los axones que integran esta vía son gruesos, escasamente ramificados y en su trayecto

dan origen a apéndices semejantes a racimos de uvas (Pasik et al, 1979). Se ha demostrado que esta vía emplea acetilcolina - como neurotransmisor (Saelens et al, 1979). Por otro lado, se ha sugerido que en estas fibras se encuentran algunos aminoácidos, como el ácido glutámico y el ácido aspártico; que pudieran actuar como neurotransmisores también (Streit, 1980); véase Fig. 1).

### Fibras nigroestriatales.

La existencia de estas fibras ha sido confirmada en diferentes especies como el mono, el gato y la rata. Su origen se localiza en la parte compacta de la sustancia nigra, correspondiente al grupo celular A9 (Ungerstedt, 1971a; Faull y Mehler 1978; Beckstead et al, 1979). Las fibras que se originan en esta área se dirigen en un plano dorsomedial y se encuentran con una minoría que corre rostralmente, proveniente del área A8 y de otras áreas cercanas. Las fibras ascienden a lo largo del borde dorsomedial con dirección hacia el área prerubral y del hipotálamo lateral; penetran en la parte medial de la cápsula interna hasta alcanzar el globo pálido. Al llegar finalmente - al estriado cada axón se ramifica para formar una densa red -- terminal (Ungerstedt, 1971a; Dray, 1979; Grofova, 1979). Se ha sugerido una distribución topográfica de esta inervación en -- especies inferiores como la rata (Ungerstedt, 1971a). La vía - nigroestriatal es ipsilateral y monosináptica (Grofova, 1979; Dray, 1979), las fibras que la integran no contienen mielina, sus axones son finos, ramificándose en su parte terminal (Pasik, et. al, 1979). Se ha demostrado que la vía nigroestriatal es dopaminérgica (Ungerstedt, 1971a), sin embargo varios estudios han sugerido la existencia cerca del 20% de fibras nigroestriatales no dopaminérgicas (Hattori et al, 1973). Se ha sugerido la existencia de dos tipos de neuronas nigrales: el tipo I, identificada como célula dopaminérgica y el tipo II, --- identificada como célula no-dopaminérgica (Guyenet y Aghajanian, 1978). También se han propuesto dos tipos de terminales sinápticas: sinapsis asimétricas, las cuales podrían ser dopaminérgicas y sinapsis simétricas, que podrían ser no-dopaminérgicas (Hattori et al, 1973). A la fecha no se ha podido identificar la presencia de algún otro neurotransmisor en esta vía - (véase la Fig. 1).

### Fibras rafe-estriatales.

Esta vía se origina casi exclusivamente del núcleo dorsal del rafe, conocido como B7 (Carpenter, 1981 a). El núcleo dorsal del rafe se localiza en la sustancia gris periacueductal, ventral al acueducto cerebral (Carpenter, 1978). Esta vía es monosináptica (Miller et al, 1975) y está formada por axones gruesos, (Pasik, et al, 1979). Los estudios sugieren que esta vía emplea serotonina como neurotransmisor (Ungerstedt, 1971a) (véase la Fig. I).

### 3.4.- GLOBO PÁLIDO Y NÚCLEO ENTOPEDUNCULAR

Las vías eferentes del neostriado proyectan al globo pálido y a la sustancia nigra. Así el globo pálido constituye entonces una de las estructuras del neostriado. Estas fibras eferentes son finas y poco mielinizadas, forman pequeños haces conocidos como lápices de Wilson, los cuales convergen radialmente sobre el globo pálido, donde algunas fibras terminan, mientras otras sólo lo atraviesan. Más caudalmente estas eferentes cruzan el pedúnculo cerebral para posteriormente, penetrar a la sustancia nigra (Grofova, 1979; Brodal, 1981). El globo pálido posee una forma y tamaño parecida a la de una nuez del Brasil; su borde dorsomedial colinda con el segmento posterior de la cápsula interna, su borde ventral se extiende adyacente a la sustancia innominata y a los núcleos basales olfatorios (Carpenter, 1981a). Al principio de este capítulo se mencionó que el globo pálido, en especies superiores como el mono y el hombre, se encuentra dividido en un segmento externo y en un segmento interno, siendo el núcleo entopeduncular la estructura homóloga del segmento interno; en especies inferiores como la rata y el gato. Recibe su nombre porque el núcleo se encuentra encapsulado por las fibras del pedúnculo cerebral.

#### a) Citología

En el globo pálido han sido encontrados dos tipos de células: neuronas grandes o poligonales con axón largo y dendritas lisas y neuronas pequeñas con muy pocas dendritas cuyo número es inferior a las grandes. No se han observado diferencias citológicas entre los segmentos interno y externo del glo

bo pálido (Brodal, 1981; Carpenter, 1981a).

### b) Aferentes palidales.

Se ha reportado que las principales aferentes al globo pálido provienen del neostriado y del núcleo subtalámico; también se ha descrito que el globo pálido recibe aferentes, aunque en menor proporción, del núcleo accumbens (Jones y Mogensson, 1980). Se han reportado otras aferentes, provenientes al parecer de la formación reticular pontina y del borde ponto-medular (Graybiel y Ragsdale, 1979) aunque su existencia no ha sido confirmada. A continuación se describirán las dos principales aferentes palidales y los neurotransmisores presentes en ella. Para una mayor referencia véase la Fig. II

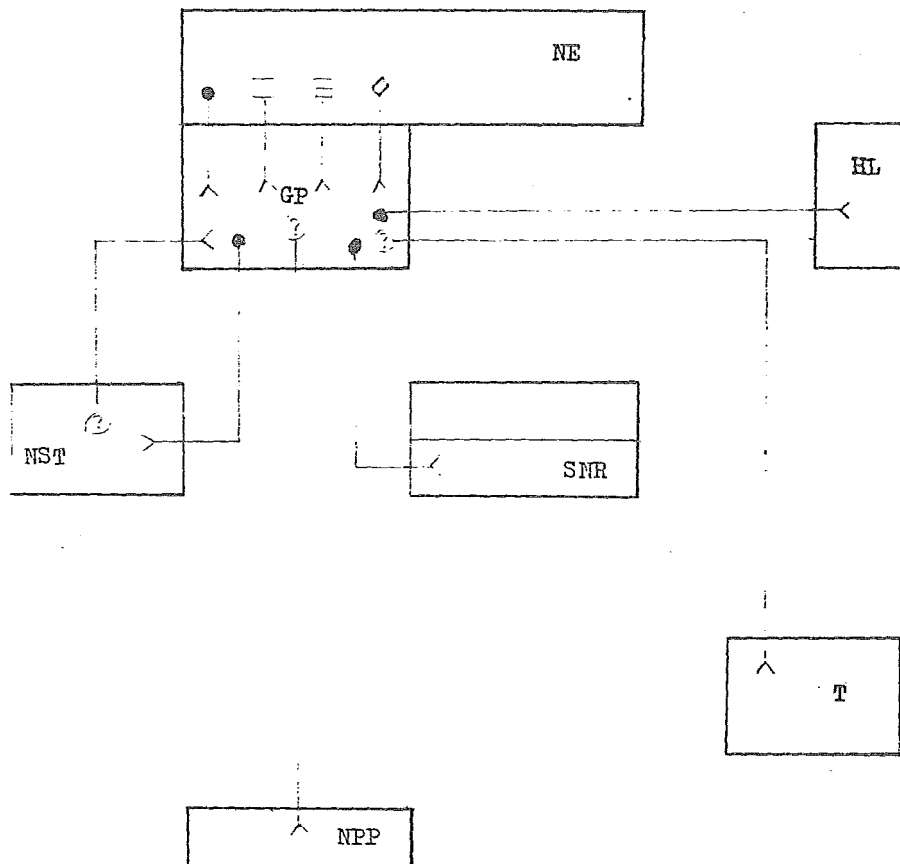
#### Fibras estriadopalidales.

La existencia de las fibras estriadopalidales ha sido confirmada en el mono, en el gato y en la rata, en estas especies se han observado características similares de organización topográfica en su sitio de proyección (Carpenter, 1981a; Grofova, 1979). Se ha señalado que parte de las fibras estriadopalidales son colaterales de la vía estriadonigral (Preston 1980). El globo pálido contiene niveles elevados del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y de la enzima responsable de su síntesis descarboxilasa del ácido glutámico (GAD). El corte entre el estriado y el globo pálido o las lesiones electrolíticas del estriado, producen una disminución en los niveles de GAD en el globo pálido (Nagy et al, 1978a) En la rata y en el gato, la proyección estriado entopeduncular también ha sido demostrada como gabaérgica (Nagy et al, 1978a, Glowinski, 1981). Otros estudios han demostrado que algunas fibras estriadopalidales utilizan algunos péptidos como la Leu-encefalina (Cuello y Paxinos, 1978) y la Met-encefalina (Glowinski, 1981; Staines et al, 1980) como neurotransmisores. También se ha reportado la presencia de sustancia P en esta vía (Staines et al, 1980); (Véase la Fig. II).

#### Fibras subtalámicopalidales.

La existencia de la vía subtalámicopalidales ha sido comprobada en el mono y en la rata (Carpenter y Strominger, 1967; Ricardo, 1980). En la rata se ha reportado que esta vía es ipsi-

Fig. II. PRINCIPALES AFERENTES Y EFERENTES DEL GLOBO PALIDO Y SUS NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO.



Abreviaturas: NE=neostriado; GP=globo pálido; HL=habenula lateral; SNR=sustancia nigra reticulada; T=tálamo; NST=núcleo subtalámico; NPP=núcleo pedunculo pontino.

Símbolos: ● GABA; □ Leu-encefalina; ≡ Met-encefalina; ◇, sustancia P; (?) se desconoce el neurotransmisor.

lateral (Ricardo, 1980) mientras que en el mono se ha observado que algunas fibras pertenecientes a esta vía terminan en el globo pálido contralateral (Carpenter y Strominger, 1967). En estas dos especies se ha demostrado que existe una organización topográfica muy similar (Carpenter y Strominger, 1967; Ricardo, 1980). En otros trabajos realizados en la rata, se ha observado que una sola célula del núcleo subtalámico manda eferentes directas tanto al globo pálido como al núcleo entopeduncular (Van Der Kooy y Hattori, 1980). A la fecha se desconoce el tipo de neurotransmisor presente en la vía subtalamicopalidal. Estudios fisiológicos sugieren que posiblemente involucre una sustancia con acción inhibitoria (Perkins y Stone, 1980); (véase la Fig. II).

### c) Eferentes palidales.

A pesar de que las células del globo pálido tienen un aspecto idéntico en los segmentos externo e interno, éstas dan origen a distintas proyecciones. En el mono, las fibras eferentes están distribuidas, dentro del globo pálido, en una secuencia rostrocaudal, (Kuo y Carpenter, 1973). El ansa lenticularis se origina en el segmento interno del globo pálido, sus fibras atraviesan el borde ventral del globo pálido y se extienden alrededor de la parte posterior de la cápsula interna, para después entrar en el campo H<sub>1</sub> de Forel. El fascículo lenticularis surge también del segmento interno del globo pálido y sus fibras atraviesan la cápsula interna, y entran al campo H<sub>2</sub> de Forel, para penetrar después al fascículo talámico (Carpenter, 1978; Brodal, 1981). A continuación se describirán los principales grupos de fibras eferentes del globo pálido; fibras pálido-subtalámicas, pálido-talámicas, pálido-nigrales, pálido-habenulares y pálido-tegmentales (véase la Fig. II).

### Fibras pálido-subtalámicas.

En el mono las fibras pálido-subtalámicas surgen únicamente del segmento externo del globo pálido; presentando una organización topográfica (Carpenter et al 1982b). Esta vía también ha sido descrita en la rata (Carter y Fibiger, 1978). La lesión del globo pálido produce una disminución en la concentración de GAD en el núcleo subtalámico (Fonnum y Walas, 1979), lo cual sugiere que esta vía emplea GABA como neurotransmisor



(Fig. II).

### Fibras palidotálámicas.

En el mono las fibras palidotálámicas avanzan por el fascículo talámico, para terminar en los núcleos talámicos ventral lateral y ventral anterior, presentando una organización topográfica (Kuo y Carpenter, 1973). En la rata se han observado fibras que se originan en el globo pálido y terminan en los núcleos talámicos reticular, ventromedial, ventrolateral y medialdorsal (Carter y Fibiger, 1978). En esta última especie, también se han observado fibras cuyo origen es el núcleo entopeduncular, y que terminan en los núcleos talámicos, ventromedial y parafascicular (Carter y Fibiger, 1978). Se desconoce el tipo de neurotransmisor presente en esta vía. Se ha demostrado que es monosináptica, sugiriéndose la posibilidad de que se trate de una sustancia con efecto inhibitorio (Uno et al, 1978 (Fig. II).

### Fibras pálido-nigrales.

Diversos estudios realizados tanto en la rata Hattori et al, 1975; Bunney y Aghajanian, 1976; Carter y Fibiger, 1978) como en el gato (Grofova, 1975) han demostrado su existencia. En el gato las proyecciones terminan preferentemente en la parte reticulada de la sustancia nigra; el núcleo entopeduncular también envía fibras, pero en menor proporción a la parte compacta de la sustancia nigra (Grofova, 1975). En la rata se ha descrito que las células del globo pálido proyectan principalmente a la parte compacta de la sustancia nigra (Hattori et al, 1975); a la parte reticulada de la sustancia nigra (Bunney y Aghajanian, 1976) o a ambas zonas (Carter y Fibiger, 1978). Se ha sugerido que esta vía emplee GABA como neurotransmisor (Brownstein et al, 1977); (Fig. II)

### Fibras pálido-habenulares.

Las fibras pálido-habenulares terminan en el núcleo habenular lateral (Carpenter et al, 1981b). En el mono se originan en el segmento palidal externo (Carpenter et al, 1981b), mientras que en la rata surge del núcleo entopeduncular o segmento interno (Carter y Fibiger, 1978). La lesión del núcleo entope-

duncular o segmento interno (Carter y Fibiger, 1978). La lesión del núcleo entopeduncular en la rata, produce una reducción en la actividad de GAD en la habénula lateral (Nagy et al, 1978b). Un resultado similar también se ha observado cuando se lesiona la estria medularis, vía por donde viajan las fibras pálido-habenulares (Gottesfeld et al, 1977). Estos datos sugieren que esta vía emplea GABA como neurotransmisor (Fig. II)

### Fibras pálido-tegmentales.

Se han descrito fibras descendentes que se originan en el globo pálido y que únicamente han podido ser seguidas hasta un nivel mesencefálico, no existiendo evidencia de que terminen en regiones más caudales. En el tejido humano se ha observado que el principal sitio de proyección de estas fibras es la parte compacta del núcleo pedúnculo-pontino. Este se encuentra parcialmente enclavado en las fibras del pedúnculo cerebeloso superior (Brodal, 1981; Graybiel y Ragsdale, 1979). A la fecha no se conoce qué sustancia neurotransmisora esté presente en esta vía! (Fig. II).

### 3.5 SUSTANCIA NIGRA.

La sustancia nigra representa otra estructura eferente del neostriado. Es el núcleo más grande que existe en el mesencéfalo, extendiéndose a lo largo de éste y situándose dorsal al crus cerebri. Debe su nombre a la presencia de un pigmento conocido como melanina, que le da la coloración oscura que la caracteriza en animales pigmentados. La sustancia nigra ha sido dividida, anatómica y funcionalmente, en dos partes: La parte compacta que es una región rica en células y la parte reticulada, que más bien posee fibras que la atraviesan. La sustancia nigra compacta (SNC) se encuentra dorsal a la sustancia nigra reticulada. Es la porción reticulada (SNR) la que abarca la mayor parte del núcleo (Carpenter, 1978; López-Antunez, 1979; Dray; 1979; Brodal, 1981).

#### a) Citología.

En cuanto a tamaño y forma, en la sustancia nigra existen una gran variedad de células. Tanto en SNC como en SNR se pueden encontrar células grandes con forma triangular o fusiforme

me, (Rinvik y Grofova, 1970; Carpenter, 1981a). También se observan células pequeñas acromáticas (Rinvik y Grofova, 1970). Estudios citológicos han revelado la existencia de tres tipos de células en la sustancia nigra de la rata; neuronas grandes y neuronas de tamaño mediano localizadas en SNC y neuronas pequeñas, localizadas en ambas divisiones, (Dray, 1979; Carpenter, 1981a).

Se considera que las neuronas de tamaño mediano de la SNC dan origen a la proyección nigroestriatal, mientras que la neurona de tamaño grande y algunas medianas, localizadas en SNR, dan origen a las otras eferentes nigrales (Dray, 1979). En estudios realizados en el gato, se ha observado que la sustancia nigra contiene células con espinas dendríticas y células con dendritas lisas (Rinvik y Grofova, 1970). También se ha reportado que las neuronas de la SNC proyectan sus dendritas a la SNR, formándose así un traslapamiento con los campos dendríticos de las células de SNR (Rinvik y Grofova, 1970). En la sustancia nigra se han reportado la presencia de diferentes sustancias neurotransmisoras, las cuales serán tratadas más adelante con detalle (Sección B). Cabe mencionar que se ha observado la liberación de dopamina en las dendritas que se proyectan a la SNR, pertenecientes éstas a las neuronas dopaminérgicas de la SNC (Nieullon et al, 1977).

#### b) Aferentes nigrales.

Algunas aferentes nigrales ya han sido descritas (fibras palidonigrales) (Fig. II). Existe gran controversia en cuanto a la existencia de algunas aferentes. No han sido plenamente confirmadas las fibras corticonigrales (Bunney y Aghajanian, 1976); Streit, 1980; Gerfen et al, 1982), las fibras accumbens nigrales (Bunney y Aghajanian, 1976), la conexión proveniente de la amígdala (Bunney y Aghajanian, 1976) y las fibras cerebelonigrales (Snider et al, 1976). En la rata, recientemente se han descrito fibras aferentes ipsilaterales provenientes del hipotálamo, del núcleo parafascicular del tálamo, así como también fibras contra laterales que se originan en el hipotálamo lateral posterior y fibras bilaterales cuyo origen se localiza en el área peribranquial pedúnculo pontina (Gerfen et al, 1982) En general, estas fibras aferentes han sido poco estudiadas, desconociéndose por ello las sustancias neurotransmisoras presentes en estas vías. A continuación se describirán las aferen

tes nigrales que más se han estudiado o sea aquellas que provienen del estriado, del núcleo subtalámico y de los núcleos del raquí. Para una mayor referencia véase la Fig. III.

#### Fibras estriadonigrales.

Esta vía se ha reportado en el mono, en la rata y en el gato (Carpenter, 1981a). En la rata, se ha demostrado que posee un arreglo topográfico y que las fibras que la integran se originan en casi todo el estriado, a excepción de la parte medial que termina principalmente en la SNR (Bunney y Aghajanian, 1976). La lesión electrolítica de las fibras estriadonigrales produce una disminución en la actividad de GAD o en la concentración de GABA en la sustancia nigra (García-Muñoz et al, --- 1977) demostrando con ello que esta vía es gabaérgica. Por --- otro lado, se ha descubierto que las fibras estriadonigrales contienen sustancia P (Brownstein et al, 1977). Las fibras que contienen GABA y sustancia P aparentemente son independientes (Brownstein, 1977); (Fig. III).

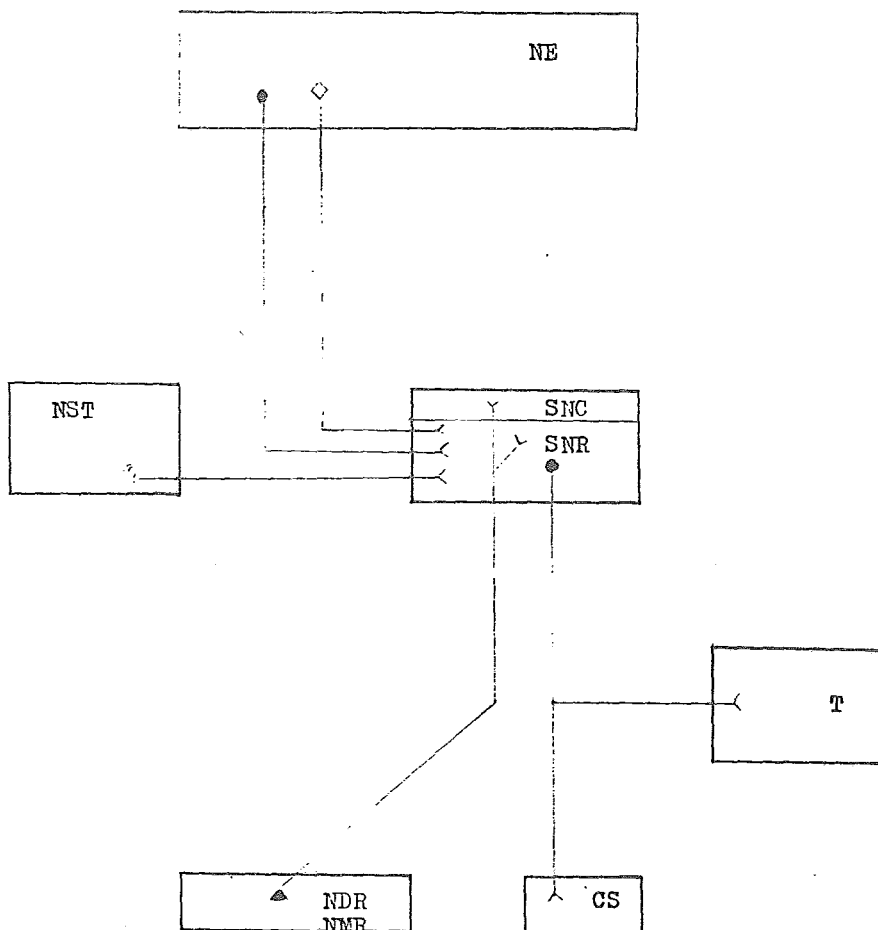
#### Fibras raquíenigrales.

Estas fibras raquíenigrales tienen su origen, en la rata, en los núcleos dorsal y medial del raquí (Bunney y Aghajanian, - 1976; Streit, 1980; Gerfen et al, 1982). Se ha observado que terminan tanto en la SNC como en la SNR (Bunney y Aghajanian, 1976) siendo a la vez una vía psilateral (Gerfen et al, 1982). Esta vía emplea serotonina (5-hidroxitriptamina) como neuro--- transmisor (Streit, 1980); (Fig. III).

#### Fibras subtálamonigrales.

Algunas dificultades metodológicas, como la cercanía entre los núcleos, habían puesto en duda la existencia de esta vía (Carpenter y Strominger, 1967). Trabajos realizados en la rata con técnicas de transporte axonal han confirmado su existencia (Ricardo, 1980; Gerfen et al, 1982). Así se ha observado que esta vía es ipsilateral (Gerfen et al, 1982), con una organización topográfica (Van der Kooy y Hattori, 1980) y que termina en la porción ventral de la SNR (Ricardo, 1980). Por otra parte se ha demostrado que las neuronas del núcleo subtalámico mandan ramificaciones axonales, tanto al globo pálido -

Fig. III. PRINCIPALES AFERENTES Y EFERENTES DE LA SUSTANCIA NIGRA Y SUS NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS. ALGUNAS FIBRAS AFERENTES (PALIDONIGRALES) SE MUESTRAN EN LA FIG. II , MIENTRAS QUE EN LA FIG. I SE ILUSTRAN OTRAS FIBRAS EFERENTES (NIGROESTRIATALES). PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO.



Abreviaturas: NE=neostriado; SNC=sustancia nigra compacta; SNR=sustancia nigra reticulada; NST=núcleo subtalámico; T=tálamo; CS=colículo superior; NDR=núcleo dorsal del raquí; NMR=núcleo medial del raquí.

Símbolos: ● GABA; ◇ Sustancia P; ▲ Serotonina; (?) Se desconoce el neurotransmisor.

como a la sustancia nigra, es decir, que una célula subtalámica inerva ambos núcleos (Van der Kooy y Hattori, 1980). A la fecha se desconoce qué sustancia neurotransmisora esté presente en estas fibras; (Fig. III).

### c) Eferentes nigrales.

Algunas fibras eferentes nigrales ya han sido descritas (fibras nigroestriatales). Para la SNR se ha demostrado que las eferentes poseen una organización topográfica o sea que se relaciona con el sitio de proyección (Faull y Mehler, 1978). Se ha descrito una vía eferente, originada en la SNR que proyecta al núcleo pedúnculo pontino (Faull y Mehler, 1978; Beckstead et al, 1979). Dos eferentes nigrales, en las cuales se ha realizado considerable cantidad de trabajo se describirán a continuación (véase la Fig. III).

#### Fibras nigrotalámicas.

En la rata se ha observado que estas fibras tienen su origen en la SNR (Faull y Mehler, 1978; Beckstead et al, 1979) y poseen, en parte, una organización topográfica (Herkenham, 1979). En otras especies se ha observado que esta vía termina en estructuras homólogas. En el mono, esta vía proyecta al núcleo ventral lateral y al núcleo ventral anterior del tálamo (Carpenter, 1981a). En el gato estas fibras terminan en el núcleo ventromedial y en el complejo ventral anterior ventrolateral del tálamo (Graybiel y Rasgado, 1979). En la rata se ha reportado que la parte ipsilateral de esta vía termina en los núcleos parafascicular, lateral dorsal y medial dorsal del tálamo (Beckstead et al, 1979; Gerfen et al, 1982). También se ha observado que la sustancia nigra manda fibras bilaterales al núcleo ventromedial del tálamo (Gerfen et al, 1982). La lesión de la sustancia nigra produce una disminución en la actividad de GAD en el núcleo ventromedial del tálamo (Di Chiara et al, 1979a; Kilpatrick et al, 1981). Estos estudios han sugerido que la vía nigrotalámica probablemente sea gabaérgica; (Fig. III).

#### Fibras nigrotectales.

Estas fibras se originan en la SNR (Faull y Mehler, 1978; Beckstead et al, 1979). Estudios realizados en el mono (Carpen

ter, 1981a) han demostrado una precisa organización topográfica. Tanto en el mono como en la rata, se ha demostrado que la proyección nigrotectal es bilateral (Carpenter, 1981a; Gerfen et al, 1982). Por otro lado se ha observado que gran parte de las células de SNR presentan un axón que se divide en dos, una ramificación termina en el colículo superior, mientras la otra lo hace en el tálamo (Bentivoglio et al, 1979). Dado que la vía nigrotalámica es gabaérgica, y se considera que la vía nigrotectal es una colateral de ésta, se podría esperar que la vía nigrotectal empleara GABA como neurotransmisor. Esta idea fue reforzada, cuando se lesionó la SNR y se observó una disminución en la actividad de GAD en el colículo superior (Di Chiara et al 1979a); (Fig. III).

### 3.6 NUCLEO SUBTALAMICO.

El núcleo subtalámico, también conocido como cuerpo o núcleo de Luys es un núcleo pequeño, con forma de lente, localizado junto a la superficie dorsomedial de la porción peduncular de la cápsula interna, formando así parte de la región subtalámica (Carpenter, 1978; Carpenter, 1981a).

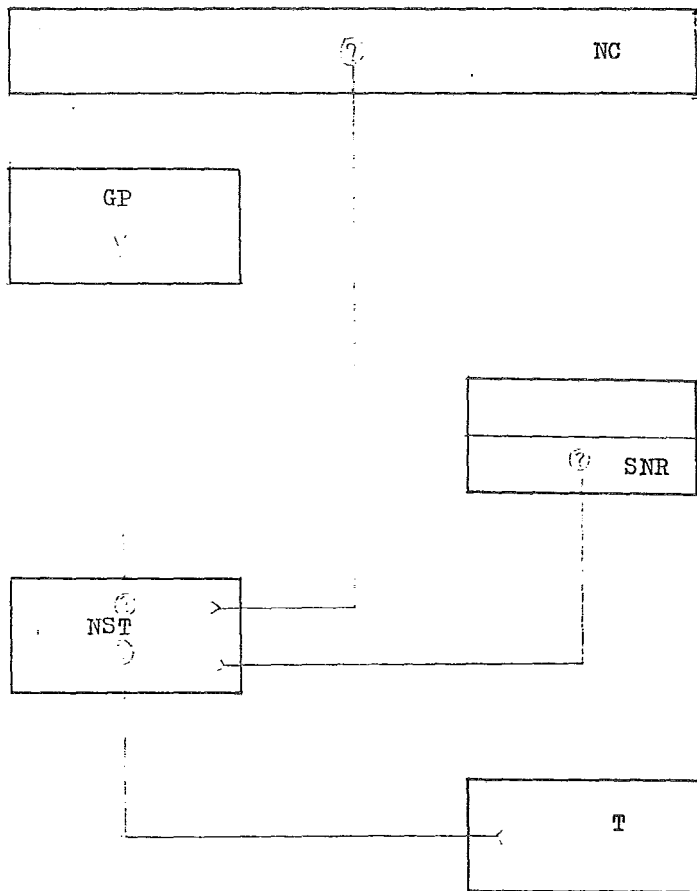
#### a) Citología.

Los estudios realizados en el mono han revelado que existen tres tipos de células: neuronas radiales, que poseen espinas somáticas y dendritas lisas; neuronas elongadas fusiformes, las cuales son menos numerosas y poseen dendritas polares y neuronas pequeñas, interneuronas, (Carpenter, 1981a; Melher, 1981)

#### b) Aferentes Subtalámicas.

Algunas fibras aferentes subtalámicas ya fueron mencionadas (fibras palidosubtalámicas) (Fig. II). Por otra parte, en diversos trabajos realizados en el mono no se ha podido establecer claramente la existencia de una vía nigrosubtalámica -- (Carpenter et al, 1981b). Sin embargo en la rata se han reportado eferentes nigrales que terminan en el núcleo subtalámico (Gerfen et al, 1982). Otra vía aferente que ha sido descrita en varios trabajos es aquella que surge de las áreas corticales 4,6,8 y 9 (Melher, 1981). También se ha reportado la existencia de una vía aferente cuyo origen se localiza en el nú---

Fig. IV. PRINCIPALES AFERENTES Y EFERENTES DEL NUCLEO SUB-<sup>30</sup>TALAMICO. OTRAS FIBRAS AFERENTES SE ILUSTRAN EN LA FIG. II (PALIDOSUBTALAMICAS). EN LA FIG. II SE MUESTRAN LAS FIBRAS EFERENTES SUBTALAMOPALIDALES, MIENTRAS QUE EN LA FIG. III SE PRESENTAN LAS FIBRAS EFERENTES SUBTALAMONIGRALES. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO.



Abreviaturas: NC=neocorteza; GP=globo pálido; SNR=sustancia nigra reticulada; NST=núcleo subtalámico; T=tálamo.  
 Símbolos: (?) se desconoce el neurotransmisor.



cleo pedúnculo pontino (Graybiel y Ragsdale, 1979). Poco es lo que se sabe acerca de la presencia de algún neurotransmisor - en estas vías (Fig. IV).

### c) Eferentes subtalámicas.

Algunas de estas fibras ya han sido descritas anteriormente (fibras subtalámicas y fibras subtalámopalidales). (Figs. II y III). En menor proporción se han descrito eferentes que terminan en el núcleo entopeduncular (Graybiel y Ragsdale, 1979) y en regiones talámicas e hipotalámicas (Ricardo, 1980); (Fig. IV).

Los estudios anatómicos de los ganglios basales han revelado la complejidad de las relaciones que mantienen entre sí y con otras áreas cerebrales los núcleos que los integran. Las conclusiones de estos trabajos han llevado a considerar que el estriado, el globo pálido, el núcleo entopeduncular, la sustancia nigra y el núcleo subtalámico en la actualidad no pueden ser considerados como parte del sistema extrapiramidal, siendo más adecuado ubicarlos dentro de un solo sistema motor. Así mismo estos trabajos han mostrado que el globo pálido y la sustancia nigra reticulada son las estructuras a través de las cuales, los ganglios basales se comunican con otras áreas cerebrales. Más adelante (Sección D) se mencionará que algunas conductas motoras son mediadas a través de estas estructuras y sus eferentes.

Los ganglios basales se ha demostrado la presencia de varias sustancias neurotransmisoras como la dopamina, la acetilcolina y el GABA, cuyas mayores concentraciones cerebrales se localizan en estos núcleos (McGeer et al, 1978). También se ha detectado la presencia de neuropéptidos como la sustancia P, la angiotensina, la colicistquinina entre otros (McGeer et al, 1979b), sustancias que posiblemente desempeñen el papel de neurotransmisores. Estos hallazgos han llevado a los investigadores a trabajar sobre los aspectos funcionales de estos núcleos de los cuales se mencionarán algunos en la siguiente sección.

Aún quedan por confirmar algunas relaciones anatómicas de los núcleos que integran los ganglios basales; sin embargo, el empleo de técnicas cada vez más específicas permitirán no únicamente confirmarlas sino también ampliarlas.

A 2.- FUNCIONES ADJUDICADAS A LOS GANGLIOS  
BASALES.

1.- COMENTARIO GENERAL

2.- FUNCIONES MOTORAS.

a) *Estimulación eléctrica*

b) *Registro de la actividad eléctrica.*

c) *Técnicas de lesión.*

3.- FUNCIONES SENSORIALES

a) *Registro de la actividad eléctrica.*

b) *Técnicas de lesión.*

4.- FUNCIONES COGNITIVAS

5.- FUNCIONES MOTIVACIONALES.

## 1.- COMENTARIO GENERAL.

La mera descripción anatómica de una estructura o región del sistema nervioso no proporciona la información necesaria para conocer el significado funcional. Es por ello que a las descripciones anatómicas se les deberían añadir por necesidad, descripciones funcionales. Así una descripción funcional sobre los ganglios basales permitirá extender mejor algunos conceptos expuestos en la sección anterior. Los investigadores han empleado diferentes enfoques metodológicos, los cuales han proporcionado valiosa información acerca del funcionamiento de estos núcleos. Sin embargo, el empleo de diferentes metodologías hace que un problema, en este caso de funcionamiento de los ganglios basales, sea abordado desde diferentes puntos de vista. Dependiendo del método que se emplee, a estos núcleos se les han adjudicado diferentes funciones; motoras, sensoriales, cognitivas y motivacionales. Dado que el tema de esta tesis se refiere a la inducción de trastornos motores, a continuación se hará énfasis en las dos primeras funciones y sólo algunos aspectos relevantes de las funciones cognitivas y motivacionales, serán tratadas brevemente. Todas las funciones se enfocarán alrededor de la definición de los ganglios basales que se dió al principio de esta sección (neocortical, globo pálido, núcleo entopendicular, sustancia nigra y núcleo subtalámico). La división de funciones que se presentará ha sido un tanto arbitraria; el único fin es expositivo y por ello se omitirán detalles inherentes a las metodologías empleadas. Antes de pasar a describir tales funciones, cabe mencionar, tomando como base la revisión anatómica hecha en la sección anterior, que los ganglios basales dan origen a muy pocas fibras que terminan a nivel romboencefálico y no se han descrito aquellas que terminen directamente en la médula espinal.

## 2.- FUNCIONES MOTORAS.

Diferentes métodos y técnicas se han empleado para estudiar las funciones motoras; tres de las más empleadas han sido: la estimulación eléctrica, el registro de la actividad eléctrica y el procedimiento de la lesión, siguiendo esta división se describirán los resultados sobre la función motora de acuerdo al cuadro B.

CUADRO B. FUNCIONES MOTORAS ADJUDICADAS A LOS GANGLIOS BASALES. PARA  
UNA MAYOR EXPLICACION, VEASE EL TEXTO.

34

TECNICA	ESTRUCTURAS ANATOMICAS	PRINCIPALES HALLAZGOS
a) Estimulación eléctrica	Neoestriado Globo pálido Sustancia nigra	El animal presenta torcimiento de la cabeza, asimetría corporal, conductas estereotipadas y el fenómeno llamado "arrest reaction".
	Neoestriado Globo pálido Sustancia nigra	La actividad neuronal no es uniforme en estas estructuras.
b) Registro de la actividad eléctrica (registro unitario)	Neoestriado Globo pálido Sustancia nigra	La actividad neuronal se correlaciona con movimientos de los brazos, las piernas y la boca. Posible organización somatotópica.
	Putamen	La actividad neuronal se correlaciona con movimientos lentos de los brazos.
	Neoestriado Globo pálido	La actividad neuronal se modifica por estimulación vestibular.
	Neoestriado	El animal presenta una asimetría corporal y un desplazamiento en círculo, conductas estereotipadas e hiperactividad.
c) Técnicas de lesión	Globo pálido	El animal no presenta alteraciones motoras gruesas.
	Sustancia nigra	El animal presenta asimetría corporal, hipocinesia, catalepsia, temblor y conductas estereotipadas.
	N. Subtalámico	El animal presenta discinesia y movimientos de tipo coreico.

### a) Estimulación eléctrica:

Desde hace 110 años (Ferrier, 1873) se ha reportado que la estimulación unilateral del estriado, realizada en animales concientes, produce un torcimiento de la cabeza, acompañado -- por un desplazamiento circular por parte del animal, en dirección contralateral (véanse las revisiones de Phillips, 1979; - Laurson, 1963; De Long y Georgopoulos 1981 y Pycock, 1980). -- Además de estos cambios asimétricos se ha observado una alteración conductual conocida en la literatura inglesa como "arrest reaction" durante la estimulación del núcleo caudado (McLennan et al, 1964), el putamen (Hassler y Dieckmann 1967) y la sustancia nigra (York, 1973). Esta alteración conductual consiste en una repentina detención de la actividad motora, manteniendo el animal el tono postural y los reflejos. Los animales se --- "congelan" en la posición que mantienen al inicio de la estimulación sosteniendo esta posición hasta que la estimulación termina (Forman y Ward, 1957; Stevens et al; 1961; Rubinstein y Delgado, 1963). Numerosos experimentos realizados en diferentes especies animales, empleando la estimulación eléctrica en el neostriado, han producido actividades estereotipadas tales como movimientos ipsilaterales de giro, el cual puede ser tanto corporal como de cabeza solamente; también se presenta parpadeo, lamidos, husmeo, salivación, cambios en la afectividad, cambios en la circulación y respiración; además en algunos casos se presenta coreatetosis de los miembros contralaterales y pérdida del tono muscular en el cuello (Laurson, 1963; De Long y Georgopoulos, 1981). Por otra parte, la estimulación del globo pálido en el gato ha producido un giro de la cabeza y un -- desplazamiento corporal contralateral (McLennan et al, 1964). Además, en la sustancia nigra de la rata se han obtenido resultados similares (Arbuthnot y Crow, 1971). Las pocas observaciones realizadas en humanos han mostrado que la estimulación de la cabeza del núcleo caudado produce una respuesta similar a la observada en los animales, (Van Buren, 1966). Sin embargo, las observaciones realizadas en humanos deben ser tomadas con precaución ya que se han realizado durante la cirugía empleada para el tratamiento de diversas enfermedades, caracterizadas por desórdenes motores. En general, una de las críticas que se le puede hacer a los estudios que emplean la estimulación eléctrica es la variabilidad en la utilización de diferentes valores de intensidad del estímulo, así como los cambios en la du-

ración del mismo. Las diversas estructuras anatómicas pueden tener diferente umbral; la colocación de un electrodo de estimulación puede modificar este umbral ya que la cicatrización o gliosis que se forma alrededor del electrodo produce cambios en la resistencia del tejido, lo que hace necesario un incremento en la intensidad de estimulación a medida que el experimento avanza (vgr. en los estudios crónicos). En estos casos es difícil cuantificar la extensión del área estimulada. Otro problema que presenta la técnica de estimulación eléctrica es la involucreción de fibras miélicas. Esta técnica no debería utilizarse para activar cuerpos celulares si estos están en la cercanía de fibras miélicas, ya que éstas responden a un menor umbral y por lo tanto el efecto observado se deberá a la actividad de las fibras, que en algunos casos pueden ser de paso, y no a las neuronas del núcleo que está siendo supuestamente estimulado. De esta manera las conductas que se presenten serán entonces atribuidas al núcleo que originalmente recibió la estimulación y esto puede no ser cierto. Este hecho ha llevado en muchas ocasiones a la obtención de diferentes resultados: Laursen (1963) encontró que la reacción de congelamiento por la estimulación del núcleo caudado era debida a la extensión de la corriente a la cápsula interna. Por lo contrario McLennan (1964) mostró que la cápsula interna no participaba en esta respuesta. En la literatura se han reportado resultados contradictorios en cuanto a la dirección del giro inducido por la estimulación de algunas estructuras de los ganglios basales (véase la revisión de Pycock, 1980). También se ha observado que la administración de anestésicos, aun en pequeñas dosis afectan a las respuestas motoras producidas por la estimulación de los ganglios basales, en animales en estado de vigilia (De Long y Georgopoulos, 1981).

#### b) Registro de la Actividad Eléctrica.

Una de las técnicas empleadas para investigar la participación de los ganglios basales en aspectos motores, ha sido el registro de la actividad unitaria (es decir, la actividad de una sola neurona registrada por medio de un microelectrodo) en animales en estado de vigilia, entrenados a realizar diferentes tareas.

Los estudios han mostrado que la frecuencia de la descarga neuronal en monos en estado de vigilia, entrenados a perma-

necesarios, no es uniforme en las diferentes estructuras de los ganglios basales. Algunos autores definen este hallazgo como la actividad "espontánea" de estos núcleos (De Long y Georgopoulos, 1981). Las células del globo pálido presentan patrones tónicos de descarga caracterizados por una frecuencia de disparo alta, mientras que las células estriatales muestran un patrón de descarga de menor frecuencia (De Long, 1972; Matsunami y Cohen, 1975). Las células de la sustancia nigra compacta presentan una frecuencia baja de descarga (De Long y Georgopoulos, 1979).

Otros estudios han trabajado sobre la posible correlación entre la actividad celular y los movimientos de partes específicas del cuerpo. En el núcleo caudado y el putamen del mono se ha observado que la actividad de algunas neuronas está relacionada a los movimientos del brazo (tanto ipsilaterales como contralaterales) en varias tareas (Rolls et al, 1979). Se ha observado que la actividad de las neuronas del globo pálido se relaciona con movimientos del brazo y pierna contralaterales y con movimientos particulares de los brazos y de la boca, relacionados con la alimentación (Rolls et al, 1979). Existe controversia en cuanto a este último resultado, ya que no se ha podido determinar con precisión si las células responsables de este efecto pertenecen en realidad al globo pálido o a regiones ventrales a él. Trabajos realizados en la sustancia nigra del mono ha mostrado que la actividad de las células está correlacionada con movimientos de la boca (Rolls et al, 1979). En conjunto, estos estudios sugieren la existencia de una organización somatotópica de los núcleos que forman los ganglios basales (De Long y Georgopoulos, 1979). Otros trabajos han tratado de establecer de qué manera los ganglios basales intervienen en la regulación del movimiento. Se ha planteado que participan en la generación de movimientos lentos y suaves, los cuales pueden ser regulados en su velocidad (Kornhuber, 1974). Esta hipótesis fue probada en monos los cuales se entrenaron para la realización de movimientos rápidos y lentos de los brazos; se encontró que un porcentaje grande de neuronas del putamen fueron activadas durante los movimientos lentos, mientras un porcentaje muy bajo fue activado por movimientos rápidos (De Long, 1974). Otros estudios han enfocado su atención a la posible asociación de los ganglios basales con mecanismos involucrados en la postura y el equilibrio. En estudios realizados en el mono se ha observado que algunas células del globo pálido

do y del putamen incrementan su actividad como consecuencia de la inclinación estática a que fue sometido el animal (Anderson 1977). Sin embargo no está claro si los cambios en la actividad de las células están relacionados a estas manipulaciones o a las contracciones musculares. La estimulación eléctrica en monos, a través de pulsos aplicados en trenes en los núcleos vestibulares, ha producido cambios en la actividad de las células del núcleo caudado y del globo pálido (Matsunami y Cohen, 1975). Estos resultados han planteado la posibilidad de que exista una relación entre los ganglios basales y los núcleos vestibulares, (véase la discusión en la sección experimental). Una limitación a los experimentos que estudian la actividad de células de los ganglios basales es el hecho de que por muy bien entrenado que esté un animal para llevar a cabo una tarea éste realiza actividades simultáneas, las cuales pueden interferir e incluso provocar la actividad que se registra.

### c) Técnicas de lesión.

En varios experimentos se ha encontrado que las lesiones unilaterales realizadas en el estriado de diferentes especies, como el gato, la rata, el mono y el conejo, no producen alteraciones motoras gruesas; sin embargo se ha observado que los animales presentan una asimetría corporal y un giro hacia el lado operado, (véanse las revisiones de Laurson, 1963; Glick et al, 1976, Pycok, 1980; De Long y Georgopoulos, 1981). Las lesiones bilaterales del estriado, realizadas en diferentes especies, han mostrado que los animales presentan una tendencia a caminar o correr hacia adelante. Trabajos realizados en el perro (Delgado, 1979) o en el gato (Villablanca y Olmstead, 1982) han mostrado que a pesar de los obstáculos que se les ponga, los animales tienden a caminar hacia adelante, empujándolos, sin intentar rodearlos. La lesión bilateral del núcleo caudado en el gato (Villablanca y Olmstead, 1982) ha mostrado que el animal presenta una conducta estereotipada así como una lentitud en su actividad motora. El animal es incapaz de realizar cambios rápidos de una actividad motora a otra; así como de realizar dos tareas motoras concurrentes. La lesión bilateral en la rata produce una hiperactividad motora así como también una hiperactividad a la estimulación sensorial (Kirby, 1973).

Por otra parte, diversos trabajos realizados en el globo



pálido han mostrado en general que las lesiones unilaterales -- confinadas al globo pálido no producen alteraciones motoras -- gruesas (De Long y Georgopoulos, 1981). En varias ocasiones -- las técnicas de lesión han abarcado los dos segmentos en que -- se divide el globo pálido; por ello se han hecho intentos por realizar lesiones selectivas empleando sustancias neurotóxicas como el ácido kaínico. Esta neurotoxina es un análogo rígido -- del ácido glutámico que por efectos, aún no totalmente esclarecidos, sobre los cuerpos celulares, produce su muerte sin afec-- tar a los axones presentes en la región (véase sección D.3). -- La lesión unilateral del núcleo entopeduncular con esta sustan-- cia en la rata, no produce alteraciones motoras gruesas (Pati-- ño, tesis no publicada). La inyección unilateral de ácido kaí-- nico en el segmento interno del globo pálido en el mono, produ-- jo una severa alteración en la realización de una tarea moto-- ra; este efecto fue observado poco después de su administra-- ción (De Long y Georgopoulos, 1981). Las lesiones bilaterales del globo pálido, producidas por electrocoagulación, no produ-- cen alteraciones motoras gruesas; sólo se observa una ligera -- bradicinecia (MacLean, 1978).

La lesión unilateral de la sustancia nigra, en los que -- se abarca tanto la parte compacta como la parte reticulada, ha producido varias alteraciones motoras, como una ligera acine-- cia y giro de la cabeza y el cuerpo hacia el lado lesionado -- (véase las revisiones de Pycok, 1980 y de De Long y Georgopou-- los, 1981). Las lesiones bilaterales en el mono, que abarcan -- ambas porciones de la sustancia nigra, han producido hipocine-- sia, lentitud en los movimientos y tendencia a mantener postu-- ras fijas (Stern, 1966). Se ha buscado la aplicación de nuevas técnicas que permitan una lesión selectiva y eficaz; esto se -- ha logrado gracias a la administración de 6-hidroxi dopamina -- (6-OHDA), neurotoxina que destruye únicamente células catecolá-- mínérgicas. Así, se ha observado que la inyección unilateral -- de 6-OHDA en la sustancia nigra produce una degeneración única -- mente en las células de la parte compacta, cuyo efecto motor -- crónico se caracteriza por la presencia de una postura asimé-- trica, con la cabeza y la cola desviada hacia el lado de la le-- sión, acompañada por hipocinecia (Ungerstedt, 1971b; Ungerstedt 1971c; Ungerstedt 1971d; Ungerstedt, et al, 1973; Ungerstedt, -- 1974). La lesión bilateral produce un incremento más severo de estos síntomas; dependiendo de la eficacia de la lesión, se ha

observado que los animales presentan catalepsia, acinesia, rigidez y un ligero temblor, (Ungerstedt et al, 1973; Ungerstedt, 1974). Se ha observado que la administración de anfetamina, -- agonista dopaminérgico, produce una agitación motora, que consiste en la repetición continua de algunas conductas. La inyección bilateral de 6-OHDA en la sustancia nigra suprime estas -- conductas (Ungerstedt, 1974).

También se ha intentado lesionar de manera selectiva, la parte reticulada de la sustancia nigra; la lesión unilateral -- produce una postura asimétrica así como un desplazamiento corporal controlateral a la lesión (Olianas et al, 1978). La le-- sión bilateral produce un efecto motor crónico caracterizado -- por conductas estereotipadas y una hiperreactividad a los estí-- mulos externos. (Olianas et al, 1978). En ambos casos se empleó ácido kaínico para obtener una lesión selectiva.

Con respecto al núcleo subtalámico, los experimentos rea-- lizados en el mono, han revelado que la lesión produce una dis-- cinencia caracterizada por movimientos involuntarios, violento, de gran amplitud y persistentes de tipo coreico (Carpenter, -- 1981a). Se ha observado que estos síntomas se presentan en los miembros contralaterales, en el mono siendo la parte más afectada la extremidad inferior (Brodal, 1981). Para producir es-- tos síntomas es necesario que por lo menos el 20% del núcleo -- sea destruido (Brodal, 1981). Cabe destacar que las lesiones -- realizadas en especies inferiores no producen los síntomas des-- critos. Otros trastornos motores asociados a estados fisiopato-- lógicos de los gánglios basales, serán descritos más adelante (sección B).

Entre las limitaciones a las que se enfrentan las técni-- cas de lesión, se encuentran la especificidad de las mismas, -- que en algunos casos, gracias a las neurotoxinas, han sido re-- sueltos al menos en parte. Sin embargo la selectividad de una neurotoxina puede ser diferente dependiendo del sitio de inyección, del volumen empleado, de la concentración y de los compo-- nentes del vehículo es que se le administra. La difusión de -- estas sustancias es otra de las limitaciones de estas técni-- cas. Las técnicas de lesión electrolítica presentan el inconve-- niente de la extensión de la lesión, ya que la corriente eléc-- trica puede afectar tanto a las fibras de paso como a las es-- tructuras adyacentes. Otras limitaciones a que se enfrentan en

general los investigadores que utilizan las técnicas de lesión son los efectos crónicos o agudos producidos por los procedimientos de la cirugía en sí o por efectos colaterales postoperatorios. La ablación de una estructura así como la interrupción de fibras aferentes o eferentes, afecta de manera indirecta a otras regiones cerebrales, algunas veces no relacionadas directamente con la estructura o vía que se desea estudiar. -- Las limitaciones de estas técnicas, se ven superadas por el empleo de grupos controles adecuados; sin embargo, en la literatura se encuentran resultados contradictorios, que pueden deberse a las limitaciones mencionadas. Independientemente de Éstas, cuando se realiza una lesión se debe considerar que se está alterando el funcionamiento de una estructura, lo que da como resultado la alteración de estructuras ligadas anatómicamente y funcionamiento a ella; será la alteración global la responsable de los trastornos motores observados.

### 3.- FUNCIONES SENSORIALES.

El interés enfocado hacia el estudio de las funciones motoras ha hecho a los investigadores olvidarse o pasar por alto los elementos sensoriales involucrados en dichas funciones. Algunos de estos elementos ya han sido mencionados en la sección anterior, aunque de manera indirecta. Diferentes técnicas se han empleado para estudiar la participación de los ganglios basales en las funciones sensoriales. Dos de estas técnicas se rán descritas a continuación de acuerdo al cuadro C: el registro de la actividad eléctrica y las técnicas de lesión.

#### a) Registro de la actividad eléctrica

Estudios realizados en animales en estado de vigilia han mostrado que las manipulaciones pasivas de estructuras como los músculos, los tendones y las articulaciones producen respuestas en las células del globo pálido, núcleo subtalámico y parte reticulada de la sustancia nigra (De Long y Georgopoulos, - 1979). En estos trabajos se observaron poco las respuestas a la manipulación del pelo o de la piel y no se observaron respuestas producidas por estimulación visual o auditiva.

En experimentos realizados en monos se ha observado que las neuronas de la cabeza del núcleo caudado y del putamen res

CUADRO C. FUNCIONES SENSORIALES ADJUDICADAS A LOS GANGLIOS BASALES. PARA UNA MAYOR EXPLICACION, VEASE EL TEXTO.

42

TECNICA	ESTRUCTURAS ANATOMICAS	PRINCIPALES HALLAZGOS
a) Registro	Sustancia nigra	La actividad neuronal se modifica por las manipulaciones pasivas de los músculos, los tendones y las articulaciones.
de la	Globo pálido	
actividad	N. Subtalámico	
eléctrica		
(registro	Neocestriado	La actividad neuronal se modifica por eventos que requieren discriminación visual.
unitario)		
	Neocestriado	Las neuronas responden a la estimulación somática, visual, auditiva y olfatoria.
	Globo pálido	
b) Técnicas	Sustancia nigra compacta	El animal es incapaz de orientarse hacia los estímulos táctiles, auditivos, visuales y olfatorios aplicados al lado contralateral a la lesión.
de lesión		
	N. Caudado	El animal presenta el llamado síndrome de aproximación compulsiva.

ponden a eventos que requieren una discriminación visual. Por ejemplo, la presentación visual de comida es un estímulo que produce una mayor actividad en las células de la cabeza del núcleo caudado y del putamen (Rolls et al, 1979). Este efecto no se observa cuando se presentan diferentes objetos, ni se relaciona a respuestas motoras del animal (Rolls et al, 1979).

Diversos trabajos han señalado la existencia en el estríado de neuronas clasificadas como polisensoriales, es decir, células que se caracterizan por una convergencia de diferentes modalidades sensoriales (Krauthamer, 1979). Esta convergencia sensorial también se ha observado en el globo pálido y en el núcleo caudado del gato después de la estimulación somática, visual y auditiva (Laurson, 1963). Por otra parte, potenciales provocados han sido registrados en la cabeza del núcleo caudado del gato como consecuencia de la estimulación somática, auditiva, visual y olfatoria siendo los potenciales somatosensoriales los más grandes y los más estables (Albe-Fessard et al, 1960).

Se postula que el significado funcional de las células polisensoriales podría relacionarse con procesos de atención y orientación hacia un estímulo. Desafortunadamente la mayor parte de esos trabajos se han realizado en animales bajo anestesia, aunque también se han empleado animales en libre movimiento. En estos últimos trabajos el estudio de la actividad polisensorial es difícil, ya que varía en función de la actividad general.

#### b) Técnicas de lesión.

Las alteraciones motoras debidas a la lesión de una estructura de los ganglios basales llevan como consecuencia a la pérdida en mayor o menor grado de la capacidad sensoriomotora. A manera de ejemplo se describirán dos casos a continuación. La lesión unilateral de la sustancia nigra compacta en la rata, por medio de 6-OHDA, produce una severa negligencia sensorial en el lado contralateral, el animal no puede orientarse hacia los estímulos táctiles, auditivos, olfatorios y visuales aplicados a ese lado del cuerpo (Ungerstedt et al, 1973 Ungerstedt, 1974). En estos mismos trabajos se observa que después de cierto tiempo se presenta una ligera recuperación de algunas modalidades sensoriales. Se sugiere que la negligencia

sensorial impide al animal obtener agua y alimento, provocando con ello adipsia y afagia (Ungerstedt et al, 1973; Ungerstedt, 1974). Por otra parte, la lesión bilateral del núcleo caudado en el gato, produce una serie de conductas denominadas síndrome de aproximación compulsiva, caracterizado por la conducta de aproximación y de seguimiento del gato hacia una persona, animal u objeto con fuerte tendencia a establecer contacto físico, (Villablanca y Olmstead, 1982). Al parecer la estimulación visual es la modalidad sensorial más efectiva para producir la aproximación y el seguimiento; los animales siguen de manera persistente, con movimientos de la cabeza y de los ojos cualquier objeto que se mueve ya sea vertical u horizontalmente dentro de su campo visual; un ruido repetitivo puede distraer y redirigir la aproximación hacia un objeto, sin embargo la combinación de un estímulo sonoro con uno visual incrementa la posibilidad de acercamiento (Villablanca y Olmstead 1982). Esta conducta ha sido explicada en base a que la lesión hace que el animal sea incapaz de transferir su atención de un estímulo a otro.

En la actualidad se conoce poco acerca de las funciones sensoriales mediadas por los ganglios basales. Es indudable que estas funciones están participando en los aspectos motores, cognitivos y motivacionales de la conducta. En forma general los trabajos revisados sugieren que durante la realización de una tarea, los elementos sensoriales están participando en ella. Desafortunadamente en la mayoría de las ocasiones los elementos sensoriales pasan desapercibidos por el interés que tiene el experimentador en el estudio de otras conductas, quedando así en duda la importancia de estos elementos en la ejecución de dichas conductas.

#### 4.- FUNCIONES COGNITIVAS.

El término cognitivo es aplicado en el caso de los ganglios basales, a las respuestas que implican procesos de aprendizaje y retención así como su manifestación conductual, que son estudiadas en diferentes paradigmas de aprendizaje como la prevención pasiva (Wyres et al, 1968; Grinberg et al, 1979), el condicionamiento clásico (Prado-Alcalá et al, 1973), el condicionamiento instrumental u operante (Prado Alcalá et al, 1973; Villablanca y Olmstead, 1982) y la inhibición condicionada --

(Brust-Carmona et al, 1971). Algunas de las funciones ya mencionadas es probable que involucren tanto elementos cognitivos como motivacionales. Dentro de los núcleos que forman los ganglios basales, es el neostriado (caudado y putamen) el que ha recibido la mayor atención en el estudio de las funciones cognitivas. Esto se debe probablemente a que el estriado, aparte de las aferentes de la corteza motora, recibe fibras de las -- llamadas áreas de asociación entre ellas, las de la corteza -- prefrontal. Un trabajo realizado en el mono, ha sugerido que -- algunas funciones de la corteza pueden tener una representa--- ción en sitios específicos del núcleo caudado, planteando la -- posibilidad de que este núcleo sustituye las funciones de la -- corteza, en ausencia de ésta (Divac et al, 1967). Otros estu-- dios se han enfocado a la tarea de esclarecer la participación del neostriado y de manera especial del núcleo caudado en pro-- cesos de aprendizaje y retención. Para ello se han empleado -- diversas técnicas: la inyección intracerebral de sustancias ta-- les como anestésicos locales (Brust-Carmona et al, 1971) o cló-- ruo de potasio (KCl 3M) (Prado-Alcalá et al, 1973), la estimu-- lación eléctrica (Wyres et al, 1968) y diversas técnicas de le-- sión (Villablanca y Olmstead, 1982, Grinberg, et a, 1979). La -- dificultad en determinar si las alteraciones en el aprendizaje son debidas a una deficiencia motora que impide al animal máni-- festar la conducta aprendida o si en realidad es incapaz de in-- tegrar la información asociada a la tarea que realiza, es una -- crítica que se le ha hecho a estos trabajos. Un experimento -- realizado por Grinberg et al, (1974) trata de aclarar esta con-- troversia. Ratas normales o implantadas, pero que no recibie-- ron estimulación eléctrica en el estriado, fueron restringidas en su actividad motoral y en esta posición observaron a otras -- ratas realizar una respuesta instrumental en una caja de Skin-- ner. Cuando se colocaron estos animales observadores en la mis-- ma caja de Skinner, fueron capaces de realizar la conducta ins-- trumental en un tiempo más corto que los animales a los que ha-- bían visto ejecutar la tarea (aprendizaje por imitación). Sin -- embargo, ratas que fueron sometidas a estimulación eléctrica -- en el estriado, durante el periodo de observación, fueron inca-- paces de adquirir la respuesta instrumental observada. Este -- trabajo sugiere que el estriado está participando de manera im-- portante en la integración de información perceptual, la cual es necesaria para la adquisición de nuevas conductas y que el -- aspecto motor, no es necesario para dicha integración.

No es el estriado la única estructura de los ganglios basales que ha sido involucrada en procesos cognitivos. La estimulación eléctrica, unilateral de la parte compacta de la sustancia nigra, durante o inmediatamente después de la adquisición de una tarea de prevención pasiva, evita la retención de esta respuesta (Routtenberg y Holzman, 1973). Estos resultados han sido confirmados realizando una lesión unilateral de la vía nigroestriatal aunque la lesión bilateral no produjo ninguna alteración. De esta manera se ha sugerido que la deficiencia en la retención podría ser mediada a través de la vía nigroestriatal. Se propone que la estimulación nigral da como resultado un incremento en la liberación de dopamina en el estriado, lo que altera procesos importantes para la consolidación (Fibiger, 1977). Como ya se mencionó (Sección A.) las lesiones tanto unilaterales como bilaterales de la vía nigroestriatal, producen serias deficiencias motoras, las cuales disminuyen la capacidad del animal para mantener o adquirir una respuesta instrumental, por ello es difícil estudiar un paradigma de aprendizaje en estos animales. Para resolver esta dificultad Ungerstedt et al. (1977) sometieron a sus animales a una prueba de nado. Para ello emplearon un laberinto cerrado en forma de Y el cual contenía agua. Ya que las ratas tendían a orientarse hacia la luz, uno de los brazos estaba iluminado y cerrado, mientras que el otro estaba oscuro y abierto, siendo éste la salida. La posición de los brazos fue alternada en diferentes ensayos. Los animales con lesión bilateral de la vía nigroestriatal a pesar de su acinesia, pudieron nadar y aprendieron a salir por el brazo oscuro, pero fueron incapaces de invertir la tarea, es decir salir después por el brazo iluminado. En este trabajo se sugiere que los animales lesionados son incapaces de realizar una discriminación espacial.

Los ganglios basales han sido relacionados tradicionalmente con los aspectos motores de la conducta. Las conclusiones de los trabajos revisados sugieren que la integridad funcional de estos núcleos es necesaria para la adquisición y consolidación de nuevas pautas conductuales, sin la intervención de elementos motores. De las conclusiones de estos trabajos se desprende la importancia que los ganglios basales pueden tener durante el desarrollo de un organismo (véase sección C.3).



## 5.- FUNCIONES MOTIVACIONALES.

Algunos aspectos de la función motivacional ya han sido mencionados anteriormente en esta sección. Se recordará que - las lesiones unilaterales o bilaterales de la vía nigroestriatal o de la parte compacta de la sustancia nigra, producen -- adipsia y afagia que pueden conducir a la muerte del animal - (Ungerstedt 1971c; Ungerstedt et al, 1973; Ungerstedt, 1974). La técnica más empleada para estudiar la función motivacional ha sido la autoestimulación eléctrica intracraneal. En esta - técnica se utiliza la implantación permanente de electrodos - de estimulación en ciertas áreas cerebrales, localizadas este reotóxicamente. Después de un período de recuperación postope ratoria, a los animales colocados en una caja de Skinner, se les conectan los electrodos a una fuente de estimulación. Pul sos muy breves de corriente son administrados a través de los electrodos al área cerebral escogida cada vez que la palanca de la caja de Skinner es accionada por el animal. De esta manera, el animal es capaz de autoestimularse intracranealmen-- te. Con esta técnica se han encontrado diferentes sitios que producen autoestimulación en el estriado de la rata (Phillips, et al, 1976; Phillips, 1979). En estos trabajos los sitios en los que se obtuvo una mayor tasa de autoestimulación fue la - parte rostral del neostriado. Se observó que la autoestimula ción era acompañada por alteraciones motoras como el giro de la cabeza y el levantamiento del animal en sus patas traseras. También se ha observado autoestimulación en la parte compacta de la sustancia nigra; como esta área contiene células que -- producen dopamina como neurotransmisor (sección A.1) se planteó la posibilidad de que la dopamina interviniera en la autoestimulación. Así, se ha observado que la administración de - anfetamina, agonista dopaminérgico, incrementa la respuesta - de autoestimulación (Phillips, 1979; Fibiger, 1977), mientras que la lesión ipsilateral de la sustancia nigra compacta con - 6-OHDA disminuye la intensidad de esta respuesta (Phillips et al, 1976). A pesar de estos resultados, no se puede afirmar - que la vía dopaminérgica nigroestriatal está mediando la res-- puesta de autoestimulación. Es muy probable que la dopamina in teractuó con otros sistemas neuroquímicos en el neostriado -- (véase sección D); el resultado de esta interacción daría como consecuencia una facilitación en la respuesta de autoestimula ción.

De manera general estos trabajos sugieren que algunas -- estructuras de los ganglios basales y los sistemas neuroquímicos presentes en ellas (vgr. sistema dopaminérgico nigroestriatal), son importantes para la expresión de estados motivacionales. Por otra parte, en opinión de Routtenberg (1979) las vías anatómicas que median la respuesta de autoestimulación podrían también intervenir en los procesos del aprendizaje y la consolidación.

Desde principios de siglo los gánglios basales han constituido un enigma para los investigadores, quienes han abordado su estudio desde diferentes enfoques los que a su vez han llevado a plantear la participación de estos núcleos, como centros de integración necesarios para la ejecución de algunas -- conductas. Los estudios mencionados en esta sección han llevado a sugerir la participación de los ganglios basales en aspectos motores, sensoriales, cognitivos y motivacionales de la -- conducta. Las conclusiones de estos trabajos han conducido a un cambio en el concepto funcional de los ganglios basales, -- en el sentido de que estos núcleos no pueden ser considerados únicamente como centros de control motor. Sin embargo una conclusión como esta no es compartida por algunos autores, ya que a partir de los estudios sobre las condiciones fisiopatológicas presentes en las enfermedades que afectan a estos núcleos, de las que hablaremos en la siguiente sección, han surgido datos (Marsden, 1982) que apoyan la opinión de que los gánglios basales únicamente están relacionados con mecanismos de control motor.

Dada la complejidad anatómica y funcional que ha sido -- evidente a lo largo de la revisión hecha en esta sección, es probable que los ganglios basales jueguen un papel importante en funciones que ni siquiera imaginamos que posean. Así, por -- ejemplo, su participación en mecanismos posturales y desequilibrio (véase la discusión de la sección experimental) apenas comienza a esclarecerse.

## B.- FISIOPATOLOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES

### 1.- COMENTARIO GENERAL

### 2.- ENFERMEDAD DE PARKINSON

- a) *Etiología*
- b) *Sintomatología*
- c) *Cambios fisiopatológicos y neuroquímicos.*
- d) *Terapéutica.*

### 3.- COREA DE HUNTINGTON

- a) *Etiología*
- b) *Sintomatología*
- c) *Cambios fisiopatológicos y neuroquímicos*
- d) *Terapéutica.*

### 4.- OTRAS ENFERMEDADES Y DESORDENES ASOCIADOS CON LOS GANGLIOS BASALES.

4.1.- *Corea de Sídenham*

4.2.- *Atetosis doble*

4.3.- *Discinécia tardía*

4.4.- *Tics.*

4.5.- *Síndrome de Haller Vorr'en-Spatz*

4.6.- *Enfermedad de Wilson*

4.7.- *Hemibalismo.*

## 1.- COMENTARIO GENERAL.

A pesar de que algunas enfermedades que involucran a los ganglios basales ya habían sido descritas muchos años antes, - no fue hasta finales del siglo XIX, que desórdenes específicos del movimiento fueron relacionados a una patología de estas estructuras cerebrales. G. Anton en 1896, realizó la descripción de una doble atetosis congénita, que asoció a alteraciones bilaterales del putamen. Posteriormente en 1912 K. Wilson proporcionó mayores pruebas sobre la relación que guardan las lesiones de estos núcleos y la rigidez, el temblor y las alteraciones de la postura. Los problemas originados a partir de las epidemias de encefalitis letárgica, entre 1918 y 1925, hicieron surgir un gran interés en la fisiopatología de estos núcleos, el cual se ha mantenido vigente hasta la época actual. Antes de pasar a describir algunas enfermedades relacionadas con los ganglios basales, es conveniente explicar algunos términos que se emplean para designar a los desórdenes del movimiento, presentes en dichas enfermedades.

De acuerdo a Yung (1983), el término desórdenes del movimiento se aplica a movimientos anormales que pueden afectar las funciones motoras en su totalidad o en un grupo específico de músculos. Estos desórdenes son involuntarios, espontáneos y en la mayoría de los casos desaparecen durante el sueño.

**Acinesia e hipocinesia:** es la lentitud para mover partes del cuerpo que participan en la locomoción; no hay espontaneidad en los movimientos y se asume una postura corporal rígida y fija. También se presenta un sentimiento subjetivo de fatiga y falta de energía (Yung, 1983).

**Bradicinesia:** es la reducción en la velocidad del movimiento, sin que exista parálisis (Cote, 1981).

**Atetosis:** consiste en movimientos sinuosos, lentos, sin objetivo, que se presentan junto con un retorcimiento de la muñeca y de la mano, mientras los dedos permanecen extendidos. También algunas veces se presenta en los pies. Se incrementa al tratar de realizar movimientos voluntarios y frecuentemente coexiste con la coreoatetosis (Cote, 1981; Yung, 1983).

M-0023430

**Corea:** palabra que en griego significa baile, Consiste en sacudidas musculares involuntarias, que afectan a la cara, a los miembros y a los músculos proximales y distales. Estas sacudidas son aritmicas y rápidas (Yung, 1983).

**Distonia:** está constituida por contracciones musculares lentas e ininterumpidas que dan como resultado una postura -- corporal anormal (Yung, 1983).

**Balismo:** consiste en movimientos violentos y repentinos, a manera de lanzamientos, principalmente de los brazos, aunque también se presentan en las piernas. Se le llama hemibalismo cuando sólo es unilateral. Estos síntomas pueden presentarse también durante el sueño (Yung, 1983).

**Temblo:** está constituido por movimientos involuntarios, rítmicos de diferentes partes del cuerpo, debidos a alteraciones en las contracciones de músculos opuestos. Existen diferentes tipos de temblor que se clasifican de acuerdo al desorden al que se hallan asociados (Yung, 1983; Brodal, 1981).

**Mioclonus:** es una contracción espasmódica, irregular, -- sin ritmo, a manera de sacudida que puede presentarse en uno o varios músculos (Yung, 1983). Las sacudidas mioclónicas ocurren fisiológicamente durante el sueño.

**Espasmo:** Es un movimiento involuntario semejante a una sacudida, que se presenta en un grupo de músculos (Yung, 1983)

**Tics:** son sacudidas involuntarias de grupos musculares -- pequeños las cuales ocurren repetidamente, de manera estereotipada a ciertos intervalos (Brodal, 1981).

**Discinesia:** es un término que se emplea de manera general para designar varias formas de movimiento involuntaria, siendo usado en diferentes contextos (Yung, 1983).

En general los síntomas que acompañan a las enfermedades de los ganglios basales se clasifican en dos tipos:

- 1) Alteraciones del tono muscular
- 2) Presencia de movimientos involuntarios de diversas -- formas (Brodal, 1981).

En algunas ocasiones se presentan desórdenes autonómicos debido supuestamente a lesiones concomitantes del hipotálamo - o de las fibras de paso (Brodal, 1981).

A continuación se describirán (Cuadro D) de manera somera dos enfermedades muy asociadas a los ganglios basales y que han sido ampliamente estudiadas: la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington. Posteriormente se mencionarán de manera general algunas otras enfermedades que también afectan a -- los ganglios basales como la corea de Sídenham, la atetosis - doble, la discinesia tardía, la enfermedad de Wilson y el hemi- balismo entre otras. Como ya se estudió en el capítulo ante- - rior, por definición los ganglios basales incluyen al núcleo - caudado, al putamen, al globo pálido, al núcleo entopeduncular a la sustancia nigra y al núcleo subtalámico. Otras estructu- - ras que posiblemente también participan en algunos síntomas de estas enfermedades, sólo serán mencionadas.

## 2.- ENFERMEDAD DE PARKINSON.

En 1817 James Parkinson, médico inglés que trabajaba en Londres, caracterizó por primera vez esta enfermedad conocida también con el nombre de parálisis agitante.

a) Etiología.- En la actualidad se desconoce cuál pueda ser la causa u origen de la enfermedad idiopática; parece ser que ocurre de manera natural y que no es consecuencia de otra enfermedad. Se han descartado factores hereditarios, sugirién- dose que posiblemente algunos mecanismos etiológicos ya han si- do establecidos varios años antes de que los síntomas se mani- fiesten (Larsen y Calne, 1982). De esta idea se ha planteado - la posible existencia de "Períodos de alto riesgo", en la mi- tad de la vida adulta o antes; sensibles a las situaciones am- bientales que de alguna manera predispongan a la adquisición - de esta enfermedad (Larsen y Calne, 1982). Sin embargo, estos períodos no han sido definidos, ni siquiera ha sido comprobada su existencia. Se piensa que posiblemente la exposición a sus- tancias tóxicas o a infecciones virales que afectan al sistema nervioso, puedan ser agentes que induzcan esta enfermedad (Lar- sen y Calne, 1982). Esta enfermedad afecta a hombres y a muje- res en igual proporción presentándose con mayor frecuencia en- tre los 60 y 80 años, aunque también se han reportado casos de

CUADRO D. PRINCIPALES ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS GANGLIOS BASALES. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO

C A M B I O S:

ENFERMEDAD	FISIOPATOLOGICOS	NEUROQUIMICOS	SINTOMAS	TRATAMIENTO
Enfermedad de Parkinson (idiopática)	Degeneración de la vía nigroestriatal.	Disminución de los niveles de dopamina en el complejo nigro-estriado-palidial.	Rigidez, temblor, acinesia, bradicinesia.	Administración de agonistas dopaminérgicos (L-Dopa). Administración de agentes anticolinérgicos. Implantes de tejido.
Corea de Huntington	Atrofia del núcleo caudado y del putamen. Agrandamiento ventricular.	Disminución de los niveles de GABA, acetilcolina y sustancia P en diferentes estructuras de los ganglios basales. Incremento en la concentración de dopamina en el núcleo caudado.	Movimientos coreicos. Deterioro mental	No existe una terapia efectiva. Los antagonistas dopaminérgicos son útiles en la disminución de los síntomas.

parkinsonismo juvenil (Byer y Dexter, 1983).

Otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Parkinson tienen una etiología distinta proveniente de la arterioesclerosis (parkinsonismo arterioesclerótico), de la encefalitis letárgica (parkinsonismo postencefálico) o de la administración de fármacos antipsicóticos (parkinsonismo inducido por neurolepticos: discinesia tardía) (Denny-Brown, 1962; Cote, 1981).

b) Sintomatología.- La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades de los ganglios basales mejor caracterizada. Presenta tres síntomas que la identifican: rigidez, temblor y acinesia (Denny-Brown, 1962; Hornykiewicz, 1966; Cote, 1981). Sin embargo, uno o dos síntomas pueden estar ausentes u otros signos pueden estar presentes de manera inconsistente (Brodal, 1981). Los mecanismos neurofisiológicos subyacentes a estos síntomas no han sido bien establecidos. Se ha sugerido que el temblor y la rigidez son consecuencia de la pérdida de una función inhibitoria (Hornykiewicz, 1966). Los movimientos voluntarios son muy lentos, pero la fuerza muscular se mantiene (Brodal, 1981). No está muy claro si la mayor deficiencia se centra en la planeación o ejecución de los movimientos que realizan los pacientes (Larsen y Calne, 1982), pero ciertamente ésta es una condición incapacitante para muchos de ellos. La rigidez cambia la apariencia del paciente, los movimientos pendulares de los brazos al caminar desaparecen o se reducen, su fisonomía pierde la mímica normal adoptando una expresión denominada "cara de máscara", el habla es lenta y monótona (Brodal, 1981). Otra característica de esta enfermedad es el temblor, aunque sólo está presente en un 80% de los pacientes (Byer y Dexter, 1983). El temblor es descrito como rítmico, con una frecuencia de 4 a 7 ciclos por segundo. Ocurre principalmente en las extremidades superiores y es unilateral generalmente al principio de la enfermedad (Byer y Dexter, 1983). Básicamente es un temblor en reposo, cuya frecuencia varía durante el día y se incrementa en situaciones tales como emoción, atención del paciente al temblor, y la fatiga física (Byer y Dexter, 1983). Además de los trastornos mencionados, se ha observado que la mayoría de los pacientes presentan síntomas de depresión y en algunos casos un deterioro intelectual. En un estudio se encontró que el 90% de los pacientes estudiados presentaron síntomas de depresión, mientras que sólo un tercio de la población examinada (89 pacientes)



presentó alteraciones en sus capacidades intelectuales (Mindham, 1970). Existe controversia en cuanto al deterioro intelectual que sufren los pacientes, pues como se deduce del estudio anterior, no todos los enfermos presentan esta incapacidad. Se ha observado que el deterioro intelectual motora, que en aquellos que presentan una ligera rigidez y acinesia (Marttilla y Rinne, 1976). En la actualidad no hay acuerdo en cuanto a si la depresión es un síntoma inherente a la enfermedad o surge como una respuesta emocional, ante la condición de incapacidad motora que sufre el enfermo.

c) Cambios fisiopatológicos y neuroquímicos.- La enfermedad de Parkinson fue el primer trastorno del sistema nervioso central, en el cual un defecto en el metabolismo de un neurotransmisor fue relacionado a un desorden fisiopatológico. A principios de la década de los sesenta Carlsson (1959) observó que prácticamente toda la dopamina cerebral (alrededor del 80%) se encontraba localizada en el cuerpo estriado. Poco después, gracias a los estudios postmortem realizados en humanos, el alto contenido de dopamina estriatal fue relacionado con la existencia de una vía dopaminérgica estriatal, cuyo origen es la sustancia nigra. Hornykiewicz (1966) observó que los pacientes que habían muerto con enfermedad de Parkinson, presentaban una disminución significativa de los niveles de dopamina en el complejo nigro-estriado-palidial. La correlación entre la deficiencia dopaminérgica y los síntomas presentados por el paciente son apoyados por dos evidencias: primero, en pacientes con síntomas predominantemente unilaterales (hemiparkinsonismo), la deficiencia dopaminérgica es más significativa en el estriado contralateral a los síntomas (Hornykiewicz, 1973) y segundo, el grado de acinesia se correlaciona significativamente con la deficiencia en los niveles de dopamina estriatal (Hornykiewicz, 1973).

Consistente con estas observaciones se ha reportado que la actividad de la tirosina hidroxilasa, enzima que participa en la síntesis de dopamina, se encuentra disminuida en la sustancia nigra, putamen y núcleo caudado de pacientes con esta enfermedad (McGeer y McGeer, 1976a).

Por otra parte se han observado cambios en las células de la sustancia nigra por ejemplo, las neuronas desarrollan in

clusiones citoplasmáticas visibles conocidas como cuerpos de - Lewis. Estas han sido observadas en mayor o menor grado, en to dos los tipos de Parkinson excepto en el inducido por neurolepticos (Denny-Brown, 1962). Concomitante a estas inclusiones, - las células de la sustancia nigra degeneran y mueren, de tal - manera que en casos avanzados se observa una ausencia de células y una gliosis en la parte compacta de la sustancia nigra - (Seab, 1983).

La administración de drogas anticolinérgicas ha proporcionado cierta mejoría para algunos síntomas de esta enfermedad, lo cual ha sugerido la posible participación de la acetilcolina. Sin embargo, se ha encontrado que la actividad de la - enzima responsable de la síntesis de la acetilcolina, la colinoacetil-transferasa (CAT), no sufre cambios en el núcleo caudado de pacientes que podrían explicar los efectos terapéuticos de las drogas anticolinérgicas serán descritos en la sección D.

También se ha observado que la GAD se encuentra disminuída en el globo pálido, la sustancia nigra y el putamen (McGeer y McGeer, 1976). En opinión de Marsden y Sheehy (1981) estos - cambios de GABA deben ser tomados como secundarios, con respecto a la disfunción principal que es la pérdida de la dopamina (véase sección D). La administración de drogas gabérgicas no - produce mejoría en los síntomas.

Pese a que los estudios mencionados anteriormente, así - como muchos otros han proporcionado información referente a -- los mecanismos de esta enfermedad, aún estamos lejos de entenderlos. Es de interés señalar que en varios casos de Parkinson, no han sido encontrados cambios patológicos en la sustancia nigra, mientras que en otras ocasiones este núcleo se ha encontrado alterado, en ausencia de los síntomas que caracterizan - a esta enfermedad (Brodal, 1981).

d) Terapéutica.- El tratamiento de esta enfermedad se inició hace poco más de 100 años, cuando un estudiante de Charcot sugirió el uso de alcaloides de la belladona como la atropina y la escopolamina (los cuales poseen propiedades anticolinérgicas), para disminuir la excesiva salivación que presentaban -- los pacientes. Por medio de este tratamiento se encontró una - mejoría en los síntomas de la rigidez y el temblor. A partir -

de entonces se desarrollaron agentes sintéticos anticolinérgicos e incluso se llegó a pensar que los síntomas de esta enfermedad eran debidos a una alteración en la transmisión colinérgica. El descubrimiento de una deficiencia dopaminérgica en esta enfermedad ha llevado a plantear una interacción acetilcolina-dopamina, cuyo desbalance sería responsable de los síntomas de la enfermedad. En la sección correspondiente a los modelos animales (sección D) se mencionarán algunos mecanismos que explican la alteración acetilcolina-dopamina. Otra aproximación terapéutica es la cirugía estereotáxica; sin embargo el surgimiento de nuevos fármacos hizo que este tratamiento prácticamente desapareciera. En la actualidad son muy raros los casos de Parkinson que son tratados por medio de la cirugía. La idea original en la farmacología de esta enfermedad fue proporcionar dopamina, pero como ésta no atraviesa la barrera hematoencefálica, se administró L-DOPA, metabolito precursor de la dopamina (Hornykiewicz, 1966). Gran parte de la L-DOPA es metabolizada sistemáticamente por lo que menos de 0.1% llega al cerebro, de aquí que haya que administrar grandes cantidades, teniendo como consecuencia efectos colaterales como alucinaciones y discinecias (Cote, 1981). Nuevos fármacos como la carbidopa, que se puede administrar en menor cantidad, han sido empleados con éxito. Muchas otras drogas que afectan diferentes pasos en el metabolismo de la dopamina han sido empleadas con mayor o menor éxito. Recientemente se han abierto otras posibilidades terapéuticas para esta enfermedad, gracias a los injertos de tejido cerebral. Ratas con una previa lesión unilateral o bilateral de la sustancia nigra, a las cuales se implantan células fetales de la sustancia nigra, muestran una recuperación parcial de las funciones perdidas por la lesión Björklund et al, 1980).

A mediados de 1982, neurocirujanos del Hospital Karolinska de Estocolmo, Suecia, extrajeron tejido de la médula adrenal de un paciente severamente afectado por la enfermedad de Parkinson y lo implantaron en el núcleo caudado del mismo paciente. Aunque no hubo gran mejoría, el paciente requirió posteriormente una menor dosis de L-DOPA (de un 80 a un 85% menos). Un año más tarde siguiendo el mismo procedimiento se realizó otra operación, en una paciente completamente paralizada por la enfermedad; después de la cirugía, se observó una recuperación en los movimientos de los brazos y de los músculos faciales (Kolata, G, 1982 y McKean, K. 1984). Estos resultados po---

drían sugerir que quizás el tratamiento con fármacos podría ser sustituido por el implante de tejido.

### 3.- COREA DE HUNTINGTON.

En 1872, George Huntington, médico norteamericano reportó esta enfermedad en un grupo de pacientes, que pertenecían a varias familias habitantes de East Hampton, Nueva York.

a) *Etiología.*- La etiología de esta enfermedad es hereditaria y autosómica. Las estadísticas sugieren que la enfermedad es transmitida por el padre (Spokes, 1981). La incidencia de esta enfermedad es de 5 por cada 100,000 habitantes (Spokes, 1981). Aunque los primeros síntomas pueden surgir a cualquier edad, generalmente ocurren entre los 30 y los 50 años, cerca del 5% de los casos reportados se inicia antes de los 20 años y en raras ocasiones se presenta en niños (Brodal, 1981; Spokes, 1981).

b) *Sintomatología.*- Desde un punto de vista clínico, esta enfermedad se caracteriza por una combinación de síntomas físicos y mentales, los cuales pueden aparecer de manera independiente o concomitante (Spokes, 1981). En los primeros estadios de la enfermedad se presentan movimientos sin intención de la cara y de las extremidades, frecuentemente trastornos emocionales como conductas impulsivas e irresponsables preceden al desarrollo de estos movimientos (Spokes, 1981). En casos juveniles se ha observado rigidez muscular, bradicinecia, espasmos, temblor e incluso ataques epilépticos; trastornos psiquiátricos como manía, depresión e intentos de suicidio (Spokes, 1981). Al principio de la enfermedad, los movimientos coreicos pueden estar limitados a una parte del cuerpo, de la cara o de un brazo, pero a medida que se desarrolla la enfermedad, tienden a involucrar toda la musculatura del cuerpo. En casos extremos el paciente no puede permanecer en reposo (Brodal, 1981). Si la musculatura facial está involucrada, el habla y el paso de los alimentos se ven afectados. Generalmente en los últimos estadios de la enfermedad, aparecen trastornos de la capacidad mental caracterizados por cambios emocionales, daño de la memoria a corto plazo, incapacidad para manejar el conocimiento adquirido y una lentitud en el procesamiento de la información. La esperanza de vida de los pacientes es de 12 años a partir de los primeros síntomas, pero en los pacientes

juveniles, es mucho menor (Brodal, 1981; Spokes, 1981).

c) Cambios fisiopatológicos y neuroquímicos.- Las estructuras que están más involucradas en esta enfermedad son el núcleo caudado y el putamen. Estos núcleos presentan una atrofia concomitante a un agrandamiento de los ventrículos. Al principio de la enfermedad y a nivel microscópicos se presenta una disminución en la cantidad de neuronas pequeñas estriatales; posteriormente todas las neuronas desaparecen al mismo tiempo que se presenta un aumento en el número de astrocitos (Seab, 1983; Brodal, 1981). Por otro lado, también se observa un engorgamiento y un adelgazamiento de la corteza cerebral, acompañados por una pérdida de neuronas, principalmente en la región frontal y en girus precentral (Brodal, 1981; Spokes, 1981). En la corea de Huntington se ha encontrado que la principal deficiencia neuroquímica, es una disminución significativa en los niveles de GABA en la sustancia nigra, el globo pálido, el putamen, el núcleo caudado, la corteza occipital y en la corteza temporal (Perry, et al, 1973). Estos resultados han sido corroborados por la reducción de la actividad de GAD, (enzima responsable de la síntesis de GABA) en el núcleo caudado, el putamen, el globo pálido (Bird et al, 1973; McGeer y McGeer, 1976a) y la sustancia nigra (McGeer y McGeer, 1976a). Cabe señalar que en la corteza frontal no se han observado cambios significativos (Bird et al, 1973). También se ha reportado una disminución en la actividad de CAT, en el núcleo caudado (Bird et al, 1973; McGeer y McGeer, 1976a). Por otra parte se ha observado un decremento en los niveles de sustancia P en la sustancia nigra (Kanazawa et al, 1971). Un incremento en la concentración de dopamina se ha encontrado en el núcleo caudado de pacientes afectados con esta enfermedad sugiriendo la posibilidad de que la vía nigroestriatal permanezca intacta (Spokes, 1981). Todos estos resultados han hecho pensar que la corea sea consecuencia de un desbalance en la interacción de la dopamina, la acetilcolina y el GABA (Spokes, 1981) (Véase la sección D).

d) Terapéutica.- En la actualidad no existe una terapia efectiva contra esta enfermedad debido principalmente, a que en la corea de Huntington se ven afectadas diferentes poblaciones celulares. Antagonistas dopaminérgicos se han empleado con cierto éxito para controlar la corea. Este tratamiento ha he-

cho pensar que la vía dopaminérgica nigroestriatal, está involucrada en la generación de movimientos coreicos (Spokes, --- 1981). Drogas con acción gabaérgica aparentemente no tienen -- efectos terapéuticos (Marsden y Sheehy, 1981).

#### 4.- OTRAS ENFERMEDADES Y DESORDENES ASOCIADOS CON LOS GANGLIOS BASALES.

##### 4.1. Corea de Sindenham.

Se le conoce también como corea menor o corea infeccio-- sa, siendo una enfermedad benigna. Se presenta a edad temprana con mayor incidencia en niñas frecuentemente después de una in-- fección como la fiebre reumática. Los desórdenes del movimien-- to son similares a los observados en la corea de Huntington. Poco es lo que se conoce al respecto de su fisiopatología, de-- bido en parte a la escasez de estudios postmortem. (Brodal, 1981)

##### 4.2 Atetosis doble

Los síntomas clínicos involucrados en la atetosis doble afectan todo el cuerpo, pero particularmente las manos, la boca y el -- cuello, junto con rigidez. En cuanto a su fisiopatología, se -- ha observado en estudios postmortem, que el segmento externo -- del putamen presenta un tono jaspeado, en ambos lados; como -- causa de este trastorno se menciona a la anoxia durante el na-- cimiento (Denny-Brown, 1962).

##### 4.3.- Discinecia tardía

Es un desorden motor que se manifiesta por movimientos involun-- tarios, especialmente se ven afectados los grupos musculares -- facial-linguo-bucales. Es un desorden inducido médicamente, ya que es causado por un tratamiento prolongado de drogas antipsi-- cóticas las cuales bloquean la transmisión dopaminérgica (Carl-- sson y Lindqvist, 1963). También se ha reportado que este de-- sorden se presenta en sujetos de edad avanzada, quienes nunca han recibido medicamentos antipsicóticos (Blowers, 1983).

##### 4.4 Tics.

Los tics pueden tener su origen en enfermedades que presentan un daño cerebral extenso, ya que en algunas ocasiones son sín--

tomas iniciales de la enfermedad de Parkinson y de la corea de Huntington (Brodal, 1981). Sin embargo en la mayoría de los casos, son atribuidos a causas psicogénicas; en algunas ocasiones se considera que son expresiones motoras de estados de ansiedad. La frecuencia de los tics es incrementada por la ansiedad o la fatiga física y es disminuida por la relajación, la actividad sexual o la supresión voluntaria; los tics desaparecen durante el sueño (Kaufman, 1981).

#### 4.5 Síndrome de Hallervorden-Spatz.

Es un desorden frecuente que afecta principalmente a niños y adolescentes, se caracteriza por una progresiva rigidez de las extremidades, precedida por movimientos coreicos, atetosis y mioclonus, así como también por ataques epilépticos y deterioro mental. Se ha observado una pérdida de células, gliosis y pigmentación anormal del globo pálido y de la parte reticulada de la sustancia nigra, así como también depósitos anormales de hierro en esta estructura (Denny-Brown, 1962; Seab, 1983).

#### 4.6 Enfermedad de Wilson

Conocida también como degeneración hepato-lenticular, la etiología de esta enfermedad es un error congénito en el metabolismo que se traduce en una acumulación de cobre (el cual se encuentra unido a las proteínas) en diferentes órganos principalmente en el hígado y en los ganglios basales, siendo el putamen la estructura más afectada. Esta enfermedad se caracteriza por una progresiva rigidez, temblor, cirrosis hepática y hepatitis recurrente (Denny-Brown, 1962).

#### 4.7 Hemibalismo.

La etiología de este desorden es una lesión vascular unilateral del núcleo subtalámico, se caracteriza por movimientos involuntarios y violentos de la pierna y el brazo contralateral a la lesión, así como también del tronco y del cuello. A veces los movimientos anormales son restringidos a un brazo o a una pierna (monibalismo), siendo frecuentemente el brazo la parte más afectada. Se presenta hipotonía y pérdida de la fuerza muscular (Denny-Brown, 1962). En algunos casos de hemibalismo

mo, no se ha observado lesión en el núcleo subtalámico (Brodal, 1981).

Desde principios de siglo se ha relacionado a los ganglios basales con enfermedades que se caracterizan por alteraciones motoras. La enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington han sido los trastornos más estudiados; sin embargo en la actualidad aún se desconoce mucho acerca de sus mecanismos fisiopatológicos. La corea de Sinderham, la atetosis doble, la diseínecia tardía, la enfermedad de Wilson y el hemibalismo -- son algunos desórdenes que están relacionados con un mal funcionamiento en algunos núcleos que integran los ganglios basales. Sus mecanismos fisiopatológicos aún no están bien conocidos.

A través del enfoque neurológico, el cual ha sido revisado en esta sección, se ha sostenido la tesis de que los ganglios basales intervienen únicamente en el control de respuesta motoras. Así por ejemplo, se ha observado que los pacientes con enfermedad de Parkinson no presentan alteraciones en procesos de percepción, de pensamiento o de aprendizaje; aprecian la buena comida y no presentan alguna alteración somática (Marsden, 1982).

En opinión de Marsden (1982), las pocas deficiencias intelectuales y cognitivas que se presentan en la enfermedad de Parkinson pueden ser debidas a: efectos colaterales del tratamiento farmacológico o a que las alteraciones fisiopatológicas de esta enfermedad no se circunscriben a los ganglios basales, sino que abarcan otras áreas cerebrales. Este último punto de vista se ve apoyado por los hallazgos clínicos. En el área ventral tegmental (correspondiente al grupo celular A 10); el sitio de origen del sistema dopaminérgico mesocortical, se encuentra disminuida la actividad de la tiroxina hidroxilasa, enzima responsable de la síntesis de dopamina (Javoy-Agid et al, 1980); las concentraciones de dopamina se encuentran disminuidas en la corteza frontal, la corteza entorinal y la corteza del cíngulo (Scatton et al, 1983). Es muy probable que la sugerencia de Marsden (1982) acerca de que otras áreas cerebrales sean afectadas por los cambios fisiopatológicos en los ganglios basales sea válida para las enfermedades descritas en esta sección.



Como se mencionará con más amplitud en la sección correspondiente a los modelos animales (sección D), la alteración en el funcionamiento de un área cerebral, da como consecuencia -- una alteración en las estructuras unidas anatómicamente y funcionalmente a dicha región.

Estas alternativas podrían explicar algunas funciones -- atribuidas a los ganglios basales (sección A.2); sin embargo -- no hay que descartar la posibilidad de que estos núcleos regulen aspectos conductuales diferentes a los motores (sección C). Tampoco hay que olvidar que la metodología y el enfoque con -- que se aborda el estudio de los ganglios basales, determina en la mayoría de las ocasiones las funciones adjudicadas a estos núcleos.

Por último, el hallazgo de que una deficiencia neuroquímica pueda ser responsable de un síndrome, ha llevado a los investigadores a la creación de modelos animales que permitan la reproducción de los síntomas y conduzcan a una mejora en las técnicas terapéuticas. Antes de pasar a tratar este tema, conviene hacer un breve paréntesis para mencionar algunos desórdenes conductuales, que han sido asociados a posibles alteraciones neuroquímicas en los ganglios basales, tópicos a tratar en la siguiente sección.

C.- DESORDENES CONDUCTUALES ASOCIADOS A LOS  
GANGLIOS BASALES.

- 1.- ESQUIZOFRENIA
- 2.- HIPERACTIVIDAD.
- 3.- RETRASO EN EL DESARROLLO.

Aunque de manera indirecta y en ocasiones no muy clara, algunas alteraciones conductuales que no son consecuencia de - desórdenes neurológicos, han sido relacionadas con los ganglios basales. Tres de estos trastornos, la esquizofrenia, la hiperactividad y el retraso en el desarrollo serán descritos a continuación, cada uno ha sido objeto de numerosos estudios por - lo cual solamente algunas características importantes de su -- sintomatología y de su posible involucración con estructuras - de los ganglios basales, serán descritas brevemente.

## 1 ESQUIZOFRENIA.

Desde principios de siglo, una cantidad impresionante de literatura se ha escrito acerca de la esquizofrenia, término - acuñado por Eugene Bleuler y que significa mente dividida. En la actualidad el estudio de la esquizofrenia constituye uno de los campos de investigación más activos en las neurociencias.

La esquizofrenia se define como un grupo de alteraciones de la ideación, del estado de ánimo y de la conducta (Glasner y Salomon, 1982), de aquí que la palabra esquizofrenia impli- que una serie de síntomas y signos clínicos. En la actualidad existen criterios que permiten diferenciar las psicosis esqui- zofrenicas de otros desórdenes psicóticos. Estos criterios -- abarcan: a) los delirios de persecución o la sensación de que los pensamientos son controlados por fuerzas externas; b) las alucinaciones principalmente de naturaleza auditiva (vgr. audi- ción de voces que comentan las acciones del paciente) y c) de- sórdenes del pensamiento caracterizados por incoherencia del - lenguaje y pérdida de la asociación y secuencia de las ideas - (Sachar, 1981). La esquizofrenia se identifica por la presen- cia de uno o más de estos síntomas, aunados a períodos de ais- lamiento social, pérdida de la motivación, aplanamiento afecti- vo y conductas bizarras (Sachar, 1981).

En la actualidad se desconoce la etiología de esta enfer- medad, se ignora de qué manera los factores sociales y psicoló- gicos favorecen su manifestación. Se han podido detectar factō- res hereditarios (Kety, 1979), aunque esto no ha proporcionado suficiente información para conocer las causas que la originan.

En opinión de McGeer et al (1978) los desórdenes menta--

les entre los que se encuentra la esquizofrenia son por definición, aquellos en los cuales el daño al tejido cerebral no es detectado por técnicas patológicas usuales. Esta idea ha prevalecido durante mucho tiempo. Sin embargo desde la década de los años cincuenta, se han realizado intentos por localizar cambios patológicos en el tejido cerebral de pacientes esquizofrénicos. El interés en la búsqueda de estos cambios patológicos ha resurgido en los últimos años. Así, por medio de técnicas histológicas se ha detectado una gliosis en la formación reticular, el mesencéfalo, el hipotálamo, los núcleos anterior y medial del tálamo y el septum en estudios post-mortem de pacientes que no habían recibido tratamiento farmacológico (Nieto, 1978). En otro trabajo se ha reportado que el 70% de los pacientes esquizofrénicos estudiados, presentaron gliosis en las regiones periventriculares, en las astas anterior e inferior del ventrículo lateral, en la sustancia gris periacueductal, en la sustancia innominata, en el hipotálamo lateral y el núcleo de la estria terminalis (Stevens, 1982). La localización de la gliosis varió de caso a caso y no se encontró correlación entre el subtipo de esquizofrenia y los sitios con cambios patológicos (Stevens, 1982). La introducción de técnicas no invasivas en el estudio de la esquizofrenia, como la tomografía computarizada, ha permitido confirmar algunas sugerencias hechas hace ya varios años. Con esta técnica se ha encontrado que los pacientes esquizofrénicos crónicos presentan un agrandamiento del ventrículo lateral (Weinberger et al, 1979). Se ha descartado la posibilidad de que este hallazgo sea debido al tratamiento farmacológico o a una institucionalización crónica (Weinberger et al, 1979).

Durante muchos años los estudios que sugerían una alteración anatómica en la esquizofrenia no fueron tomados en consideración, quizás por "el afán dogmático de rechazar la organicidad de esta enfermedad" (Nieto, 1978). En años recientes esta actitud ha cambiado. De manera general los estudios mencionados indican en la esquizofrenia se presentan procesos degenerativos, que de alguna manera, aún desconocida, son importantes para la manifestación de los síntomas de esta enfermedad.

De acuerdo al planteamiento de McGeer et al (1978), mencionado anteriormente, una gran cantidad de estudios se han enfocado a encontrar anomalías bioquímicas en el cerebro de los esquizofrénicos. Muchos han sido los experimentos y las hipóte

sis que se han elaborado para encontrar y explicar estas anomalías bioquímicas. En la actualidad se desconoce si los cambios patológicos localizados en el tejido cerebral de los esquizofrénicos dan origen a alteraciones en algún sistema neuroquímico.

Hasta antes de 1950 no existía un tratamiento efectivo para esta enfermedad. Dos médicos franceses Jean Delay y Pierre Deniker, en 1952 administraron clorpromazina, medicamento que anteriormente se había utilizado como anestésico, a pacientes esquizofrénicos y observaron una notable mejoría no sólo en la duración de ésta, sino también en la rapidez con que se presentaba. Estos dos autores acuñaron la palabra neuroléptico para designar a las drogas antipsicóticas que aliviaban los síntomas de esta enfermedad. Originalmente se pensó que estas drogas tenían un efecto depresor, sin embargo se observó que después de varias semanas de tratamiento, estas sustancias mejoraban e incluso llegaban a suprimir los delirios, las alucinaciones y los desórdenes del pensamiento. Actualmente se conocen alrededor de 20,000 neurolépticos de los cuales cerca de 50 tienen aplicación clínica. Una diferencia entre los diversos neurolépticos es la potencia, es decir, la dosis necesaria para producir un efecto específico. Por ejemplo algunos neurolépticos que se conocen hoy en día son hasta 10,000 veces más potentes que la clorpromazina (Janssen, 1979).

Los neurolépticos se clasifican en tres grupos: las fenotiazinas, grupo al cual pertenece la clorpromazina; las butirofenonas, entre los que se encuentra haloperidol y los tioxantenos, como el flupentixol (Iversen y Iversen, 1981).

Poco después de haberse introducido el tratamiento con neurolépticos, surgió la pregunta de cuál era el o los mecanismos sobre los que actuaban estas drogas. Los reportes clínicos observaron que la administración durante largos períodos terapéuticos, causaban efectos colaterales, que son muy semejantes a los síntomas que caracterizan a la enfermedad de Parkinson (Honyekiewicz, 1975) (sección B.). Estas observaciones sugirieron que las drogas neurolépticas posiblemente interferían con el mecanismo de acción de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra. Estudios farmacológicos y bioquímicos realizados en especies inferiores han mostrado de manera general

que los neurolepticos empleados en la clinica, como la clorpromazina y el haloperidol, incrementan de manera selectiva la velocidad de liberación y el metabolismo de la dopamina. Esto se ha observado porque después de la administración de fármacos neurolepticos hay un incremento en la formación de 3-metoxitiramina (Carlsson y Lindqvist, 1963); hay un aumento en los metabolitos de la dopamina como el ácido homovanílico y el ácido dihidroxifenilacético (Anden et al, 1964), así como una elevación en la velocidad de conversión de tirosina marcada a dopamina (Sedvall et al, 1975). Estos resultados han sido interpretados como consecuencia del bloqueo de los receptores dopaminérgicos.

Por otra parte los efectos estimulantes de algunos agonistas dopaminérgicos como la anfetamina (que favorece la liberación e inhibe el mecanismo de recaptura de las catecolaminas), consisten en una serie de conductas estereotipadas resultantes de la acción selectiva de estas drogas sobre los receptores dopaminérgicos (Snyder, 1973). La lesión bilateral de la sustancia nigra con 6-OHDA, suprime estas conductas (Ungersstedt, 1974). Este mismo efecto es observado cuando se administran previamente drogas neurolepticas (Costall y Naylor, 1975) que bloquean la acción de la dopamina.

Las drogas neurolepticas administradas por vía sistémica causan un incremento en la actividad de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta (Bunney y Aghajanian, 1974).

Los estudios postmortem de pacientes esquizofrénicos han mostrado la existencia de un incremento en la cantidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos, en el núcleo caudado, putamen y núcleo accumbens (Owen et al, 1978; Lee y Seeman, 1980). En sujetos humanos adictos a la anfetamina, se han observado síntomas psicóticos que semejan mucho a la esquizofrenia paranoide (Angrist et al, 1974; Snyder, 1973). Estos mismos síntomas se observan en sujetos sanos, no adictos, cuando reciben dosis altas de anfetamina (Snyder, 1973). La administración de cocaína, cuyas propiedades farmacológicas son muy semejantes a las de la anfetamina, produce una psicosis muy semejante a la esquizofrenia (Post, 1975). La administración de agonistas dopaminérgicos, como L-DOPA, anfetamina o metilfenidato a pacientes esquizofrénicos, produce una exacerbación séve

ra de los síntomas (Angrist et al, 1974; Angrist y Gershow, - 1977). Los síntomas presentados en las psicosis inducidas por agentes dopaminérgicos o la exacerbación de ellos en pacientes esquizofrénicos, son aliviados o suprimidos por la administración de haloperidol, fármaco que bloquea la transmisión dopaminérgica (Angrist et al, 1974). Las observaciones anteriores -- han sugerido la hipótesis de que la esquizofrenia sea causada por una sobreactividad de la transmisión dopaminérgica. Sin embargo, esta hipótesis no está exenta de algunas dificultades; por ejemplo no se ha encontrado de manera consistente un incremento en el número de receptores dopaminérgicos, en estudios -- postmortem de pacientes con tratamiento neuroléptico o sin él (Reynolds, et al, 1981). El hecho de que en algunos casos se ha encontrado un incremento en la cantidad de receptores ---- (Owen et al, 1978; Lee y Seeman, 1980) es explicado en base a -- un desarrollo de hipersensibilidad de los receptores, adquirida a través de varios años de tratamiento farmacológico (Reynolds et al, 1981).

Los niveles de tirosina hidroxilasa, (la enzima responsable de la síntesis de la dopamina), no se encuentran elevados en estudios postmortem (McGeer et al, 1978). También los niveles de ácido homovanílico se encuentran normales en el líquido cefalorraquídeo de los sujetos esquizofrénicos (McGeer et al, 1978). Varias observaciones farmacológicas y clínicas (Crow et al, 1978) han señalado que el bloqueo de receptores dopaminérgicos, no está relacionado de manera directa al mejoramiento de los síntomas, sino que es responsable de cambios más lentos que posiblemente afecten a otros sistemas neuroquímicos. Esta conclusión se basa en el hecho de que los niveles de prolactina, hormona que es inhibida por la dopamina, se encuentran elevados poco después de la administración de flupentixol, mientras que la mejoría en los síntomas se observa hasta la tercera semana de tratamiento (Crow et al, 1978).

Así muchas otras hipótesis en las que participan diferentes sustancias neurotransmisoras y diferentes estructuras cerebrales, han sido propuestas para explicar la esquizofrenia. Pese a las críticas y a las nuevas explicaciones, algunas estructuras de los ganglios basales parecen tener una participación importante en esta enfermedad. De hecho mucho antes de la introducción del tratamiento neuroléptico, se observó que los pa

cientes presentaban algunas alteraciones motoras y conductuales como discinesias, coreas, rotaciones, acinesia, conductas estereotipadas, cara con aspecto de máscara, catalepsia, movimientos lentos de los miembros entre otros síntomas (Stevens, 1977), muchos de los cuales se presentan en enfermedades que afectan de manera directa a los ganglios basales (sección B) o han sido observadas en modelos animales de estas enfermedades (sección D).

## 2.- HIPERACTIVIDAD

El término hiperactividad o hipercinencia ha sido usado comúnmente para referirse a una alteración conductual que se presenta únicamente en niños. La incidencia de este desorden varía en un 1% con respecto a su población infantil en algunos países hasta en un 40% en otros (Singh y Ling, 1979). En el estudio de la hiperactividad existen grandes controversias debido a los criterios empleados en su definición, diagnóstico y tratamiento. Aunque el término hiperactividad es empleado para designar una actividad motora mayor de lo normal, no proporciona una descripción de los problemas que se presentan en estos niños. Recientemente este trastorno se ha relacionado más con alteraciones cognitivas, que con problemas motores en sí (Everet, 1977). Así, este desorden es referido como una alteración en la capacidad de atención de los niños (attention deficit disorder ó ADD) junto con hiperactividad motora (Ross y Phelham, 1981). Los niños que presentan este trastorno pueden ser detectados de acuerdo a los siguientes criterios: falta de atención: el niño deja inconclusas las cosas o tareas que inicia, da la impresión de no escuchar, se distrae fácilmente y presenta dificultad para realizar tareas que requieren mucha atención. Impulsividad: el niño actúa sin pensar las cosas, cambia frecuentemente de una actividad a otra, presenta dificultad para organizar los trabajos, requiere de mucha ayuda para realizar algún trabajo, frecuentemente grita en clase y presenta dificultad para esperar su turno en juegos o para permanecer en situaciones de grupo. Hiperactividad: el niño corre alrededor de las cosas o se trepa a ellas, presenta dificultad en permanecer sentado o se mueve en exceso y presenta actividad motora en exceso durante el sueño (Ross y Pelham, 1981).

Otras características que identifican a esta alteración conductual son: el inicio de este trastorno se presenta antes



de los siete años. Los signos deben de tener una duración de - por lo menos seis meses. Estos signos no deben ser consecuen--  
cia de los desórdenes afectivos, el retardo mental, la esquizo--  
frenia o los daños neurológicos (Ross y Phelmham, 1981).

Generalmente los signos mencionados anteriormente son de--  
tectados por los padres o los maestros; sin embargo algunas ve--  
ces no se presentan cuando el niño está en una situación o am--  
biente desconocido, como en el caso de la consulta médica, di--  
ficultando con ello el diagnóstico. Otra dificultad en éste, -  
es que los criterios empleados en la actualidad (como los men--  
cionados anteriormente) son conductas comunes en niños más pe--  
queños (Ross y Phelmham, 1981). Por otro lado el término hipe--  
ractividad y daño cerebral mínimo son usados muchas veces in--  
distintamente para referirse al mismo trastorno. Esta confu--  
sión proviene de la situación en la que veteranos de guerra, -  
con daño cerebral confirmado, presentaban dificultades en el -  
pensamiento y la atención, explicaciones que después fueron --  
atribuidas a niños que presentaban hiperactividad. En la actua--  
lidad existen diferencias: un niño hiperactivo no siempre pre--  
senta alteraciones en el aprendizaje o la percepción, lo cual  
es muy común en el daño cerebral mínimo (Singh y Ling, 1979);  
la hiperactividad es un signo del daño cerebral mínimo, sin em--  
bargo no es una característica suficiente para definirlo (Wen--  
der, 1978).

Se sabe muy poco acerca de la etiología de este trastor--  
no. Como en el caso de la esquizofrenia, se han desarrollado  
muchas hipótesis para explicar las causas que la originan. La  
que nos interesa se refiere a la posible participación de me--  
canismos dopaminérgicos. La terapia más efectiva para aliviar  
los síntomas ha sido la administración de fármacos como la an--  
fetamina y el metilfenidato. En el caso de la anfetamina, ésta  
causa tanto liberación de noradrenalina como de dopamina, sin  
embargo los efectos estimulantes son consecuencia de la libera--  
ción de dopamina, ya que el bloqueo de los receptores adrené--  
rgicos no altera estos efectos estimulantes, mientras que la ad--  
ministración de neurolépticos (bloqueadores de los receptores  
dopaminérgicos) los suprime (Inversen y Iversen, 1981). Por --  
ello se ha sugerido que en la hiperactividad se presenta un --  
desequilibrio dopaminérgico y que este trastorno conductual puede

ser aliviado a través de la activación de vías dopaminérgicas - (Everett, 1977). En apoyo a esta hipótesis, se ha observado -- que la administración de bajas dosis de L-DOPA, produce una -- gran mejoría de esta alteración conductual (Knobel et al, 1981). Los experimentos realizados en animales parecen apoyar la hi-- pótesis de una hiperactividad dopaminérgica. Ratas a las cua-- les se les administró intraventricularmente 6-hidroxidopamina, a una edad de 5 días, desarrollaron posteriormente un aumento en la actividad motora, la cual decreció cuando recibieron -- un tratamiento con afetamina (Shaywitz et al, 1976). En la ac-- tualidad se desconoce de qué manera los sistemas depaminérgi-- cos participan en esta conducta. Recientemente se ha sugerido que el giro de barril (véase la sección experimental) inducido por la administración intraventricular de diferentes péptidos, podría ser un buen modelo animal de hiperactividad (Dua et al, 1982).

### 3. RETRASO EN EL DESARROLLO.

En la sección A2 se mencionaron algunas funciones cogni-- tivas que han sido atribuidas a algunas estructuras de los gan-- glios basales, siendo en la mayoría de las ocasiones, sujetos -- adultos en los que se han realizado estos estudios. Aunque de manera indirecta, estos trabajos destacan la importancia que -- deben tener estos núcleos durante el desarrollo del organismo hasta alcanzar su madurez. Un trabajo mencionado en esa misma sección sugiere que el núcleo caudado podría asumir las funcio-- nes de la corteza cerebral, en ausencia de ésta y que posible-- mente en animales muy jóvenes el núcleo caudado sea, funcional-- mente hablando, equipotencial a la corteza cerebral (Divac et -- al, 1967). Otros trabajos parecen apoyar esta idea, las lesio-- nes de la cabeza del núcleo caudado, realizadas durante la in-- fancia en algunos monos, produjeron deficiencias cognitivas -- cuando éstos llegaron a la edad adulta. Los animales eran inca-- paces de realizar tareas que requerían habilidades nemotécni-- cas (Kling y Tucker, 1967). Otros estudios muestran que las le-- siones bilaterales de la cabeza del núcleo caudado, en monos -- de 48 a 54 días de edad, inducen deficiencias en tareas que re-- quieren respuestas demoradas (Goldman y Rsvold, 1972). Este tí-- po de respuesta requiere la participación de habilidades espa-- ciales y nemónicas, ya que el animal una vez que ha aprendido la colocación de un estímulo reforzante (vgr. comida) dentro -- de una serie de estímulos de prueba (vgr. comederos), tiene --

que esperar un tiempo que es determinado por el experimentador, para volver a realizar su elección. Por otra parte las observaciones realizadas en la práctica clínica, muestran que un daño prenatal que involucre las estructuras de los ganglios basales da como consecuencia severas alteraciones cognitivas durante el desarrollo (Towbin, 1969). En otro tipo de trabajos, se ha observado que los niños y los adultos que son afectados por el síndrome de Down, presentan depósitos de calcio principalmente en el globo pálido (Wisniewski et al, 1982); este hallazgo ha sido interpretado como manifestación de envejecimiento prematuro.

En los últimos años los ganglios basales han sido considerados como el sitio anatómico, cuya disfunción sería responsable de enfermedades mentales como la esquizofrenia o de desórdenes conductuales como la hiperactividad. Este planteamiento ha sido inferido a partir del tratamiento farmacológico para ambos trastornos. La administración de neurolepticos (antagonistas dopaminérgicos) ha facilitado la rehabilitación de los pacientes esquizofrénicos, mientras que el tratamiento con L-Dopa, anfetamina y metilfenidato (agonistas dopaminérgicos) ha permitido el manejo del niño hiperactivo. Como se mencionó en la sección B, el 80% de la dopamina cerebral se encuentra en los ganglios basales, correspondiente al sistema dopaminérgico nigroestriatal. En base a este hallazgo y a las sugerencias de que los ganglios basales participan en aspectos cognitivos y motivacionales de la conducta (sección A.2), sería de esperarse que la acción terapéutica de los fármacos dopaminérgicos se localizará en el sistema dopaminérgico nigroestriatal. Sin embargo en años recientes los estudios farmacológicos no han descartado la posibilidad de que los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y mesocortical, cuyas células de origen se localizan en el área ventral tegmental y el núcleo interpeduncular correspondiente al área A 10 (Ungerstedt, 1971 a), también estén participando en los efectos terapéuticos (Sachar, 1981).

Por otro lado se ha observado que el tratamiento crónico con neurolepticos en animales, induce diferentes efectos en los sistemas dopaminérgicos. El sistema dopaminérgico nigroestriatal llega a desarrollar una tolerancia que no se observa en los sistemas mesolímbico y mesocortical (Cooper et al, 1982). Estos resultados sugieren que los sistemas dopaminérgicos en

el sistema nervioso central parecen diferir funcionalmente en su respuesta a los fármacos, lo cual implicaría que el efecto terapéutico de un fármaco dopaminérgico no puede ser adjudicado a su acción sobre un sistema neuroquímico en específico. De esta manera, pese a las sugerencias farmacológicas, en la actualidad no se puede afirmar que en los ganglios basales se localicen las disfunciones neuroquímicas responsables de desórdenes como la esquizofrenia y la hiperactividad.

A través de estudios clínicos en humanos y de estudios de lesión desarrollados en primates superiores, los ganglios basales también han sido relacionados a trastornos en el desarrollo. Pese a que aún queda mucho por investigar en este campo, las conclusiones de estos trabajos sugieren que la integridad funcional de algunas estructuras de los ganglios basales, como el núcleo caudado, es importante para la manifestación de tareas que requieren habilidades cognitivas. Es probable que las funciones cognitivas adjudicadas a estos núcleos (sección A.2) no alcancen su manifestación adecuada en sujetos adultos que han sufrido algún daño en los ganglios basales durante su crecimiento, como ha sido sugerido en primates superiores -- (Kling y Tucker, 1967).

Es importante mencionar que las alteraciones conductuales descritas en esta sección, no sólo constituyen un problema neurológico, sino también social, ya que factores ambientales y de interacción social determinan, de una manera aún desconocida para nosotros, su desarrollo.

A diferencia de los desórdenes mencionados en esta sección, las disfunciones de varios sistemas neuroquímicos presentes en algunas enfermedades que afectan a los ganglios basales, han podido ser cuantificados de manera más directa (sección B). La necesidad por entender el origen de estas disfunciones para una mejor terapéutica, ha llevado a la creación de modelos animales de los cuales hablaremos en la siguiente sección.

- D.- MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGIA DE LOS GANGLIOS BASALES.
- 1.- COMENTARIO GENERAL
  - 2.- MODELO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON QUE UTILIZA LA NEUROTOXINA 6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA).
  - 3.- MODELO DE LA COREA DE HUNTINGTON QUE UTILIZA LA NEUROTOXINA ACIDO KAINICO.
  - 4.- ADMINISTRACION DE FARMACOS.

## 1.- COMENTARIO GENERAL.

En la sección B se mencionó el interés desarrollado en los últimos años por crear modelos animales de algunas enfermedades que afectan a los ganglios basales. En esta sección se revisaran tres de ellos: el modelo de la enfermedad de Parkinson que utilizan la neurotoxina 6-hidroxidopamina (6-OHDA), el modelo de la corea de Huntington que utiliza la neurotoxina -- ácido kaínico (véase cuadro E) y la administración de fármacos (véase el cuadro F).

La construcción de modelos es el propósito fundamental de la investigación científica. A lo largo del desarrollo de ésta, encontramos diferentes clases de modelos como el modelo material, que es la representación de un sistema real por otro y que tiene algunas propiedades semejantes a las que se observan en el sistema original.

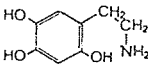
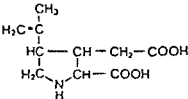
Un ejemplo de este modelo es la muerte celular inducida en la sustancia nigra por 6-OHDA, que intenta reproducir en -- los animales, los síntomas de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, un modelo material será parcial, ya que tendrá algunos aspectos distintos al sistema original (Rosenblueth, 1971). Las enfermedades que afectan a los ganglios basales se desarrollan en períodos que abarcan varios años, lo cual, en opinión de algunos autores, (Iversen y Iversen, 1981) puede inducir -- cambios adaptativos en el sistema nervioso, que no pueden ser reproducidos por una repentina manipulación experimental en -- los modelos animales.

Pese a las limitaciones señaladas, estos modelos poseen un valor heurístico, ya que han servido para evaluar la eficacia de nuevos fármacos y para conocer los mecanismos que me--- dian algunas conductas motoras.

## 2.- MODELO DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON QUE UTILIZA LA NEUROTOXINA 6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA).

A finales de los sesenta se observó que un análogo de la noradrenalina, la 6-hidroxidopamina (6-OHDA, 2, 4, 5, Trihidroxifeniletilamina) producía una degeneración selectiva de los -- nervios simpáticos adrenérgicos. Este descubrimiento condujo a

CUADRO E . PRINCIPALES NEUROTOXINAS UTILIZADAS EN LOS MODELOS ANIMALES DE ENFERMEDADES QUE AFECTAN A LOS GANGLIOS BASALES. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO.

NEUROTOXINA	ESTRUCTURA QUIMICA	MECANISMO DE ACCION
6-Hidroxidopamina (6-OHDA)		La 6-OHDA es tomada y acumulada por neuronas con un mecanismo de transporte membranar selectivo para las catecolaminas. La 6-OHDA es sensible a la oxidación no enzimática.
Acido kaínico		El ácido kaínico induce una prolongada despolarización que lleva a la muerte de la célula. Esta acción es mediada por receptores específicos.

CUADRO F. LA ADMINISTRACION DE FARMACOS HA PERMITIDO DETERMINAR LAS INTERACCIONES DE DIFERENTES GRUPOS CELULARES Y LAS VIAS ANATOMICAS QUE MEDIAN ESTAS INTERACCIONES. PARA UNA MAYOR EXPLICACION VEASE EL TEXTO.

SITIO DE ADMINISTRACION	FARMACOS	MECANISMO DE ACCION	PRINCIPALES HALLAZGOS
Neocstriado	Clorpromazina Clozapina Pimozide Haloperidol	Antagonistas dopaminérgicos	Se presenta un aumento en la liberación de acetilcolina y una disminución en su concentración.
	Apomorfina Piribedil Lisuride	Agonistas dopaminérgicos	Se presenta un incremento en la concentración de acetilcolina y una disminución en su liberación.
Neocstriado	Carbacol Neostigmina	Agonista nicotínico Agente anticolinesterásico	El animal presenta temblor en los miembros
I. entopeduncular			El animal presenta un incremento en la actividad motora y conductas estereotipadas. Inversión de la catalepsia inducida por haloperidol.
I. subtalámico	Muscimol	Agonista gabaérgico	



SITIO DE ADMINISTRACION	FARMACOS	MECANISMO DE ACCION	PRINCIPALES HALLAZGOS
M. entopeduncular M. subtalámico	Picrotoxina	Antagonista gabaérgico	El animal presenta sedación y catalepsia.
Neoestriado y Globo pálido	Muscimol THIP	Agonistas gabaérgicos	El animal presenta catalepsia que dura 2 horas.
	A. kaínico	Neurotóxico (véase cuadro E)	El animal presenta una conducta de giro independiente de mecanismos dopaminérgicos.
Substancia negra reticulada	GABA Muscimol Baclofen	Agonistas gabaérgicos	El animal presenta una conducta de giro independiente de mecanismos dopaminérgicos.
	Picrotoxina Bicuculina	Antagonistas gabaérgicos	El animal presenta un estado catatónico independiente de mecanismos dopaminérgicos.
Válvula Superior Pedunculo Pontino	A. kaínico	Neurotóxico (véase cuadro E)	La conducta de giro inducida por estimulación dopaminérgica en animales con lesión en la vía nigroestriatal, no es afectada.



SITIO DE ADMINISTRACION	FARMACOS	MECANISMO DE ACCION	PRINCIPALES HALLAZGOS
N. ventromedial del tálamo	A. trépanico	Neurotóxico (véase cuadro E)	La conducta de giro inducida por estimulación dopaminérgica en animales con lesión en la vía nigroestriatal, es disminuida.

la introducción de un nuevo concepto: la denervación química. Como la 6-OHDA no atraviesa la barrera hematoencefálica, más tarde se observó en la rata, que la inyección intraventricular de esta neurotoxina disminuía las concentraciones cerebrales de las catecolaminas (dopamina y noradrenalina), sin afectar otros sistemas neuroquímicos (Iversen, 1973). Este efecto es irreversible y está acompañado por una desaparición de la actividad de la tirosina hidroxilasa, enzima que participa en la síntesis de catecolaminas.

Los mecanismos por medio de los cuales la 6-OHDA ejerce su acción neurotóxica aún no han sido bien establecidos, sin embargo algunos hechos han mostrado que la 6-OHDA es tomada y acumulada por neuronas que tienen un mecanismo de transporte membranal para las catecolaminas; esto explica su acción selectiva; la 6-OHDA es sensible a la oxidación no enzimática (Jonsson, 1980).

Para producir su acción neurotóxica, la 6-OHDA debe ser administrada en una concentración crítica, que ha sido calculada de 50 a 200 nM; además su acción neurotóxica es muy rápida ya que su efecto es complementado de 30 a 60 minutos después de su administración (Jonsson, 1980).

Las ventajas ofrecidas por esta neurotoxina llevaron a Ungerstedt a administrarla en la parte compacta de la sustancia nigra con el propósito de crear una denervación de la vía nigroestriatal. Algunas características de este modelo ya se mencionaron en la sección A.2; ahora se describirán con mayor amplitud algunas otras. Como se mencionó en dicha sección, la lesión unilateral del sistema dopaminérgico nigroestriatal producida por 6-OHDA produce una asimetría hacia el lado de la lesión. Esta se manifiesta de acuerdo a la posición asumida por el animal: la cabeza, el cuerpo y la cola están desviadas hacia el lado de la lesión, las patas del lado ipsilateral a la lesión están flexionadas bajo el cuerpo mientras que las patas del lado contralateral, se mantienen extendidas (Ungerstedt -- 1971b, 1971c, 1971d; Ungerstedt et al, 1973; Ungerstedt 1974). Poco después de la lesión se observa que el animal presenta una tendencia a desplazarse, describiendo círculos hacia el lado lesionado. (Ungerstedt 1971b, 1971c, 1971d; Ungerstedt et al 1973; Ungerstedt, 1974). El desbalance dopaminérgico causado -

por la lesión unilateral de la vía nigroestriatal es la explicación que se ha dado para esta conducta de giros; el animal se desplaza hacia el lado que contiene menos dopamina estriatal (Ungerstedt 1971b, 1971c, 1971d; Ungerstedt et al 1973; Ungerstedt, 1974).

En apoyo a esta hipótesis se ha observado en ratas intactas, que han sido entrenadas a desplazarse en círculos, un incremento en la liberación de dopamina en el estriado contralateral a la dirección del giro (Yamamoto et al, 1982). También la estimulación eléctrica unilateral de la sustancia nigra en la rata, produce una conducta de giro, que disminuye por la estimulación continua (Arbuthnott y Crow, 1971).

Por otra parte, la administración de fármacos que afectan el metabolismo dopaminérgico pueden incrementar o disminuir esta conducta de giro. Si a los animales que han sido lesionados con 6-OHDA se les administran fármacos que actúan a nivel de receptores dopaminérgicos postsinápticos (como la apomorfina), éstos presentan una conducta de giro contralateral a la lesión (Ungerstedt, 1971b); si estos animales reciben fármacos que favorecen mecanismos dopaminérgicos presinápticos (como la anfetamina); entonces presentan una conducta de giro ipsilateral a la lesión (Ungerstedt, 1971d). En ambos casos, los animales presentan la conducta de giro en dirección opuesta al sitio de mayor actividad dopaminérgica. La administración de fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos postsinápticos, como el haloperidol y el espiroperidol, suprimen esta conducta (Ungerstedt, 1971d). La inyección intraestriatal de dopamina en ratas con lesión unilateral con 6-OHDA, ha mostrado que existe un incremento en la sensibilidad de los receptores dopaminérgicos (Ungerstedt, et al, 1978). La dosis mínima de dopamina intraestriatal necesaria para inducir una conducta de giro es de 0.1 ug en el lado denervado, mientras que 10 ug de dopamina son requeridos para producir el mismo efecto conductual en el lado intacto (Ungerstedt et al, 1978); la dosis sistémica de apomorfina suficiente para inducir la conducta de giro es menor (0.02 mg/Kg) que la utilizada en animales intactos o que han sido lesionados en la vía estriadonigral (0.5-5 mg/Kg) (Ungerstedt et al, 1978; García-Muñoz et al, 1977). Estos resultados sugieren que la denervación producida por la 6-OHDA induce una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos.

gicos postsinápticos en el estriado (Ungerstedt, 1971b). Esta hipersensibilidad se relaciona con un aumento en el número de receptores y en la afinidad para su ligando (Feuerstein et al, 1981).

En conjunto estos trabajos muestran que el balance dopaminérgico estriatal es importante en la expresión de esta conducta motora. Sin embargo, no es la dopamina el único neurotransmisor involucrado. En los ganglios basales se encuentran diferentes sustancias neurotransmisoras que pueden verse afectadas por el metabolismo dopaminérgico estriatal.

### 3.- MODELO DE LA COREA DE HUNTINGTON QUE UTILIZA LA NEUROTOXINA ACIDO KAINICO.

A principios de los años setenta se descubrió que el ácido glutámico y algunos análogos estructurales, poseían propiedades neurotóxicas en el sistema nervioso central. El más potente de estos análogos es el ácido kaínico, que durante mucho tiempo fue utilizado como agente antihelmíntico, es decir como un fármaco útil para erradicar de las diferentes partes del cuerpo las lombrices parásitas, llamadas helmintos.

Los primeros estudios demostraron que el ácido kaínico - administrado por vía subcutánea, producía una degeneración neuronal en varias regiones cerebrales (Olney et al, 1974). Los estudios realizados en el estriado, mostraron que el ácido kaínico únicamente afectaba a los somas neuronales, dejando intactas a las fibras de paso y a las terminales aferentes (Coyle y Schwarcz, 1976; McGeer et al, 1976a).

En los últimos años se han desarrollado investigaciones con el propósito de encontrar los mecanismos por medio de los cuales el ácido kaínico ejerce su acción neurotóxica. Se ha sugerido que el daño inducido por el ácido kaínico es consecuencia de cambios iónicos que exceden la capacidad de la membrana para mantener constantes los gradientes electroquímicos entre el exterior y el interior, es decir, se produce una prolongada despolarización, que conduce a la muerte de la célula, (McGeer et al, 1979a). Se ha considerado que esta acción es mediada por receptores específicos para el ácido kaínico (McGeer et al, 1979a).

La propiedad excitotóxica del ácido kaínico, así como su selectividad han sido aprovechadas para crear modelos animales de la corea de Huntington. La inyección intraestriatal de ácido kaínico en la rata, produce cambios histológicos y bioquímicos muy semejantes a los encontrados en esta enfermedad; sin embargo los animales no muestran movimientos coreicos (Coyle y Schawarcz, 1976; McGeer y McGeer, 1976b; McGeer et al, 1979a). Por otra parte presentan deficiencias en el aprendizaje y retención de una tarea de prevención pasiva (Sanberg et al, 1978). Pese a las dificultades, este modelo ha servido para conocer algunos mecanismos motores que podrían estar involucrados en la corea de Huntington.

Las propiedades excitadoras del ácido glutámico, así como su presencia en la vía corticoestriatal (véase sección A.1.) - han llevado a sugerir que la muerte neuronal presente en la corea de Huntington, puede ser debida ya sea a una sobreactivación de esta aferente, a un defecto en el mecanismo de recaptura o a un aumento en la sensibilidad de los receptores glutamatérgicos (McGeer y McGeer, 1976b; Spokes, 1981).

#### 4.- ADMINISTRACIÓN DE FARMACOS.

En los últimos años el empleo de diferentes técnicas experimentales para la administración de fármacos, (como la microinyección y la cánula push-pull) en sitios anatómicos específicos han permitido: el descubrimiento de drogas con alta selectividad para afectar los sitios receptores de diferentes sustancias neurotransmisoras; de esta manera se ha podido determinar el efecto de los fármacos sobre índices metabólicos - como la liberación, la recaptura, los metabolitos y las enzimas de síntesis y degradación de diferentes sustancias neurotransmisoras. Además se han determinado las interacciones funcionales de diferentes grupos celulares lo que ha permitido conocer las vías anatómicas que median estas interacciones y sus implicaciones conductuales, gracias a la lesión selectiva de estas vías (Garattini et al, 1980).

En las estructuras que forman los ganglios basales, se encuentran prácticamente todos los neurotransmisores y sustancias putativas que se conocen (véase sección A.1). Esto sugiere que las interacciones funcionales entre los diferentes sis-

temas neuroquímicos son bastante complejas en estas estructuras. Sin embargo, gracias al empleo de fármacos, tanto en la terapéutica como en los modelos animales, se han descubierto algunas de estas interacciones y sus mecanismos. Para ejemplificar estas interacciones se mencionará la relación propuesta dopamina acetilcolina enfocada hacia los aspectos funcionales que se conocen de ella y al conocimiento de las vías anatómicas que median conductas inducidas por otros neurotransmisores. Conviene mencionar que diversos trabajos han mostrado que las mayores concentraciones cerebrales de acetilcolina y GABA, en especies como la rata, el mono e incluso el ser humano, se encuentran en varias estructuras que forman los ganglios basales (McGeer et al, 1978), de estos hallazgos se desprende la importancia de sus interacciones con la dopamina. En el siglo XIX se descubrió que algunos alcaloides de la belladora, como la atropina y la escopolamina producían una mejoría en los síntomas de la enfermedad de Parkinson. El hallazgo de una deficiencia dopaminérgica en esta enfermedad y la introducción de una terapéutica adecuada para esta deficiencia, han relegado a los agentes anticolinérgicos a un plano secundario en el tratamiento. Pese a ello, se siguen empleando estos fármacos anticolinérgicos en pacientes con síntomas ligeros y en aquellos que no toleran o no obtienen mejoría con la L-DOPA. Los pacientes que obtienen beneficios terapéuticos con L-DOPA presentan un mayor alivio, después de un tratamiento complementario con agentes anticolinérgicos. También, los síntomas producidos por el tratamiento crónico con neurolépticos, son disminuidos por la administración de anticolinérgicos (Bianchine, 1981).

Estas observaciones han llevado a preguntarse cuál es la interacción funcional entre la acetilcolina y la dopamina. Los estudios anatómicos realizados en especies inferiores como la rata, han mostrado que las terminales dopaminérgicas de la vía nigroestriatal hacen contactos sinápticos con dendritas y espinas dendríticas de interneuronas colinérgicas estriatales (McGeer et al, 1979b). La administración intraestriatal de antagonistas dopaminérgicos como el pimozide, la clorpromazina, la clozapina, el sulpiride y el haloperidol, producen un aumento en la liberación de acetilcolina, disminuyendo simultáneamente su concentración. En contraste los agonistas dopaminérgicos como la apomorfina, el piribedil y el lisuride, incrementan la concentración de acetilcolina, disminuyendo su liberación (Garrattini et al, 1980).

El incremento en la liberación de acetilcolina, inducido por bloqueadores de los receptores dopaminérgicos, no se acompaña de alteraciones en la actividad de la acetilolinesterasa, lo que indica un posible incremento en el recambio. Tampoco se presenta con análogos químicos de los antagonistas a los receptores dopaminérgicos, que no poseen esta propiedad. Además, no está relacionada con las propiedades anticolinérgicas de algunos neurolépticos, ya que la mayoría carecen de ellos (Bartholini, 1980). Estos resultados sugieren que la actividad colinérgica de las interneuronas estriatales, está modulada por la acción inhibitoria de la vía dopaminérgica nigroestriatal. En algunos experimentos electrofisiológicos se ha observado que la dopamina ejerce una acción excitadora sobre las interneuronas estriatales.

Se han propuestos varias explicaciones, como la existencia de una vía nigroestriatal no dopaminérgica (véase la sección A).

Sin embargo, las diversas explicaciones para este fenómeno no son contradictorias (Moore y Wuerthele, 1979).

Los síntomas como la rigidez y el temblor que se observan en los pacientes con la enfermedad de Parkinson o en pacientes psicóticos que han recibido tratamiento neuroléptico se piensa que resulten de la disminución en la transmisión dopaminérgica, lo que a su vez conduciría a un incremento en la liberación de acetilcolina. Evidencia a favor de esta proposición se ha obtenido a partir de datos clínicos (véase sección B.2). La rigidez y el temblor son aliviados por drogas anticolinérgicas (Bartholini, 1980). Las discinecias causadas por la administración de L-DOPA, en pacientes con Parkinson, son posiblemente debidas a un exceso de formación de dopamina, lo que da como consecuencia un decremento de la actividad colinérgica estriatal; de hecho las drogas anticolinérgicas empeoran estas discinecias (Bartholini, 1980). Los estudios realizados en la rata, han mostrado que la inyección en el estriado de drogas colinérgicas como el carbacol y la neostigmina, producen temblores en los miembros contralaterales los cuales son disminuidos con la administración intraestriatal de acetildietilcolina (antagonista colinérgico) (Matthews y Chiou, 1978).



Pese a estos resultados, aún no están muy claras las interacciones dopamina-acetilcolina en el estriado; por ejemplo, la acinesia en la enfermedad de Parkinson, parece no ser dependiente de la actividad colinérgica, ya que sólo es aliviada -- por L-DOPA (Bartholini, 1980). Es posible que las interacciones dopamina-acetilcolina sean afectadas por otros sistemas -- neuroquímicos.

En los últimos años ha surgido el interés por conocer -- cuáles son las estructuras anatómicas que intervienen en la expresión de la conducta de giro inducida por la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales. La existencia de la vía gabaérgica estriado-nigral (ver sección A.1) sugirió durante mucho tiempo, que existía un circuito "sustancia nigra compacta estriado-sustancia nigra compacta" en el que GABA ejercía una acción inhibitoria sobre las células dopaminérgicas nigroestriatales. La inyección unilateral de picrotoxina, antagonista de GABA, en la sustancia nigra, produce conducta de giro contra lateral, cuya explicación, en base a esta hipótesis, es la de una disinhibición de la actividad nigroestriatal, produciendo con ello un desbalance dopaminérgico (Tarsy et al, -- 1975). Sin embargo otros estudios demostraron que la conducta de giro en animales con previa lesión con 6-OHDA, es inhibida por la lesión de la vía estriadonigral (Marshall y Ungerstedt, 1977). Por otra parte la destrucción de las fibras estriadonigrales, no modifica el metabolismo dopaminérgico en el estriado, ni tampoco la respuesta inducida por la administración sistémica de haloperidol. Además los animales con una lesión de -- las fibras estriadonigrales, a los cuales se les administran -- apomorfina o anfetamina sistémica, presentan una conducta de -- giro hacia el lado lesionado (García-Muñoz et al, 1977). Las -- conclusiones de estos hallazgos fueron que la vía estriadonigral, no regulaba el metabolismo dopaminérgico estriatal sino que era parte fundamental de un sistema encargado la expresión de la conducta de giro. A partir de estos y otros estudios, ha surgido la hipótesis alternativa de que la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales activan las vías descendentes, las cuales forman las eferentes estriatales, y de esta forma la activación es transferida a otras estructuras anatómicas.

Tomando como punto de partida esta proposición, el interés en los estudios se ha enfocado hacia las dos salidas que poseen los ganglios basales: el globo pálido y la sustancia nigra reticulada (véase sección A.1).

Los estudios realizados en especies como la rata, han --mostrado que la inyección bilateral de muscimol, agonista gabaérgico, en el núcleo entopeduncular, produce una actividad motora y conductas estereotipadas, muy similares a las observadas por la administración sistémica de agonistas dopaminérgicos e invierte la catalepsia producida por la administración sistémica de haloperidol. Por otra parte la inyección de picrotoxina en este núcleo induce sedación y cierto grado de catalepsia (Scheel-Krüger et al, 1981a; Scheel-Krüger et al, 1981b). Se ha observado también que la inyección bilateral tanto de --muscimol como de picrotoxina, en el núcleo subtalámico, produce efectos similares a los descritos por la administración de estos fármacos en el núcleo entopeduncular. Los agonistas gabaérgicos como muscimol y THIP administrados sistémicamente inducen sedación y catalepsia; se ha encontrado que ambos fármacos, incrementan la catalepsia producida por las drogas neurolépticas (Scheel-Krüger et al 1981a). La administración bilateral de estos agentes gabaérgicos, tanto en el estriado como en el globo pálido producen catalepsia que dura hasta dos horas; este efecto es antagonizado por picrotoxina y no produce cambios en el metabolismo dopaminérgico estriatal (Scheel-Krüger et al, 1981b). Esta área cataleptogénica como es llamada por los autores, se localiza en las áreas ventrales del estriado adyacentes al globo pálido.

Tomados en conjunto estos resultados, muestran la participación de diferentes estructuras de los ganglios basales en conductas que tradicionalmente se pensaba eran mediadas por la estimulación o bloqueo de los receptores dopaminérgicos estriatales y sugieren, que probablemente los agonistas dopaminérgicos actúen por el mismo mecanismo, a través del cual los agentes gabaérgicos ejercen sus efectos, es decir, para ambas clases de fármacos, se activarían los sistemas descendentes gabaérgicos estriadoentopeduncular, estriadonigral y estriadopáldosubtalámico. Por ejemplo un experimento que apoya esta idea, es el tratamiento combinado de apomorfina sistémica y la administración unilateral de picrotoxina en el núcleo entopeduncu-

lar o en el núcleo subtalámico. En estas condiciones se produce giro ipsilateral, éste se explica como el bloqueo de la --- transmisión gabaérgica en uno de los núcleos mencionados que impide la activación dopaminérgica inducida por la apomorfina a través de las vías estriadoentopeduncular y estriado-palido---subtalámico. De esta manera el animal presenta un giro ipsilateral (Scheel-Krüger et al, 1981a).

Otro sistema de salida que poseen los ganglios basales es a través de la sustancia nigra (véase sección A.1). La lesión unilateral de la sustancia nigra reticulada (SNR) por la administración de ácido kaínico, produce una conducta de giro crónica contralateral a la lesión, que no es afectada por la lesión bilateral de la sustancia nigra compacta con 6-OHDA (Di Chiara, et al 1977). También, la administración unilateral en SNR de antagonistas gabaérgicos como la picrotoxina inhiben la conducta de giro inducida por apomorfina, cuando esta administración ha sido ipsilateral a una lesión previa con 6-OHDA (Di Chiara et al, 1978). La inyección unilateral de GABA y sus agonistas muscimol y baclofen en la SNR, producen una conducta de giro en dirección contralateral (Scheel-Krüger et al, 1977) -- que no es afectada por la destrucción ipsilateral de la vía nigroestriatal utilizando 6-OHDA (Arnt y Scheel-Krüger, 1979). Por otro lado la administración bilateral de antagonistas gabaérgicos, como la picrotoxina y la bicuculina, en la SNR, produce un estado catatónico que no es afectado por la administración sistémica de apomorfina (Di Chiara et al, 1978). La inyección bilateral de agonistas gabaérgicos, produce conductas estereotipadas semejantes a las encontradas con la administración sistémica de agonistas dopaminérgicos, que no son afectadas por la administración sistémica de reserpina y alfa-metilparatirosina (Scheel-Krüger et al, 1977).

Va se ha enfatizado la importancia de la activación de los receptores dopaminérgicos estriatales en la expresión de algunas conductas estereotipadas y la expresión de la conducta de giro. Los trabajos farmacológicos realizado en la SNR demuestran que los efectos conductuales inducidos, (que son muy similares a los ya mencionados) son independientes de la activación dopaminérgica estriatal y establecen que la SNR constituye una estructura anatómica importante para la expresión de estas conductas. A partir de este planteamiento, se ha sugerido

do que la SNR es la vía de salida más importante para la expresión de la conducta de giro (Di Chiara et al, 1981). De esta manera el efecto de la activación de los receptores dopaminérgicos estriatales sería transferido, a través de la vía estriadonigral a la SNR; dicha activación pasaría entonces a los sitios eferentes de este núcleo (véase sección A.1). La lesión unilateral con ácido kaínico del colículo superior, del núcleo pedunculopontino no alteran la conducta de giro inducida por apomorfina, en animales con previa lesión ipsilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA (García-Muñoz et al, 1982); sin embargo esta conducta es inhibida por la lesión ipsilateral del núcleo ventromedial del tálamo (García-Muñoz et al, 1983b). Este núcleo constituye parte de un sistema de salida que media las respuestas motoras de la conducta de giro. En apoyo a esta idea se ha encontrado que el giro contralateral inducido por la inyección intranigral de muscimol, es disminuido por la lesión electrolítica o con ácido kaínico del núcleo talámico medial (NTM), considerado como un complejo formado por los núcleos talámico ventromedial (VM) y parafascicular (Pf) (Kilpatrick et al, 1980). De manera general, los trabajos que se han enfocado hacia el estudio de las vías anatómicas de la conducta de giro inducida por la estimulación dopaminérgica estriatal, han confirmado la idea de que la información procesada a nivel del estriado, es transferida; a través de las eferentes del globo pálido y la SNR a otras áreas cerebrales.

A pesar de que en los modelos animales no se han podido reproducir todos los síntomas de las enfermedades que afectan a los ganglios basales, han permitido conocer algunas interacciones de estos núcleos con diferentes áreas cerebrales. El empleo de fármacos con acción selectiva como la 6-OHDA y el ácido kaínico, se ha convertido en una valiosa herramienta en el estudio de estas relaciones anatómico-funcionales y de los sistemas neuroquímicos involucrados en ellas y a la vez, ha permitido identificar algunas vías y áreas anatómicas que median ciertas conductas las que originalmente fueron explicadas exclusivamente como debidas a la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales. Aún quedan por descubrir y entender otras interacciones, posiblemente más complejas que las mencionadas. Así por ejemplo, el interés se ha enfocado hacia otras estructuras anatómicas como la hénula lateral (Ahlenius et al, 1982) (véase sección A.1) que podrían ser conside-

radas como otras vías de salida para las respuestas dopaminérgicas estriatales.

El empleo de fármacos cada vez más selectivos, el conocimiento de su mecanismo de acción y la utilización de técnicas electrofisiológicas y neuroquímicas, permitirán en un futuro - posiblemente establecer con más precisión las alteraciones de los sistemas neuroquímicos subyacentes a las enfermedades que afectan al sistema nervioso, conocer las relaciones anatómico-funcionales que se encuentran alteradas en estos desórdenes, - desarrollar nuevos y más satisfactorios tratamientos terapéuticos además de ampliar los modelos animales con el propósito de que presenten menos diferencias con las enfermedades que pretenden simular.

C A P I T U L O   I I  
S E C C I O N   E X P E R I M E N T A L

## I.- INTRODUCCION.

En los últimos años, se ha generado una gran cantidad de información con respecto a las estructuras subcorticales denominadas ganglios basales. Los estudios anatómicos han mostrado lo complejo de sus conexiones (sección A.1) y los estudios fisiológicos han mostrado que no únicamente participan en aspectos motores de la conducta (cap. I, sección A.2). El interés en su estudio se debe, entre otras cosas, al hallazgo de que las más altas concentraciones de algunas sustancias neurotransmisoras como GABA, acetilcolina y dopamina se encuentran contenidas en estos núcleos (cap. I, sección A.1). Dichos sistemas neuroquímicos presentan una disfunción, que ha podido ser cuantificada en enfermedades relacionadas a los ganglios basales como la enfermedad de Parkinson y la corea de Huntington (cap. I, sección B). A partir del tratamiento farmacológico se ha inferido que la disfunción de varios sistemas neuroquímicos podría estar localizada en los ganglios basales, en enfermedades mentales como la esquizofrenia o en alteraciones conductuales como la hiperactividad (cap. I, Sección C). En un intento por entender las relaciones anatomo-funciones en condiciones semejantes a la presentada en las enfermedades que afectan a estos núcleos, se han creado modelos animales, empleando para ello fármacos con acción selectiva (cap. I, sección D). A partir de este último enfoque, se ha sugerido la existencia de un sistema gabaérgico descendente, a través del cual, se relacionan diferentes estructuras de los ganglios basales entre sí y con otras áreas cerebrales. Las conductas motoras inducidas por la activación de los receptores dopaminérgicos estriatales, son mediadas, en parte, por este sistema.

La lesión unilateral del sistema dopaminérgico nigroestriatal con 6-OHDA, produce una asimetría corporal hacia el lado de la lesión, que se convierte en una conducta de giro por la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales (cap. I, sección D). El interés por conocer las vías anatómicas que median esta conducta ha dado origen a varias explicaciones. Los primeros estudios propusieron que el neostriado ejercía una acción inhibitoria, a través de la vía estriadoni-gral, sobre las células dopaminérgicas de la sustancia nigra compacta; un desbalance en esta acción inhibitoria sería responsable de la conducta de giro (cap. I, sección D). Posteriores

trabajos han señalado que la vía estriadonigral, que es gabaérgica, es importante para la expresión de esta conducta, ya que la lesión de esta vía abole su manifestación sin afectar el metabolismo dopaminérgico estriatal (cap. I, sección D). El principal sitio de terminación de la vía estriadonigral ----- es la sustancia nigra reticulada (SNR) (cap. I; sección A.1). Los trabajos farmacológicos realizados en la SNR a través de la administración de drogas gabaérgicas, han demostrado que los efectos conductuales inducidos por esta manipulación farmacológica, son independientes de mecanismos dopaminérgicos (cap. I; sección D; cuadro F). Las conclusiones de estos trabajos han llevado a sugerir que la SNR es la estructura anatómica más importante para la expresión de la conducta de giro (Di Chiara et al, 1981). Así en animales con previa lesión de la vía nigroestriatal, el efecto de la estimulación dopaminérgica estriatal pasaría, a través de la vía estriadonigral (vía gabaérgica), a la SNR y a los sitios eferentes de este núcleo (cap. I, sección D). Las eferentes de SNR terminan en el colículo superior, en el núcleo pedunculo pontino y en el núcleo ventromedial del tálamo (cap. I, sección A.1). La conducta de giro inducida por estimulación dopaminérgica estriatal, no es afectada por la lesión del colículo superior o del núcleo pedunculo pontino; sin embargo es disminuida por la lesión del núcleo ventromedial del tálamo (cap. I, sección D). A partir de los resultados obtenidos en estos trabajos; se ha sugerido que el núcleo ventromedial del tálamo (VM) forma parte de un sistema de salida (junto con el neostriado y la SNR) para las respuestas motoras estriatales (cap. I, sección D).

La mayoría de las proyecciones de las células nigrotalámicas terminan en VM y en menor número en el núcleo parafascicular (P<sub>f</sub>) del tálamo (Herkenham, 1979). En base a este hallazgo anatómico, en algunos estudios se ha considerado que VM y P<sub>f</sub> forman una sola estructura anatómica llamada núcleo talámico medial (NTM) (Kilpatrick et al, 1980). La administración unilateral de muscimol en la estructura VM-P<sub>f</sub> produce una asimetría corporal hacia el lado de la administración (Di Chiara et al, 1979; Kilpatrick et al, 1980). La inyección unilateral de muscimol en SNR induce una conducta de giro contralateral, que es reducida por la lesión ipsilateral electrolítica o con ácido kaínico de NTM (Kilpatrick et al, 1980). Por otro lado, la lesión electrolítica o con ácido kaínico de SNR, da como --



consecuencia una reducción ipsilateral en la concentración de GABA en NTM, sugiriendo que la vía nigrotalámica es gabaérgica (Kilpatrick et al, 1980).

Por otra parte, la administración sistémica de apomorfina agonista dopaminérgico, produce una respuesta paradójica de pendiendo de la dosis; esto es, la administración de dosis muy bajas (0.01 - 0.06 mg/Kg) provoca que los ratones presenten -- una disminución en su actividad motora, mientras que la administración de dosis alta (1-16 mg/Kg) induce un aumento en su actividad motora (Carlsson, 1975). Esta respuesta paradójica o bifásica ha sido explicada en base al sitio de acción de la -- apomorfina; las bajas dosis actúan sobre los llamados autore--ceptores localizados en los somas, dendritas y terminales sin--nápticas, los cuales poseen una afinidad muy grande por el neu--rotransmisor liberado por la neurona y a su vez, contribuye a la regulación y síntesis del propio neurotransmisor. Las conse--cuencias de la activación de los autoreceptores sería producir una disminución de la actividad motora; las altas dosis de apo-- morfina actuarían sobre los receptores postsinápticos dopami--nérgicos y como consecuencia los animales presentarían los sín-- tomas ya mencionados (Carlsson, 1975). Resultados similares a los descritos se han observado en ratas que han recibido la ad-- ministración sistémica de haloperidol; el estado de catalepsia inducido por este antagonista dopaminérgico es decrementado -- por bajas dosis de muscimol y SL-76002 y potenciado por altas dosis de estos agonistas gabaérgicos, sugiriéndose que las do--sis de ambos fármacos actúan en sitios receptores distintos -- para ejercer su efecto (Llod et al, 1979).

El giro de barril es una alteración motora en la cual el animal presenta una rotación sobre su eje sagital. Esta alteración fue descrita por primera vez, a través de la administra--ción intraventricular de somatostatina (hormona que inhibe la secreción de la hormona de crecimiento), sólo en dosis de 25--50 ug; en este estudio, el giro de barril fue inhibido por la administración sistémica de atropina, pero no fue afectado por fármacos que modifican el metabolismo dopaminérgico, como la -apomorfina y el haloperidol (Cohn y Cohn, 1975).

Las dosis de somatostatina intraventricular (de acuerdo al estudio varían de 15 nM a 25 ug) incrementan el recambio de

la acetilcolina en el diencéfalo y el tallo cerebral (Malthe - Sorensen et al, 1978) y en el hipocampo (Malthe-Sorensen et al; Wood et al, 1979). También se ha encontrado que estimula - la síntesis de dopamina, noradrenalina y serotonina en el es-- triado, áreas límbicas, el diencéfalo y el tallo cerebral (Gar cía-Sevilla et al, 1978). En la actualidad se desconoce cuã--- les son las vías y los mecanismos por los que la somatostatina ejerce estos efectos así como su importancia para la manifesta ción del giro de barril.

Desde su descripción original, otros investigadores han reportado la presencia de esta conducta. La administración intraventricular de vasopresina (hormona antidiurética), induce giro de barril de manera dependiente de la dosis (Yamada y Furukawa, 1981); en este trabajo se encontró que esta conducta - es incrementada por la administración de haloperidol (i.p.) 6-OHDA (i.v.) o alfa-metil-paratiroxina (s.c.); dicho incremento es disminuído por un pretratamiento con Trihexifenidil, o un - bloqueador de los receptores muscarínicos (Yamada y Furukawa, 1981). En otras palabras, una inhibición dopaminérgica y una - activación colinérgica parecen ser eventos concomitantes en el giro de barril.

En otros estudios se ha encontrado que la administración intraventricular de bacitracina (200 ug), un antibiótico poli- peptídico, induce giro de barril (Dua et al, 1982); esta res-- puesta es bloqueada por la administración sistémica de naloxo- na, un antagonista opioide, o de anfetamina, agonista dopami-- nérgico.

Otros trabajos han mostrado que la administración intra- ventricular de clorpromazina cuaternaria (clorpromazina metio- dida) en dosis de 2.5 a 200 ug, produce un giro de barril que ha sido atribuído a su efecto anticolinérgico (Burke et al -- 1982), pues curiosamente, este derivado de la clorpromazina no afecta el metabolismo dopaminérgico (Rotrosen et al, 1980). La conducta inducida por este fármaco, es inhibida por la admi- nistración i.v. simultánea de carbacol, agonista muscarínico e incrementada por la administración i.p. de atropina, antagonis- ta muscarínico (Burke et al 1982). Dentro de este mismo traba- jo, la administración i.v. sola de atropina, escopolamina, pro- pantelina, metantelina y homatropina indujeron giro de barril; estos fármacos tienen la propiedad común de ser antagonistas -

colinérgicos (Burke et al, 1982).

Debido a que varias sustancias, como las mencionadas en los diferentes trabajos, no tienen un mecanismo de acción común (en algunos casos se desconoce) y a que en algunas ocasiones no se ha encontrado una relación dosis-respuesta (Cohn y Cohn, 1975), se ha puesto en duda la especialidad de estos fármacos para producir esta respuesta. Sin embargo las administraciones intraventriculares de algunos péptidos como la beta-endorfina (Bloom et al, 1976), la neurotensina y la angiotensina II (Malthe Sorensens et al, 1978); la hormona estimulante del alfa-melanocito y la hormona adenocorticotrófica (Woo et al, 1979); la hormona liberadora de la tirotrópina (Cohn y Cohn, 1975; Malthe Sorensen et al, 1978) y de sustancias como KCl, pentobarbital, Triton X-100, estriquina, dopamina, clorpromazina, ácido glutámico, ácido kaínico, carbacol y GABA (Burke et al, 1982) no producen giro de barril. Es importante señalar -- que la administración intraventricular de picrotoxina (18 ug) produce convulsiones tónico-clónicas, pero no induce un torcimiento corporal (Burke et al, 1982).

A pesar de que algunos análogos de la somatostatina, como la (Ala<sup>8</sup>) somatostatina (Wood et al, 1979) no producen los efectos conductuales observados, no debe descartarse la posibilidad de que el giro de barril sea producido por subproductos o fragmentos, como consecuencia de la degradación del fármaco -- administrado. El empleo de altas dosis es un inconveniente encontrado en estos trabajos, pues el poco conocimiento acerca -- de su modo de acción y el desconocimiento de las estructuras -- involucradas no descarta un posible efecto excitador generalizado.

Aunque parece que ciertas condiciones (vgr. bloqueo de -- la actividad colinérgica) son necesarias para que se presente esta conducta, los eventos bioquímicos y fisiológicos, así como el sustrato anatómico que interviene en el giro de barril, son poco entendidos. Una limitante de estos trabajos es la difusión del fármaco administrado, facilitada por el líquido cefalorraquídeo, ya que de esta forma se ven afectados de manera directa o indirecta un mayor número de sistemas neuroquímicos.

A pesar de las limitaciones mencionadas se ha propuesto

que el giro de barril, puede ser considerado como una manifestación de hipercinesia, puesto que la inhibición de esta conducta es producida por la administración sistémica de anfetamina (Dua et al, 1982). Esta opinión no es clara, ya que no se conocen los mecanismos involucrados en la hipercinesia (cap. I sección C) y menos los relacionados al giro de barril; aún más como ya se mencionó, la anfetamina no es el único fármaco que impide su manifestación.

Otros autores piensan que el giro de barril puede ser útil como un modelo experimental de distonia (Rotrosen et al, 1980; Burke y Fahn, 1983). En general estas sugerencias no han sido apoyadas por una evidencia anatómica que permita establecer las vías por las cuales esta conducta es expresada. Por ello estas opiniones deben ser tomadas con precaución.

En base a los estudios descritos, en este trabajo se decidió determinar cual es el efecto conductual inducido por la administración de drogas gabaérgicas en el núcleo talámico medial (NTM), de acuerdo a la siguiente hipótesis:

Si NTM se considera como una sola estructura anatómica, como ha sido sugerido, entonces la manipulación farmacológica en VM y Pf, considerados como núcleos anatómicos separados, inducirá efectos conductuales similares.

Para desarrollar el planteamiento anterior se procedió a la administración intratalámica unilateral de picrotoxina y muscimol, antagonista y agonista de GABA respectivamente en VM o Pf y se cuantificó el efecto conductual. (Experimento 1) También se estudió una relación dosis-respuesta con el propósito de observar un posible efecto bifásico conductual, inducido por el bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM o Pf (Experimento 2).

Por otra parte, se determinó el efecto del bloqueo gabaérgico en VM o Pf sobre la conducta de giro inducida por estimulación dopaminérgica estriatal, de acuerdo a la siguiente hipótesis: Si el efecto conductual inducido por el bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM o Pf está relacionado a mecanismos dopaminérgicos, entonces la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales producirá un cambio sobre este efec

to conductual.

Para desarrollar el planteamiento anterior se procedió a la administración simultánea de picrotoxina en VM o Pf y de -- apomorfina sistémica, en animales con previa lesión de la vía nigroestriatal con 6-OHDA (experimento 3).

Se propone que VM está relacionado a aspectos de locomoción (conducta de giro) mientras que Pf está involucrado en aspectos de postura y de equilibrio (giro de barril). Se plantea que la estimulación dopaminérgica estriatal parece no estar relacionada de manera directa a los efectos conductuales observados. Se presentan algunas relaciones anatómicas que permitirá utilizar el giro de barril como un modelo animal.

## II.- DISEÑO

Para llevar a cabo los tratamientos farmacológicos se empleó un diseño de grupos independientes, el cual implica una disposición bajo dos condiciones: un grupo control y un grupo experimental. Este diseño es univariable bicondicional, en el que únicamente se maneja una variable independiente (Castro, - 1980). En los experimentos realizados, la variable independiente correspondió a la administración de fármacos gabaérgicos, - mientras que la variable dependiente correspondió a los efectos conductuales producidos por estos fármacos. Las principales características del diseño de grupos independientes que -- fueron aplicadas a los experimentos realizados son: los sujetos se asignaron únicamente a una de las condiciones y la información obtenida a partir de este diseño fue de tipo explorador, es decir, sirvió para conocer si la manipulación farmacológica de los núcleos talámicos, producía algún efecto sobre la conducta de los animales. La información obtenida puede servir de base para la elaboración de otros trabajos (véase Discusión).

De acuerdo a los conceptos citados anteriormente la disposición de los grupos experimentales y controles se realizó de la siguiente manera:

MANIPULACION FARMACOLOGICA  
EN NUCLEOS TALAMICOS

GRUPO CONTROL

Administración de  
solución salina

GRUPO EXPERIMENTAL

Administración de  
picrotoxina o musci-  
mol.

Se determinó si se presentó o no alguna manifestación conductual como consecuencia de la alteración en la transmisión serbérica (Experimento 1). Se estudió una relación dosis respuesta con el propósito de determinar posibles efectos conductuales bifásicos (Experimento 2), de acuerdo a la siguiente disposición:

## GRUPO CONTROL

SUSTANCIA	SITIO DE ADMINISTRACION	TECNICA DE ADMINISTRACION
Solución salina	N. ventromedial del tálamo (VM)	Microinyección unilateral aguda y microinyección unilateral con cánulas.
	N. Parafascicular del tálamo (Pf)	Microinyección unilateral aguda y microinyección unilateral con cánulas.

## GRUPO EXPERIMENTAL

Muscimol	VM	Microinyección unilateral aguda.
	Pf	Microinyección unilateral aguda.
Picrotoxina	VM	Microinyección unilateral aguda y microinyección unilateral con cánulas.
	Pf	Microinyección unilateral aguda y microinyección unilateral con cánulas.

La microinyección unilateral aguda se realizó por medio de la cirugía estereotáxica. En la microinyección unilateral con cánulas, a los animales se les implantó de manera permanente, cánulas de acero inoxidable; de 24 a 48 horas más tarde los animales recibieron sólo una administración del fármaco o solución salina. En la administración de muscimol sólo se utilizó la microinyección unilateral aguda, la cual permitió una rápida cuantificación de los efectos conductuales. Para todos los grupos en este y en los siguientes experimentos, la administración de los fármacos o de la solución salina se realizó siempre en el mismo lado (izquierdo). Para una mayor explicación, véase la descripción del método y el procedimiento.



## EXPERIMENTO 2. DISPOSICIÓN DE LOS GRUPOS

SUSTANCIA	SITIO DE ADMINISTRACION	TECNICA DE ADMINISTRACION
Picrotoxina	VM	Microinyección unilateral aguda.
	Pf	Microinyección unilateral aguda.

Se utilizó únicamente la microinyección unilateral aguda; esta técnica permitió una cuantificación rápida de los efectos conductuales inducidos por el bloqueo gabaérgico, en cada uno de los núcleos tálamicos. Se emplearon dosis crecientes de picrotoxina (50 - 750 ng). Para una mayor explicación véase la descripción del método y el procedimiento.

EFEECTO DEL BLOQUEO DE LA TRANSMISION  
GABAERGICA EN LOS NUCLEOS TALAMICOS  
SOBRE LA CONDUCTA DE GIRO

Administración de 6-OHDA en HCMA. Inducción de la conducta de giro por la administración de apomorfina:

GRUPO CONTROL

Inducción de la conducta de giro por la administración de apomorfina

GRUPO EXPERIMENTAL

Administración simultánea de apomorfina y de picrotoxina

Se determinó si la conducta de giro establecida por una lesión de la vía nigroestriatal, es afectada o no por el bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM y Pf (Experimento 3), de acuerdo a la siguiente disposición:

## EXPERIMENTO 3. DISPOSICION DE GRUPOS

## GRUPO CONTROL

SITIO DE LESION	NEUROTOXINA	FARMACO	VIA DE ADMINISTRACION
HCMA	6-OHDA	Apomorfina	Intraperitoneal

Los animales fueron lesionados con 6-Hidroxi-dopamina (6-OHDA) en el haz del cerebro medio anterior (HCMA). Siete días más tarde se les administró por vía intraperitoneal apomorfina y se cuantificó la conducta de giro. De 24 a 48 horas después, los animales volvieron a recibir el mismo tratamiento.

## GRUPO EXPERIMENTAL

SITIO DE LESION	NEUROTOXINA	FARMACO	VIA DE ADMINISTRACION
HCMA	6-OHDA	Apomorfina	Intraperitoneal
		+	
		Picrotoxina	Intratalámica (VM o Pf)

Los animales fueron lesionados con 6-OHDA en el HCMA. Siete días más tarde se les administró por vía intraperitoneal apomorfina y se cuantificó la conducta de giro. De 24 a 48 horas después, los animales recibieron una administración intraperitoneal de apomorfina simultánea a una administración intratalámica de picrotoxina en VM o Pf, y se cuantificó la conducta de giro. Para una mayor explicación, véase la descripción del método y del procedimiento.

### III. METODO.

Se utilizaron 105 ratas albinas Wistar machos (190-200 gr) proporcionadas por el bioterio del Centro de Investigaciones en Fisiología Celular a los que se les permitió tener acceso al agua y a la comida ad libitum.

#### 1.- Cirugía.

Microinyección unilateral aguda. Los animales fueron anestesiados con Halotano (I.C.I.) (1.5-1.0%, 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>) a través de un vaporizador (Drager) (Fig. 1) y colocados en un aparato estereotáxico (David Kopf) (Fig. 2). Las coordenadas anteroposterior (AP) y lateral (L) fueron tomadas a partir de la sutura Bregma, que es la intersección del hueso frontal y los huesos parietales en su línea media, correspondiendo para VM a: AP -2.6; L -0.7 y para Pf a: AP -2.8; L -0.9 (toda en mm). Estas coordenadas según el atlas estereotáxico de König y Klippel -- (1963) corresponden para VM a: AP 3990 um L 800 um y para Pf a: AP 3290 um; L 700 um. La coordenada vertical (V) fue medida a partir de la duramadre y correspondió para VM a: 6.0 mm y para Pf a: V 5.4 mm. La administración de los fármacos gabaérgicos o solución salina estéril se realizó empleando una microjeringa de 1 ul (Hamilton) (Fig. 3).

La microinyección unilateral aguda permitió una cuantificación rápida de los efectos conductuales (véase procedimiento).

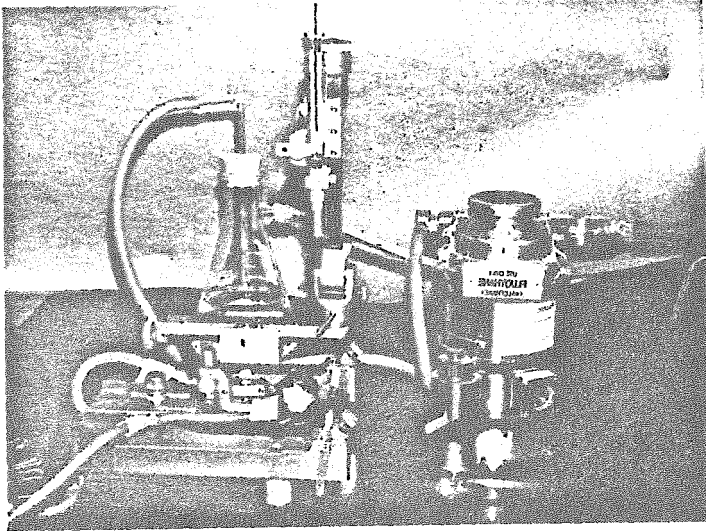


Fig. 1. Aparato estereotáxico (David Kopf) y dispositivo de anestesia. En primer término (a la derecha) se observa el vaporizador utilizado durante la cirugía (microinyección unilateral aguda). La mezcla halotano  $O_2$ - $CO_2$  pasa hacia el animal por un tubo de latex el cual conecta el vaporizador con la mascarilla de anestesia (véase Fig. 2).

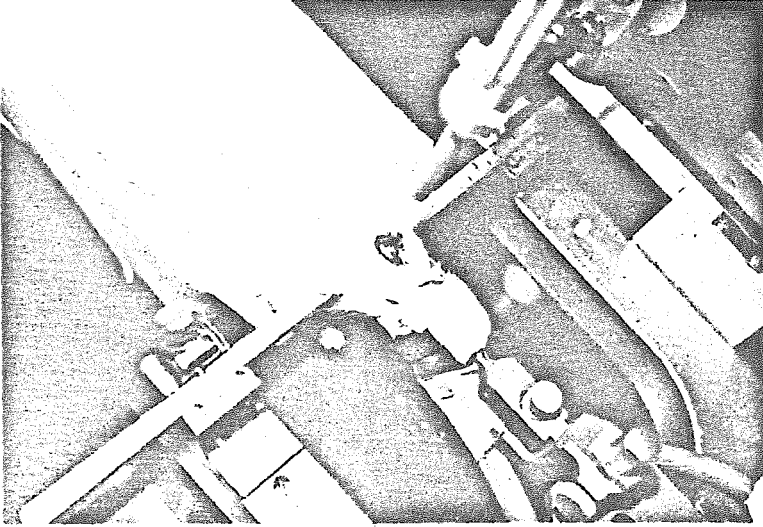


Fig. 2. Rata colocada en el aparato estereotáxico durante la microinyección unilateral aguda de las drogas gabaérgicas picrotoxina y muscimol. Se aprecia en la nariz del animal, la mascarilla utilizada para la anestesia.

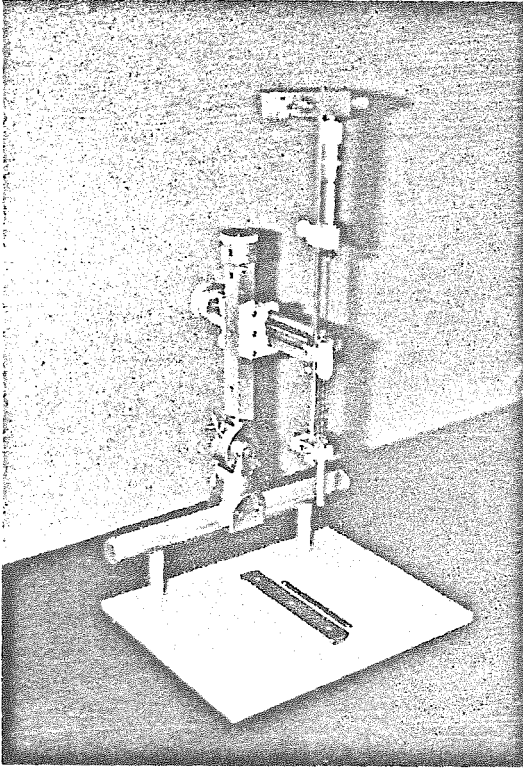


Fig. 3. Dispositivo utilizado para la microinyección unilateral aguda de picrotoxina y muscimol. Se observa la microjeringa de 1  $\mu$ l (Hamilton); arriba de ésta se encuentra un manipulador manual (David Kopf), empleado para el control de la velocidad de inyección.

## Microinyección unilateral aguda con cánulas.

### A) Descripción y elaboración de las cánulas.

Para realizar las microinyecciones unilaterales con cánulas se diseñaron diferentes tipos de cánulas guías y de inyectores (Figs. 4 y 5). El primer tipo de cánula guía (Tipo A) fue construida a partir de una aguja hipodérmica de acero inoxidable (No. 21, diámetro externo 0.85 mm) y tuvo una longitud de 3 mm (Fig. 4). A estas cánulas guías les fueron colocadas agujas de acero inoxidable (No. 27, diámetro externo 0.40 mm) como mandriles para evitar que se taparan durante el tiempo -- que permanecieran implantadas en el animal. El inyector para estas cánulas fue construido a partir de agujas de acero inoxidable (No. 27, diámetro externo 0.40 mm) (Fig. 4) y fue acoplado a una microjeringa de 5 u1 (Unimetrics Corporation) a través de un tubo de polietileno. La longitud del inyector sobresalió 2mm por abajo de la longitud de la cánula guía, a fin de evitar la gliosis producida por la cánula y además evitar que las sustancias inyectadas se difundieran por capilaridad por el tubo de la cánula guía. Durante el procedimiento de la administración de los fármacos (véase Procedimiento) se observó que en los animales que tenían implantadas las cánulas tipo A, los ligeros movimientos de la cabeza del animal dificultaban el -- procedimiento de inyección, debido al tamaño de la cánula guía. Además se observó una rotación interior del inyector dentro de la cánula guía, ya que éste no embonaba de manera hermética.

Para superar estas dificultades se decidió emplear una cánula más pequeña. Esta cánula guía (tipo B) fue construida a partir de tubo de acero inoxidable (diámetro externo 0.75 mm), a la cual se le soldó una pequeña gota de soldadura (Fig. 4) con el propósito de sujetarla al cemento acrílico dental. La longitud de esta cánula fue de 15 mm. Los mandriles fueron fabricados a partir de tubo de acero inoxidable (diámetro externo 0.35 mm). Un inyector con las mismas características al descrito anteriormente se utilizó para estas cánulas guías (Fig. 4). Con esta cánula guía más pequeña (Tipo B) siguió persistiendo el problema de la rotación interna del inyector el cual fue resuelto gracias al empleo de la cánula doble (tipo C). Esta cánula doble fue construida a partir de dos tubos de acero inoxidable de diferentes longitudes (8 y 15 mm) (diámetro ex--



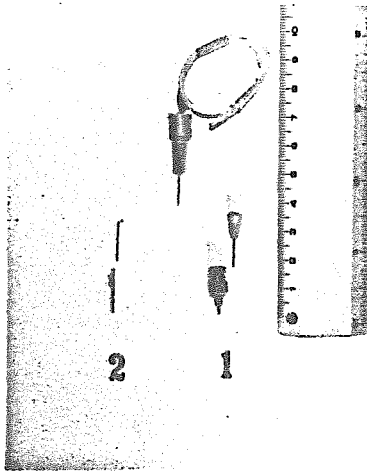


Fig. 4. Cánulas guías construídas a partir de aguja hipodérmica o tubo de acero inoxidable que fueron utilizadas para la microinyección unilateral de picrotoxina y muscimol en los núcleos talámicos. 1) cánula tipo A; 2) cánula tipo B. Arriba de cada una de las cánulas se observan los mandriles utilizados. En la parte superior se aprecia el inyector utilizado para ambos tipos de cánulas.

terno de ambos tubos 0.75 mm) dispuestos en forma paralela y unidos por una gota de soldadura (Fig. 5). El inyector empleado para esta cánula guía se construyó a partir de dos tubos - de acero inoxidable (diámetro externo de ambos tubos 0.35 mm) colocados en forma paralela y unidos por una gota de soldadura (Fig. 5). La longitud del inyector sobresalió 2 mm por abajo de la cánula doble para permitir la difusión de las sustancias y evitar la gliosis. La idea para evitar la rotación interna del inyector consistió en que los dos tubos del inyector embonaran en los tubos de la cánula doble (véase la Fig. 5.2)

#### B) Implantación de las cánulas.

Para la implantación permanente de las cánulas guías, -- los animales fueron anestesiados con equitesin i.p. (3 ml/Kg) y colocados en un aparato estereotáxico (David Kopf) (Fig. 2). Este anestésico fue preparado de acuerdo al siguiente procedimiento: 420 mg de hidrato de cloral (Sigma) en 1.5 ml de agua destilada; 212 mg de sulfato de magnesio (Sigma) en 1.5 ml de agua destilada; 3.9 ml de propilén glucol (Sigma); 1 ml de étnol (J.T. Baker) y 1.6 ml de pentobarbital (Smith-Kline). Estos volúmenes se mezclaron y se aforaron a un volumen final de 10 ml de agua destilada (ARbuthnott. G.W. comunicación personal).

Los tres tipos de cánulas guías descritas anteriormente fueron colocadas de acuerdo a las coordenadas anterior y lateral ya mencionadas para la microinyección unilateral aguda; la coordenada vertical fue ligeramente modificada, ya que las cánulas se implantaron 2 mm por arriba de VM y P<sub>f</sub>. Previo a la intervención quirúrgica las cánulas guías, los mandriles y los tornillos utilizados, fueron mantenidos en Benzal (E.M.Q.) hasta el momento de su empleo. Las cánulas guías fueron fijadas al cráneo del animal por medio de dos pequeños tornillos de -- acero inoxidable y cemento acrílico dental (Cía. Dental Mexicana). Después de la cirugía, a los animales se les administraron 80,000 UI (i.m.) de penicilina G (Wyeth-Vales) con el fin de evitar una infección.

#### Lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA.

Los animales fueron anestesiados con equitesin i. p. --

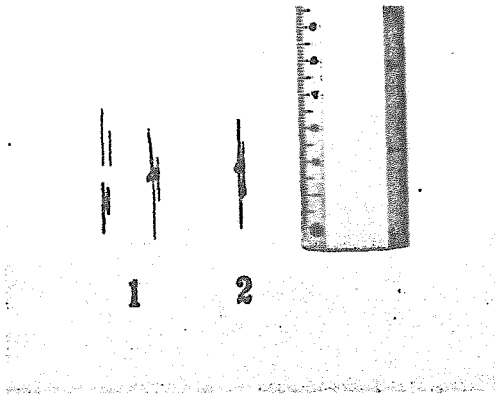


Fig. 5. Cánula gufa doble tipo C.

1) Se observan los mandriles utilizados y los dos tubos de acero inoxidable dispuestos en forma paralela y unidos por una gota de soldadura. A un lado de ellos se aprecia el inyector utilizado.

2) Cánula gufa doble e inyector acoplados. Con este dispositivo se evitó la rotación interna del inyector.

(3ml/Kg) y colocados en un aparato estereotáxico (David Kopf) (Fig. 2). La 6-OHDA (Hidrobromuro, Sigma) fue inyectada en el haz del cerebro medio anterior (HCMA), por medio de una microjeringa de 10 ul (Hamilton), en las siguientes coordenadas de acuerdo a la sutura Bregma: AP -2.8; L -1.2 (todas en mm), las cuales corresponden a AP 3750 um y L 1600 um en el atlas de König y Klippel (1963). La coordenada vertical fue medida a -- desde la duramadre y correspondió a V 7.75 mm. Después de la cirugía, a los animales se les administraron 80,000 UI (i. m.) de penicilina G (Wyeth-Vales).

En los tres procedimientos quirúrgicos descritos (microinyección unilateral aguda, microinyección unilateral con cánulas y lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA), los animales fueron pesados en una balanza (Ohaus) antes de -- iniciar la cirugía. Las observaciones y las manipulaciones realizadas durante la operación, se efectuaron con la ayuda de un microscopio (Nikon). Los trépanos en el cráneo fueron realizados con un taladro de mesa (Dremel) al cual se le acopló una broca fina para dentista.

Método para la administración de fármacos. Tanto para la microinyección unilateral aguda como para la microinyección unilateral aguda con cánulas, se utilizó con el fin de controlar la -- velocidad de inyección, un micromanipulador manual (David Kopf) (Fig. 3). Para la administración de 6-OHDA se empleó un micromanipulador de motor (David Kopf) (Fig. 6).

Drogas. Se emplearon picrotoxina (Sigma) y muscimol (Sigma) antagonista y agonista de GABA respectivamente, las cuales fueron disueltas en solución salina estéril (0.9% p/v) y ajustadas a un pH neutro. Las dosis empleadas de picrotoxina variaron de 50 a 750 ng, administradas en un volumen de 0.5 ul. Dosis mayores de 750 ng produjeron efectos convulsivantes. Para muscimol sólo se utilizó una dosis de 250 ng. La 6-OHDA fue -- disuelta en solución salina estéril (0.9% p/v), la cual contenía ácido ascórbico (Sigma) (1mg/ml) como agente antioxidante; se empleó una dosis de 8 ug/ 4 ul. La apomorfina también fue disuelta en solución salina estéril (0.9% p/v) y la dosis utilizada fue de 0.25 mg/Kg i. p.

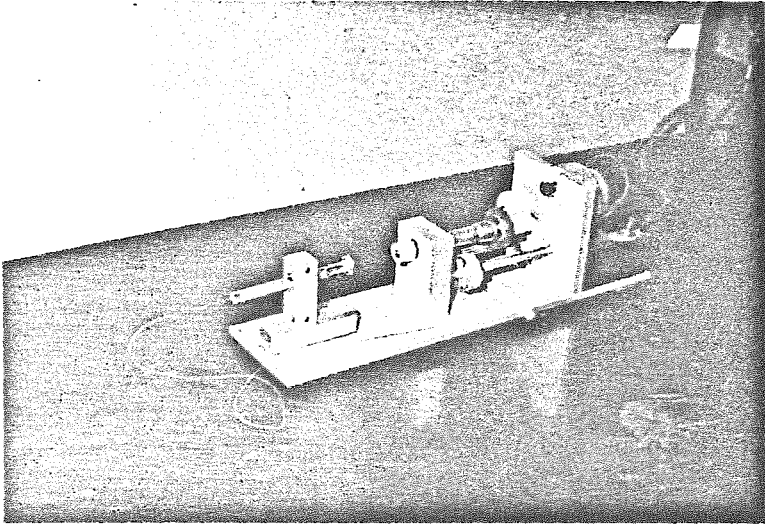


Fig. 6. Dispositivo utilizado para la administración de 6-OFDA en HCMA. La microjeringa de 10  $\mu$ l (Hamilton) fue colocada en posición horizontal en el micromanipulador de motor (David Kopf). La microjeringa estuvo conectada a través de un tubo de polietileno a un tubo de acero inoxidable que permitió alcanzar el sitio de inyección.

## 2.- Observaciones conductuales.

Para observar el efecto conductual de las manipulaciones farmacológicas realizadas, se empleó un campo abierto circular (49 cm de diámetro por 32 cm de alto) con una superficie plana (Fig. 7). Los comportamientos presentados fueron definidos de acuerdo a las siguientes categorías conductuales:

1.- Conducta de giro o rotación; el animal camina describiendo círculos ( $360^\circ$ ) como si se persiguiera la cola, en dirección - contra o ipsilateral al sitio de inyección (Fig. 18).

2.- Giro de barril: el animal presenta un giro a lo largo de - su eje corporal, el cual se inicia con una inclinación de la - cabeza, ipsilateral al sitio de inyección y continúa con una - elevación de las patas anterior y posterior contralaterales al sitio de inyección, en dirección contraria al movimiento de -- las manecillas del reloj; este movimiento se continúa hasta -- que el animal da un giro completo, para volver a una posición normal, con las cuatro patas colocadas en el suelo (Fig.14).

3.- Husmeo estereotipado: el animal olfateo continua y repeti- damente.

4.- Levantamiento: el animal permanece erguido, apoyado en sus patas traseras.

5.- Roamiento: el animal presenta un movimiento de las mandíbu- las similar al que se presenta en la ingesta de alimentos, pe- ro en ausencia de un estímulo externo que pudiera desencadenar lo.

La conducta de giro o rotación y el giro de barril fue-- ron cuantificados a través de un registro observacional de fre- cuencia, en el cual se registró el número de emisiones conduc- tuales en un período de observación de 30 minutos, independien- temente de su distribución dentro de este período (Bustos de - Ruiz, et al, 1980). Para el resto de las conductas se (husmeo estenotipado, alzamiento y roamiento) se empleó un registro ob- servacional anecdótico o continuo, el cual consistió en una na- rración escrita y continua de las emisiones conductuales duran- te un período de observación de 30 minutos, sin tomar en cuen-

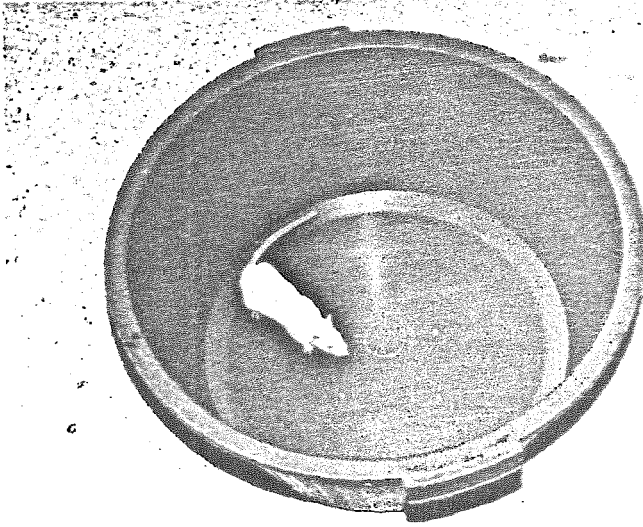


Fig. 7. Campo abierto (49 cm de diámetro x 32 cm de alto) utilizado para la observación de las conductas presentadas por los animales. Este campo se empleó en la manipulación farmacológica y en el efecto del bloqueo de la transmisión gabaérgica en los núcleos talámicos, sobre la conducta de giro, tanto para los grupos experimentales como para los grupos controles (véase diseño).

ta la frecuencia o la duración de dichas emisiones (Bustos de Ruiz et al, 1980). Debido a que los comportamientos mostrados por los animales estuvieron bien definidos, es decir, durante el período de observación no se presentaron dificultades para asignar dichos comportamientos a las categorías conductuales previamente definidas, se empleó por ello solamente un observador para cuantificar dichos comportamientos. Para facilitar su labor, el observador empleó un contador manual de laboratorio (Clay Admas).

### 3.- Histología

Al finalizar los tratamientos, los animales fueron sacrificados por dislocación cervical y su cerebro fue extraído y colocado inmediatamente en hielo seco durante 5 minutos. Después de finalizado este período, se realizaron cortes coronales (24-32  $\mu$ m de espesor) en un criostato (Damon/I.E.C. División) (Fig. 8); las rebanadas obtenidas fueron colocadas en portaobjetos (Kimble), los cuales recibieron un baño en una solución de albúmina bovina (Sigma) a una concentración de 0.1% p/v y fueron secados a una temperatura de 60-70° C durante 5-10 minutos.

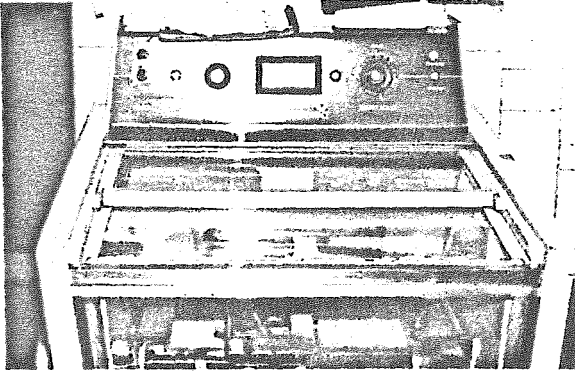
La tinción de los cortes se realizó con acetato de violeta de cresilo (sigma), de acuerdo al siguiente procedimiento:

Los cortes fueron bañados en violeta de cresilo (1.5 g/l). Después fueron pasados a: un baño de agua destilada; una solución de alcohol (J. T. Baker) al 95%; una solución de alcohol absoluto; una solución de alcohol-xilol a partes iguales a xilol (J. T. Baker).

Una vez que los cortes recibieron el baño de xilol, se procedió a montarlos empleando para ello resina sintética (Sigma). Una vez que el cerebro del animal recibía el tratamiento histológico descrito, se procedía a la localización del sitio de inyección. Para ello se comparaba bajo observación microscópica el corte histológico obtenido, contra las figuras del atlas de König y Klippel; de esta comparación surgieron los dibujos que ilustran los resultados.



A



B

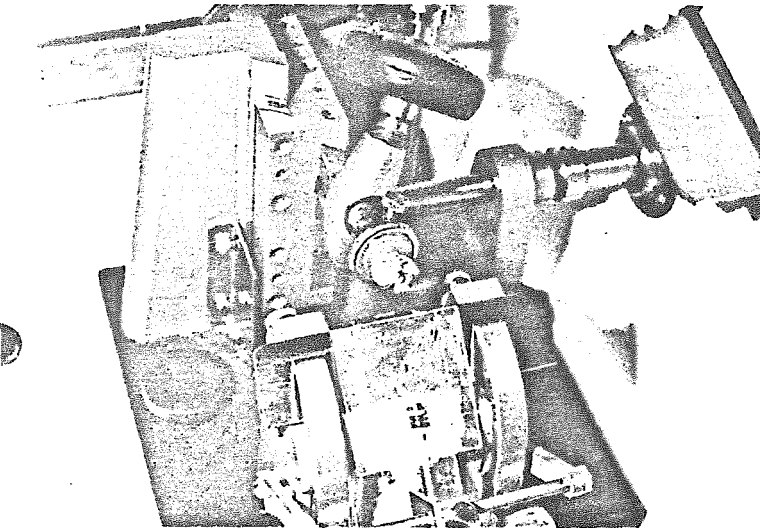


Fig. 8. A.- Criostato utilizado para realizar cortes coronales (de 24 a 32  $\mu\text{m}$ ) semejantes a los presentados en la Fig. 12.

B.- Montaje del cerebro de rata listo para ser cortado.

#### 4.- Análisis estadístico.

Los resultados obtenidos fueron comparados utilizando -- una prueba *t* para muestras pequeñas (Levin, 1979). La variabilidad de los resultados es expresada en todos los grupos como el error estandar de la media (E.E.M.).

### III.- PROCEDIMIENTO.

#### Microinyección unilateral aguda.

1) Procedimiento quirúrgico. El animal era pesado e inmediatamente después introducido en un recipiente de plástico (Fig. 9) conectado al vaporizador que contenía halotano. Una vez que el animal estaba anestesiado, era sacado del recipiente y rápidamente colocado en el aparato estereotáxico. Se le rasuraba la cabeza y bajo observación con microscopio se procedía a iniciar la cirugía (Fig. 2). Para ello se hacía una incisión sobre la piel del cráneo en dirección rostro-caudal; se raspaba el periostio y de acuerdo a las coordenadas, para VM y Pf se hacía trépano (aproximadamente de 2 mm de diámetro) en el hueso parietal izquierdo. Después la microjeringa era introducida hasta que la punta roma de su aguja hiciera contacto con la duramadre. A partir de la duramadre se medía la coordenada vertical. Posteriormente la duramadre se rompía y la aguja de la microjeringa era introducida hasta el núcleo en que se estaba -- trabajando.

2) Procedimiento para la administración de fármacos. Por medio del dispositivo ya mencionado (Fig. 3), las drogas gabaérgicas (muscimol o picrotoxina) o la solución salina estéril eran administradas en un período de 180 seg; la aguja permanecía in situ durante 120 seg para permitir la difusión de la microjeringa de las sustancias. Inmediatamente después la aguja era retirada del sitio de inyección, al mismo tiempo que la dosis de halotano era disminuída a 0.8% (95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub>). Finalizada la administración de estas sustancias el animal era retirado del aparato estereotáxico.

3) Procedimiento para la observación conductual. Una vez realizada la administración de los fármacos o la solución salina, el

animal era inmediatamente colocado en un campo abierto (Fig.7) para su observación conductual. El animal se tardó de 1 a 5 minutos en recuperarse de los efectos de la anestesia con Halotano. Una vez que empezaba a presentar los criterios conductuales mencionados se iniciaba el período de observación de 30 min. Después de finalizado este período, el animal era reintegrado a su caja. Veinticuatro a 48 horas más tarde el animal era sacrificado y el cerebro extraído para el tratamiento histológico.

### Microinyección unilateral agudo con cánulas.

1.) Procedimiento quirúrgico. El procedimiento quirúrgico fue similar al descrito para la microinyección unilateral aguda, con la diferencia que los animales eran anestesiados con equitesin. Para la implantación permanente de la cánula guía, se fijaron al cráneo del animal dos pequeños tornillos de acero inoxidable. Para la fijación de los tornillos se realizaban dos trépanos (aproximadamente de 1 mm de diámetro): uno se colocaba en la parte rostral izquierda del hueso frontal del cráneo, mientras que el otro se fijaba en la parte caudal del hueso parietal derecho; esta disposición permitió colocar la cánula con comocidad en el sitio señalado por las coordenadas para VM y Pf. Posteriormente, al cráneo del animal se le aplicaba el cemento acrílico dental. Cuando éste estaba seco, el animal era retirado del aparato esterotáxico y recibía una inyección de penicilina. Posteriormente era introducido en su caja donde recibía cuidados postoperatorios.

2.) Procedimiento para la administración de fármacos. De 24 a 48 horas posteriores a la implantación de la cánula guía, el animal era preparado para la microinyección unilateral. El animal era inmovilizado manualmente; el mandril era retirado de su sitio y se introducía el inyector en la cánula guía. El tiempo de inyección y el tiempo de difusión eran similares a los empleados para la microinyección unilateral aguda. Al finalizar la administración de las drogas gabaérgicas o sol salina el inyector era retirado del sitio de inyección y el mandril se colocaba de nuevo en su posición original. El animal solo recibió una administración.

3.) Procedimiento para la observación conductual. Finali

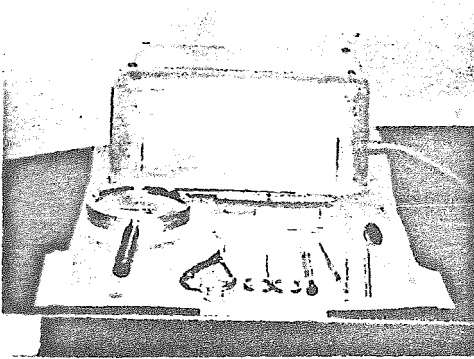


Fig. 2. Instrumental utilizado para las intervenciones quirúrgicas; al fondo se aprecia el recipiente de plástico utilizado como cámara de anestesia, el cual está conectado al vaporizador (Fig. 1 ) a través de un tubo de Latex.

zado el procedimiento para la administración de fármacos, el animal era colocado inmediatamente en el campo abierto (Fig. 7) con el propósito de cuantificar los criterios conductuales ya mencionados, durante un período de observación de 3 minutos, que se iniciaba en el momento que el animal era introducido a dicho campo. Finalizado el período de observación, el animal era retirado del campo abierto y reintegrado a su caja. De 24 a 48 horas más tarde era sacrificado y su cerebro extraído para el tratamiento histológico.

### Lesión unilateral de la vía nigroestriatal con 6-OHDA.

1.) Procedimiento quirúrgico. Se realizó un procedimiento similar al descrito para la microinyección unilateral aguda, con la diferencia que los animales eran anestesiados con equite sin y las coordenadas empleadas correspondieron al haz del cerebro medio anterior (HCMA).

2.) Procedimiento para la administración de la neurotóxica 6-OHDA. A través del dispositivo ya mencionado (Fig. 6), la 6-OHDA fue administrada en un período de 5 min (0.8  $\mu$ l/60 seg; la aguja permaneció in situ durante 5 min para permitir la difusión. Finalizado este período, la aguja era retirada del sitio de inyección. El animal era retirado del aparato estereotáxico y reintegrado a su caja, en donde recibía alimentación especial, debido a los efectos de la adipsia y la afagia producidos por la lesión con 6-OHDA (véase cap. I, sección A.2).

3.) Procedimiento para la observación conductual. Siete días después de la operación, al animal lesionado se le administra apomorfina, I.P. 0.25 mg/Kg, (agonista dopaminérgico) con el propósito de inducir la conducta de giro, producida por el desbalance dopaminérgico estriatal (véase el cap. I, sección D 3). Inmediatamente después que recibía la inyección de apomorfina, el animal era colocado en el campo abierto para su observación conductual. Finalizado el período de observación conductual (30 mn) el animal era retirado del campo abierto y reintegrado a su caja. El animal que presentaba una conducta de giro de más de 100 giros/30 minutos era seleccionado para ser asignado a un tratamiento control o a un tratamiento experimental (véase diseño).

El número de giros del animal con lesión unilateral de la vía nigroestriatal, señala la eficacia de la lesión y da una idea acerca de la hipersensibilidad que desarrollan los receptores dopaminérgicos estriatales como resultado de la lesión (véase cap. I, sección D.2); el animal que no cumplió con este criterio (100 giros/30 minutos) fue sacrificado. De 24 a 48 horas más tarde el animal que cumplió con el requisito, recibió el tratamiento control (de nuevo, una administración i. p. --- 0.25 mg/Kg. de apomorfina) o el tratamiento experimental (una administración i. p. de 0.25 mg/Kg apomorfina simultánea a una administración de picrotoxina 250 mg/0.5 ml en VM o Pf) dependiendo del grupo a que fue asignado (véase diseño). Para la administración de picrotoxina en VM o Pf se utilizó la microinyección unilateral aguda, debido a que el animal se recupera en poco tiempo de los efectos de la anestesia (véase el procedimiento de la observación conductual para la microinyección unilateral aguda), lo que permite una rápida cuantificación de los efectos conductuales. Los comportamientos emitidos fueron registrados de acuerdo a las categorías descritas anteriormente. De 24 a 48 horas después de concluido el tratamiento, el animal fue sacrificado y el cerebro extraído para el tratamiento histológico.

## V. - RESULTADOS.

### 1.- Histología.

La verificación histológica de los cortes reveló un sitio de inyección bien delimitado tanto para VM como para Pf -- (Fig. 10). A continuación se mencionarán los sitios de inyección de acuerdo al atlas de König y Klippel (1963) que se localizaron dentro de las áreas de VM o Pf. La administración de fármacos fuera de estas áreas (n=6) no indujo efectos conductuales significativos, ya que los animales no presentaron ninguno de los criterios conductuales mencionados (véase método).

### 2.- Manipulación farmacológica en los núcleos talámicos.

Inyección de solución salina (Experimento 1). La administración de inyección salina estéril no produjo efectos motores significativos tanto en VM AP 3990  $\mu\text{m}$  (n=4;  $\bar{X}=1.8 + 0.9$ ) como en Pf AP 3180  $\mu\text{m}$  (n=5;  $\bar{X}=2.3 + 1.8$ ) (Tabla 1; Fig. 11). Las rotaciones presentadas en este grupo se deben a la conducta exploradora del animal.

Inyecciones de picrotoxina y muscimol (Experimento 1). La administración de picrotoxina en la parte central de VM AP -- 3990  $\mu\text{m}$  produjo una rotación en dirección contralateral (Tablas 2 y 3; Figs. 12 y 13). Los animales mostraron otras conductas como husmeo estereotipado, roamientos y levantamiento. Los animales (n=6) en los que se administró la microinyección unilateral por medio de cánulas, presentaron una rotación en menor número ( $\bar{X}=14.6 + 5.6$ ) (Tabla 2; Fig. 12) que aquellos (n=6) en los que se utilizó la microinyección unilateral aguda ( $\bar{X} = 116 + 26.1$ ) (Tabla 3; Fig. 13). Sin embargo en ambos casos el efecto fue significativo (P 0.05) con respecto al grupo control (Tabla 1; Fig. 11). En tres animales cuyo sitio de inyección se localizó en un plano posterior a VM, es decir, AP4230  $\mu\text{m}$  no se observó una rotación contralateral (Fig. 12).

Por otro lado la administración de picrotoxina en Pf AP 3290  $\mu\text{m}$  produjo una rotación ipsilateral (Tablas 2 y 3; Figs. 13 y 15) y los animales mostraron todas las conductas mencionadas para el caso de VM, pero de manera más intensa. En combinación con la rotación ipsilateral se presentó un componente mo-

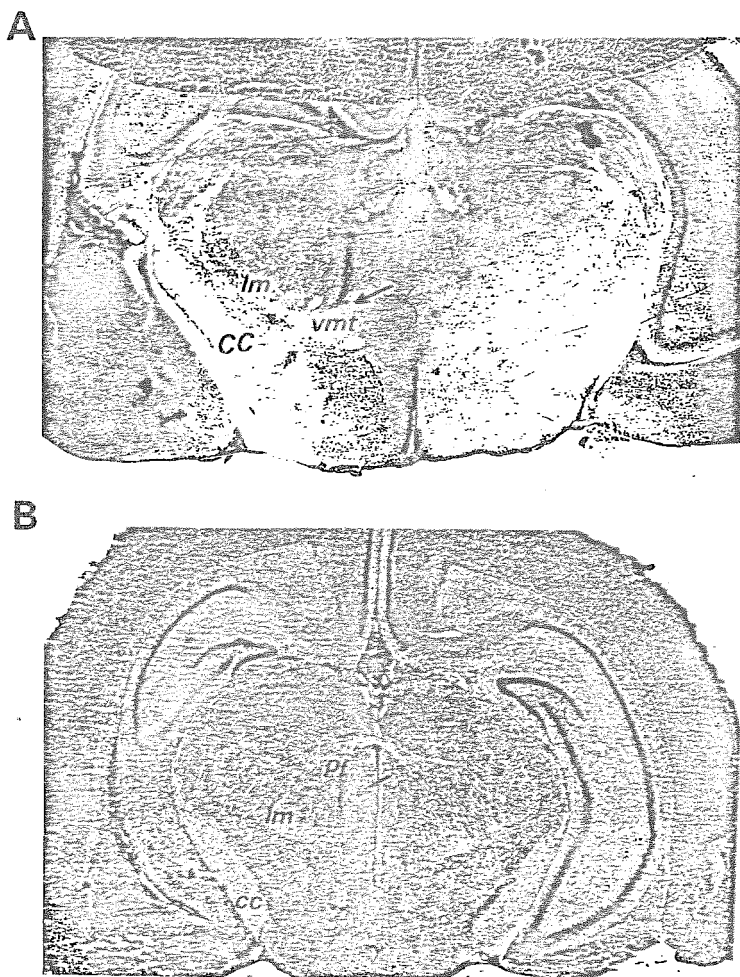


Fig. 1. Cortes coronales de cerebro de rata, teñidos con violeta de cresilo, que muestran la localización del sitio de inyección (fibras) - en VM (A) y Pf (B); lm=lemnisco medio  
cc=crus cerebri.



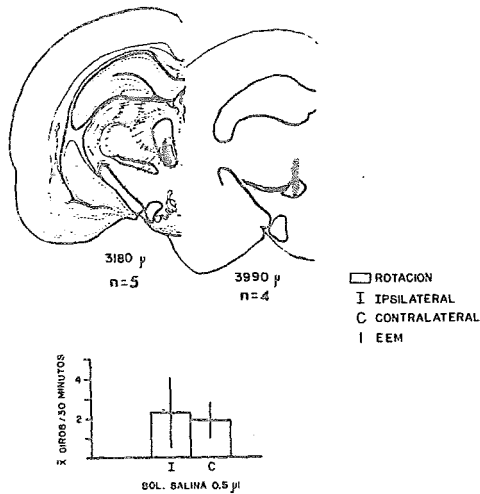


Fig. 11. Efecto de la administración de solución salina estéril en VM (3990  $\mu$ ) en Pf (3180  $\mu$ ). Se utilizó tanto la microinyección unilateral con cánulas como la microinyección unilateral aguda. El número de sujetos empleados fue de: Pf (n=5) y VM (n=4). Los sitios de inyección en ésta y en las siguientes figuras fueron sobrepuestos en dibujos tomados del atlas de König y Klippel como se observa en las áreas sombreadas. Nótese que la escala de la ordenada es diferente a las presentadas en las Figs. 12, 13, 15.

TABLA 1.- EFECTO DE LA ADMINISTRACION  
DE SOLUCION SALINA EN LOS NUCLEOS  
TALAMICOS

SITIO DE ADMINISTRACION	N	DIRECCION	PROMEDIO DE ROTACIONES
VM	4	C	1.8 $\pm$ 0.9
Pf	5	I	2.3 $\pm$ 1.8

Se utilizó tanto la microinyección unilateral con el empleo de cánulas como la microinyección unilateral aguda. Los resultados fueron expresados como la media  $\pm$  el error estandar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación. Abreviaturas: VM=núcleo ventromedial del tálamo; Pf= núcleo parafascicular del tálamo; I=rotación ipsilateral; C=rotación contralateral.

TABLA 2.- EFECTO DEL BLOQUEO DE LA  
TRANSMISION GABAERGICA POR MEDIO DE LA  
ADMINISTRACION DE PICROTOXINA EN LOS  
NUCLEOS TALAMICOS

SITIO DE ADMINISTRACION	DOSIS	N	DIRECCION	PROMEDIO DE ROTACIONES
VM	250ng/0.5 µl	6	G	14.6 ± 5.6*
Pf	250ng/0.5 µl	3	I	74 ± 52.1*
	250ng/0.5 µl	5	I	48 ± 17.6*
			GB	318.4 ± 90.4*

\*  $P < 0.05$  con respecto al grupo control (Tabla 1)

Se utilizó la microinyección unilateral con el empleo de cánulas. Los resultados fueron expresados como la media ± E.E.M. en 30 minutos de observación. Abreviatura: GB=giro de barril. El resto de las abreviaturas son las mismas a las utilizadas en la Tabla 1.

TABLA 3.- EFECTO DEL BLOQUEO DE LA  
TRANSMISION GABAERGICA POR MEDIO DE  
LA ADMINISTRACION DE PICROTOXINA EN  
NUCLEOS TALAMICOS

SITIO DE ADMINISTRACION	DOSIS	N	DIRECCION	PROMEDIO DE ROTACIONES
VM	250ng/0.5 µl	6	C	116.3 ± 26.1*
Pf	250ng/0.5 µl	10	I	66.1 ± 10.8*
			GB	437.5 ± 85.7*

\*  $P < 0.05$  con respecto al grupo control (Tabla 1)

Se utilizó la microinyección unilateral aguda. Los resultados fueron expresados como la media ± E.E.M. en 30 minutos de observación. Las abreviaturas son las mismas a las utilizadas en las Tablas 1 y 2.

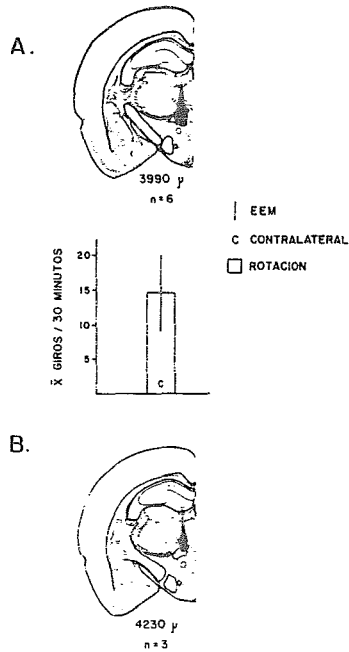


Fig. 12. A.- Rotación inducida por la microinyección unilateral de picrotoxina con el empleo de cánulas (250ng/0.5  $\mu$ l) en VM (3990  $\mu$ m). Los números abajo de los dibujos indican el plano antero-posterior. n=número de sujetos por grupo.

B.- En un plano anterior (4230  $\mu$ m), la administración de picrotoxina (250ng/0.5  $\mu$ l) en tres animales no indujo alteraciones conductuales.

tor diferente e inesperado, al que se le denominó giro de barril (Fig. 14) el cual se inició con una marcada inclinación de la cabeza hacia el lado de la inyección. Este giro siempre fue en dirección ipsilateral (Fig. 14). Los animales ( $n=5$ ) en los que se administró la microinyección unilateral por medio de cánulas, presentaron una rotación ipsilateral de  $\bar{X}=48+17.6$  y un giro de barril de  $\bar{X}=318.4 + 90.4$  (Tabla 2; Fig. 15); mientras que en los animales ( $n=10$ ) en los que se utilizó la microinyección unilateral aguda se obtuvo una rotación ipsilateral de  $\bar{X}=66.1+10.8$  y un giro de barril de  $\bar{X}=437.5+85.7$  (Tabla 3; Fig. 13). Los resultados de ambos grupos fueron significativos ( $P < 0.05$ ) con respecto al grupo control (Tabla 1; Fig. 11).

En tres animales en los que se utilizó el método de la microinyección unilateral con cánulas, se presentó únicamente una rotación ipsilateral ( $\bar{X}=74+52.1$  (Tabla; Fig. 15).

Tres animales cuyo sitio de inyección se localizó en un plano anterior a P<sub>f</sub>, es decir AP 3430  $\mu$ m, no presentaron algún efecto conductual (Fig. 15).

Por medio de las técnicas de microinyección ya descritas la administración de muscimol en VM AP 3990  $\mu$ m o P<sub>f</sub> AP 3290  $\mu$ m produjo en seis animales un decremento en la actividad motora, que se mantuvo aún después de finalizado el período de observación. Además estos animales presentaron una postura asimétrica con dirección ipsilateral en su posición corporal. Si estos animales eran estimulados o manipulados, entonces presentaban una rotación muy lenta hacia el lado de la microinyección (Fig. 16).

### 3.- Relación dosis-respuesta (Experimento 2).

Se estudió una relación dosis-respuesta con la administración de picrotoxina en VM o P<sub>f</sub>. Para ello se utilizó la inyección unilateral aguda debido a la rapidez con que el efecto podía ser cuantificado y se empleó un promedio de cuatro animales para cada dosis. El incremento progresivo de las dosis de picrotoxina en VM (de 50 a 750 ng) produjo un aumento también progresivo, en el número de rotaciones contralaterales (Tabla 4; Fig. 17) de  $\bar{X}=26.3 + 4.52$  para la dosis más baja a  $\bar{X}=435.2+47.6$  para la dosis más alta. Por otro lado, en P<sub>f</sub> se obtuvo

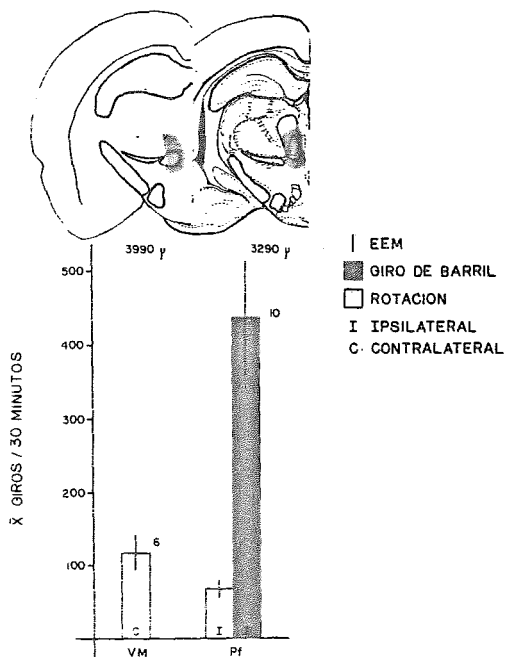


Fig. 13. La microinyección unilateral aguda de picrotoxina en VM (3990  $\mu$ ) produjo rotación, mientras que en Pf (3290  $\mu$ ) indujo giro de barril. Los números abajo de los dibujos indican el plano antero-posterior. Los números arriba de las columnas señalan el número de ratas por grupo.



FIG. 14

Fig. 14. El animal presenta giro de barril como consecuencia del bloqueo gabaérgico con picrotoxina en el núcleo parafascicular (Pf) del tálamo. Nótese que el animal tuerce la cabeza hacia el lado de la inyección, acompañado por un torcimiento de la patas delanteras hacia la misma dirección; ambos movimientos son sobre el eje sagital.



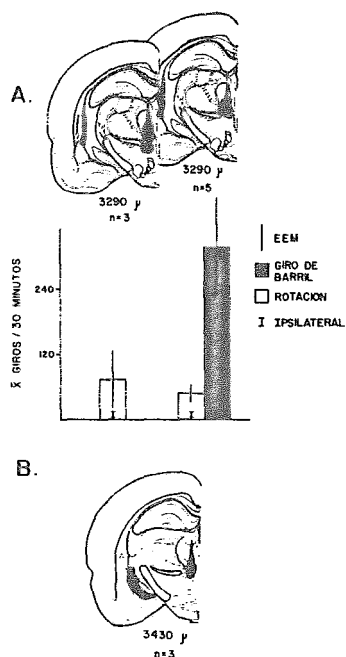


Fig. 15. A.- Rotación y giro de barril inducidos por la microinyección unilateral de picrotoxina (250 ng/ 0.5  $\mu$ l) en Pf (3290  $\mu$ ) con el empleo de cánulas. En tres animales únicamente se observó una rotación ipsilateral.

B.- En un plano anterior (3430  $\mu$ ) no se observó alteración conductual alguna. Los números abajo de los dibujos indican el plano antero-posterior; n= número de sujetos por grupo.

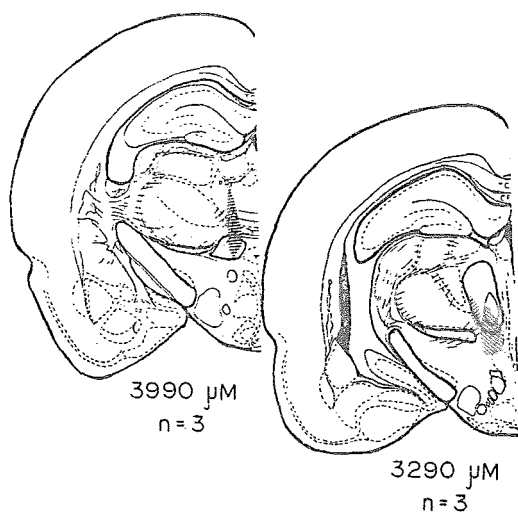


Fig. 16 Localización del sitio de inyección de muscimol 250ng/0.5  $\mu\text{l}$ ) en VM (3990  $\mu\text{m}$ ) y en Pf (3290  $\mu\text{m}$ ). Los animales presentaron un decremento en su actividad motora y una asimetría corporal ipsilateral. Si estos animales eran estimulados presentaban una rotación lenta hacia el lado de la microinyección.

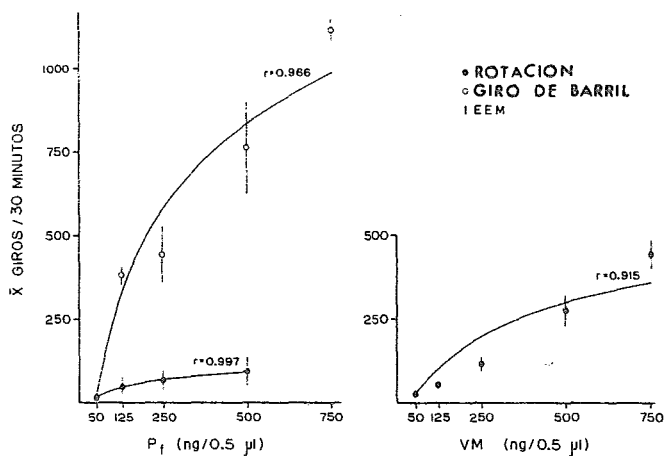


Fig. 17. Relación dosis respuesta para la microinyección unilateral aguda de picrotoxina (250 ng/ 0.5 µl) en VM y en Pf. Los datos fueron ajustados a una función logarítmica ( $\ln$ ) de acuerdo al método de mínimos cuadrados. El coeficiente de correlación ( $r$ ) se expresa arriba de cada gráfica.

TABLA 4.- RELACION DOSIS-RESPUESTA. EFECTO DEL BLOQUEO DE LA TRANSMISION GABAERGICA POR MEDIO DE LA ADMINISTRACION DE DOSIS CRECIENTES DE PICROTOXINA EN LOS NUCLEOS TALAMICOS

SITIO DE ADMINISTRACION: VM

DOSIS	N	DIRECCION	PROMEDIO DE ROTACIONES
50ng/0.5 µl	4	G	26.3 ± 4.52
125ng/0.5 µl	4	G	54.8 ± 8.3
250ng/0.5 µl	6	G	116.3 ± 26.1
500ng/0.5 µl	4	G	273.8 ± 42.9
750ng/0.5 µl	4	G	435.2 ± 47.6

SITIO DE ADMINISTRACION: PF

50ng/0.5 µl	3	I	24.3 ± 9.2
		GB	19.0 ± 8.1
125ng/0.5 µl	4	I	49.0 ± 25.8
		GB	381.3 ± 38.3
250ng/0.5 µl	10	I	66.1 ± 10.8
		GB	437.5 ± 85.7
500ng/0.5 µl	4	I	91.5 ± 41.6
		GB	752.8 ± 138.5
750ng/0.5 µl	3	GB	1098.5 ± 37.3

Se empleó la microinyección unilateral aguda. Los resultados fueron expresados como la media ± E.E.M en 30 minutos de observación. Las abreviaturas son las mismas a las utilizadas en la tabla 1.

también un incremento progresivo en las rotaciones ipsilaterales (de  $\bar{X}=24.3 + 9.2$  para una dosis de 50 ng a  $\bar{X}=91.5 + 41.6$  para una dosis de 500 ng) y en el giro de barril (de  $\bar{X}=19 + 8.1$  para una dosis de 50 ng a  $\bar{X}=1098.5 + 37.3$  para una dosis de 750 ng) (Tabla 4; Fig. 17). Esta última dosis (750 ng) produjo en P<sub>f</sub> únicamente giro de barril, el cual normalmente compitió con la rotación ipsilateral y evitó que ésta se manifestara. La administración de dosis mayores a 750 ng tanto en VM como en P<sub>f</sub>, produjeron actividad convulsivante generalizada -- que impidió la manifestación de las conductas ya mencionadas.

4.- Efecto del bloqueo de la transmisión gabaérgica en núcleos talámicos sobre la conducta de giro (Experimento 3).

La administración de picrotoxina (250 ng) en VM AP 3750 um no afectó la rotación contralateral inducida por apomorfina (0.25mg/Kg) en animales con previa lesión de la vía nigroestriatal con 6-OHDA (Tabla 5; Figs. 18 y 19). Así el efecto producido por la administración de ambos fármacos ( $\bar{X}=309.8 + 46.8$ ) no difirió del producido por la administración única de apomorfina ( $\bar{X}=232.6 + 30.57$ ) (Tabla 5; Fig. 19). Por otro lado la inyección de picrotoxina (250 ng) en P<sub>f</sub> AP 3290 um tampoco afectó la rotación contralateral inducida por apomorfina (0.25 mg/Kg) en animales con previa lesión de la vía nigroestriatal con 6-OHDA. Aunque la administración simultánea de ambos fármacos produjo una disminución ( $\bar{X}=171.5 + 64.1$ ) en la rotación contralateral, ésta no fue significativa con respecto a la administración única de apomorfina ( $\bar{X}=232.6 + 30.57$ ).

En este último grupo, el giro de barril no se vio afectado ( $\bar{X}=260 + 110.8$ ) por la administración sistémica de apomorfina, cuando se comparó con la microinyección unilateral aguda de picrotoxina en P<sub>f</sub> ( $\bar{X}=437 + 85.7$ ) (Fig. 13). La administración combinada de apomorfina sistémica y de picrotoxina no produjo rotación ipsilateral (Tabla 5; Fig. 19).

TABLA 5.- EFECTO DEL BLOQUEO DE LA TRANSMISION GABAERGICA EN NUCLEOS TALAMICOS, SOBRE LA CONDUCTA DE GIRO INDUCIDA POR LA ESTIMULACION DOPAMINERGICA ESTRIATAL

## GRUPO VM

DROGA	DOSIS	DIRECCION	PROMEDIO DE ROTACIONES
Apomorfina	0.25mg/Kg	G	240.5 $\pm$ 27.9
Apomorfina + Picrotoxina	0.25mg/Kg 250ng/0.5 $\mu$ l	G	309.8 $\pm$ 46.8

## GRUPO PF

Apomorfina	0.25mg/Kg	G	247.5 $\pm$ 35.23
Apomorfina + Picrotoxina	0.25mg/Kg 250ng/0.5 $\mu$ l	G GB	171.5 $\pm$ 64.1 260.0 $\pm$ 110.8

## GRUPO HCMA

Apomorfina	0.25mg/Kg	G	214.5 $\pm$ 21.63
Apomorfina	0.25mg/Kg	G	232.6 $\pm$ 30.57

TABLA 5.- (Continuación).

Para la administración de picrotoxina se utilizó la microinyección unilateral aguda. La administración de apomorfina fue intraperitoneal. Los animales utilizados en los tres grupos fueron lesionados con 6-OHDA en HCMA, una semana antes de la primera administración de apomorfina. De 24 a 48 hrs. más tarde, fueron seleccionados para integrar los tres grupos presentados en esta tabla, cada uno de los cuales tuvo N=6. Las abreviaturas son las mismas que las utilizadas en la tabla 1. Para una mayor explicación véase método.

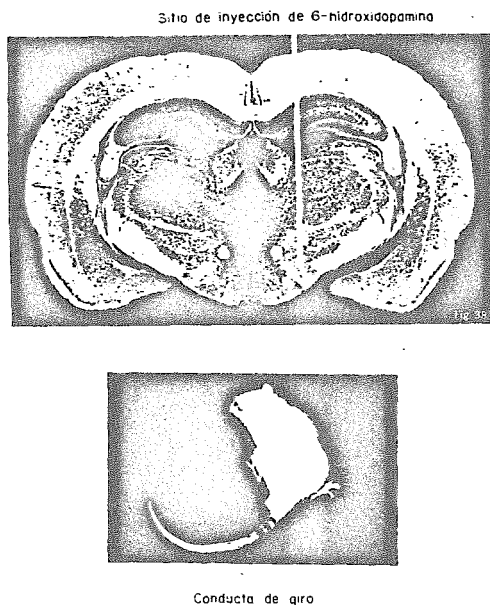


Fig. 18. A.- Sitio de administración de la 6-hidroxidopamina correspondiente al haz del cerebro medio anterior (A 3750  $\mu$ m) de acuerdo al atlas de König y Klippel, (1963).

B.- Rata con lesión previa de la vía nigroestriatal, que presenta una asimetría corporal. Nótese que el animal asume un desplazamiento (en círculos) como si se persiguiera la cola. A esto último se le denomina conducta de giro o rotación.



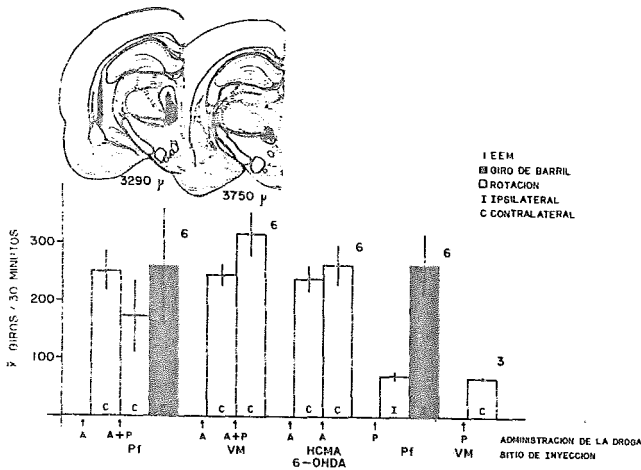


Fig. 19. Efecto de la microinyección unilateral aguda de picrotoxina (P) sobre la conducta de giro inducida por apomorfina (A) en animales lesionados con 6-OHDA. La 6-OHDA fue administrada una semana antes de la primera prueba conductual (véase texto). De 24 a 48 hrs después de esta prueba, se realizó la microinyección unilateral aguda de picrotoxina en VM o Pf simultánea a una administración i. p. de apomorfina, cuantificándose nuevamente las rotaciones. Tres grupos controles son graficados como referencia. En el grupo control de 6-OHDA los animales fueron probados dos veces en el mismo intervalo, pero la picrotoxina no fue administrada. Se presentan los resultados obtenidos por la administración de picrotoxina en Pf y VM, los cuales son semejantes a los descritos anteriormente (Fig. 13). El giro de barril en ambos casos permaneció sin alteración. Los números arriba de las columnas indican el número de animales.

## VI. - DISCUSION

Los resultados presentados en esta tesis muestran que VM y Pf no pueden ser considerados como estructuras anatómicas con funciones similares, a pesar de que ambos núcleos reciben una inervación gabaérgica de SNR. Los datos presentados también sugieren que las respuestas inducidas por el bloqueo gabaérgico debido a la administración de picrotoxina en VM y Pf, no dependen, al menos de manera directa, de mecanismos dopaminérgicos estriatales. Para aclarar y ampliar los conceptos mencionados, la presente discusión se enfocará hacia los siguientes puntos:

- 1.- Manipulación farmacológica en los núcleos talámicos (Experimento 1)
- 2.- Relación dosis-respuesta (Experimento 2)
- 3.- Efecto conductual del bloqueo de la transmisión gabaérgica en los núcleos talámicos sobre la conducta de giro (Experimento 3)
- 4.- Implicaciones anatómico funcionales de la administración intralámica de muscimol y picrotoxina
- 5.- El giro de barril como un posible modelo animal

1.- Manipulación farmacológica en los núcleos talámicos (Experimento 1).

Como se mencionó al principio de esta discusión, los datos obtenidos por el bloqueo de la transmisión gabaérgica en VM o Pf por medio de la administración de picrotoxina, muestran que ambos núcleos talámicos no pueden ser considerados como una sola estructura anatómica con una sola función. Así VM está participando en la conducta de giro (Figs. 12, 13), mientras que Pf está relacionado al giro de barril (Figs. 13, 15). Los datos obtenidos con la administración de muscimol parecen contradecir el planteamiento anterior, ya que el efecto conductual inducido (disminución de la actividad motora; Fig. 16) -

fue obtenido en ambos núcleos talámicos. En la sección correspondiente a las implicaciones anatómicas y funcionales de la administración de fármacos gabaérgicos, dentro de esta discusión, se plantea que las funciones de VM son predominantemente motoras (conducta de giro) mientras que Pf está relacionado principalmente a aspectos de equilibrio y de postura (giro de barril); sin embargo en ambas respuestas están participando tanto elementos motores como de equilibrio (para una mayor explicación, véase la sección mencionada).

Los resultados presentados muestran que los efectos conductuales observados fueron debidos a la acción de las drogas gabaérgicas en VM y Pf únicamente (Figs. 12, 13, 15, 16). Las inyecciones localizadas fuera de las áreas correspondientes a VM y Pf no indujeron ninguna alteración motora, lo que descarta la posibilidad de que los efectos observados, sean debidos a la difusión de los fármacos a otras áreas cerebrales. La administración de solución salina no produjo conductas motoras significativas (Fig. 11). Por otro lado, sólo determinadas regiones de VM y Pf estuvieron relacionadas a los efectos conductuales producidos por el bloqueo de la transmisión gabaérgica, ya que la administración de picrotoxina en planos anteriores a VM y a Pf (Figs. 12 y 15) no indujeron alteraciones motoras significativas. Esta observación no fue confirmada para la administración de muscimol. Este hallazgo sugiere que sólo áreas específicas de VM o de Pf y no el núcleo en su totalidad, están mediando las conductas presentadas por los animales. Como se explicará con mayor amplitud cuando se hable de las implicaciones anatómico funcionales de la administración de picrotoxina y muscimol, es probable que la formación de esas áreas específicas esté basada en una organización topográfica funcional que se proyecta de SNR a estos núcleos talámicos. De manera general los resultados presentados (Figs. 12, 13, 15, 16) descartan la posibilidad de que los efectos observados sean debidos a una lesión mecánica o a un efecto de difusión de los fármacos.

La variabilidad que presentan los resultados de los grupos (Figs. 11, 12, 13, 15, 17), que es expresada a través del error standard de la media (E. E. M.), se debe a las diferencias en el desarrollo que presentaron los animales utilizados. A pesar de que se utilizó un rango de peso de 10 gr (190-200 -

gr), esto no garantizó que los animales tuvieron el mismo desarrollo cerebral, ya que pudieron presentar un peso corporal que no correspondió a su edad (un exceso o una pérdida). Las consecuencias de este problema se reflejan en el sitio de inyección, que puede presentar variaciones en su localización. La forma de resolver este problema fue obtener un promedio de los sitios de inyección, del cual se deriva las figuras que ilustran los resultados.

Comparando los resultados obtenidos con las microinyecciones, se observa que con el empleo de cánulas la respuesta conductual inducida por la picrotoxina en VM es menos intensa (Fig. 12) que la obtenida con la microinyección unilateral aguda (Fig. 13), a pesar de que ambos resultados son significativos con respecto al control ( $P < 0.05$ ). Hay varias razones para explicar esta discrepancia. En la sección correspondiente a la descripción del método, se mencionaron las dificultades que presentó el inyector en el momento de la administración de los fármacos. Es muy probable que la rotación interna del inyector haya producido una lesión mecánica y como consecuencia se haya observado una respuesta conductual menos intensa. Una dificultad que presenta el empleo de las cánulas, es el daño al tejido cerebral que se presenta en el momento de introducir el inyector en la cánula guía para realizar la microinyección. Esta maniobra se realiza en forma manual por lo cual no se puede controlar la fuerza y la velocidad con las que se introduce el inyector. En relación a este problema se puede presentar un bloqueo del inyector dando como consecuencia que la administración del volumen o la dosis no sea la adecuada. Estas dificultades se superaron con el empleo de las microinyecciones realizadas bajo cirugía estereotáxica (Fig. 2), en donde la fuerza y la velocidad de introducción del inyector al tejido cerebral son mejor controladas. Las cánulas dobles fueron de gran utilidad ya que evitaron la rotación interna del inyector, desafortunadamente presentaron el inconveniente de que el inyector debía ser manejado manualmente. Sin embargo el empleo cuidadoso de este tipo de cánulas puede dar buenos resultados. Estas cánulas dobles fueron utilizadas en la administración de picrotoxina en Pf; los resultados fueron similares a los obtenidos con microinyección unilateral aguda.

## 2.- Relación dosis respuesta (Experimento 2).

Con el propósito de investigar una posible respuesta bifásica (véase Introducción) inducida por la administración de picrotoxina en VM o Pf, se estudió una relación dosis-respuesta para ambos núcleos talámicos. Los resultados obtenidos muestran que dentro de las dosis empleadas, la picrotoxina no indujo efectos bifásicos como los mencionados anteriormente, observándose únicamente un incremento en las rotaciones y en el giro de barril (Fig. 17). Hay que ser cuidadoso en la interpretación de estos resultados; no se puede afirmar que la picrotoxina está actuando sobre un solo tipo de receptor gabaérgico. Los estudios recientes muestran que la picrotoxina actúa sobre el canal de cloro. Por ello es recomendable utilizar antagonistas con una mayor selectividad para los receptores gabaérgicos como la bicuculina (Enna, 1981).

## 3.- Efecto conductual del bloqueo de la transmisión gabaérgica en los núcleos talámicos sobre la conducta de giro. (Experimento 3).

VM ha sido considerada una estructura anatómica importante en las funciones dopaminérgicas estriatales y parte de un sistema de vías gabaérgicas descendentes (cap. I sección D). Con estos antecedentes, podría esperarse, que la estimulación química de los receptores dopaminérgicos estriatales, (por medio de la apomorfina) en animales con una deficiencia dopaminérgica nigroestriatal, inhibiera la vía gabaérgica estriado-nigral, lo cual haría que se activaran las células gabaérgicas de la vía nitrotalámica, inhibiendo así a las neuronas de VM (véase cap. I sección D). La administración de picrotoxina en este núcleo talámico, evitaría esta inhibición; debido a que la dirección de la respuesta inducida por ambos fármacos es similar, sería de esperar un incremento en la misma (véase la hipótesis planteada para el Exp. 3, en la Introducción).

Sin embargo la administración de picrotoxina en VM no afectó de manera significativa la conducta de giro inducida por apomorfina (Fig. 19). Este resultado sugiere que la vía dopaminérgica nigroestriatal y las vías descendentes gabaérgicas

no están acopladas de una manera directa, como sería de esperarse de acuerdo a la descripción hecha anteriormente, pudiendo tener una interacción más compleja, que a la fecha desconocemos.

La administración de picrotoxina en Pf, tampoco afectó la conducta de giro inducida por la administración de apomorfina (Fig. 19); en este caso únicamente se presentó una rotación contralateral, sugiriendo que la estimulación dopaminérgica estriatal impidió la manifestación de la rotación ipsilateral que acompañan al giro de barril, el cual no se vio afectado por esta estimulación. Aunque Pf está involucrado en respuestas motoras, al parecer no está relacionado de manera importante a las alteraciones motoras producidas por una estimulación dopaminérgica estriatal. Esta opinión no es compartida por otros autores (Ahlenius et al, 1982); por ello se requieren más estudios para aclarar esta cuestión. Los resultados presentados en esta tesis sugieren que el giro de barril es independiente de mecanismos dopaminérgicos, pues de lo contrario se sería de esperar que la estimulación de los receptores dopaminérgicos inducida por apomorfina afectaría la intensidad del giro de barril (Fig. 19).

#### 4.- Implicaciones anatómico-funcionales de la administración intratalámica de muscimol y picrotoxina.

Los estudios anatómicos han mostrado que la mayor parte de las eferentes y aferentes de los núcleos que integran los ganglios basales presentan una organización topográfica, mientras que los estudios fisiológicos (cap. I, sección A2) han mostrado una correlación entre la actividad celular de la región de un núcleo y los movimientos de partes específicas del cuerpo, sugiriendo con ello una representación somatotópica. A partir de estos hallazgos, se ha desarrollado la idea de que los ganglios basales presentan una organización funcional, que mantienen sus estructuras entre sí y con otras áreas cerebrales (De Long y Georgopolus, 1981). En otras palabras, los ganglios basales están organizados de manera topográfica y quizás también somatotópica en vías específicas que están involucradas en diferentes aspectos de una respuesta conductual (cap. I sección A2).

Se ha encontrado que la inyección de picrotoxina en la sustancia nigra rostral, produce una rotación contralateral que es disminuida por la administración sistémica de haloperidol o la lesión con 6-OHDA en el HCMA, mientras que la administración de este antagonista de GABA en la parte caudal de la sustancia nigra produce conducta de giro ipsilateral, que no es afectada por los tratamientos mencionados (James y Starr, 1978). Estos resultados sugieren la existencia de dos mecanismos gabaérgicos separados, presentes ambos en la sustancia nigra; uno estaría relacionado con la actividad de las células dopaminérgicas de SNC, mientras que el otro actuaría sobre un sistema neuronal no-dopaminérgico localizado en SNR. No se conoce bien de qué manera ambos sistemas interactúan entre sí. Este hallazgo explica muchas controversias acerca de qué estructuras anatómicas intervienen en la expresión de la conducta de giro (cap. I, sección D).

Ya se ha destacado la importancia de SNR en la conducta de giro. Un estudio indica que aun dentro de SNR existen áreas que responden de manera diferente a la administración de muscimol. La administración de este agonista gabaérgico en la parte central de SNR produce una rotación contralateral, muy rápida en comparación con la rotación contralateral más lenta producida por su administración en las regiones lateral y ventral; este último efecto es independiente de mecanismos dopaminérgicos (Kilpatrick y Starr, 1981). Dentro de este contexto, la vía nigrotalámica, que se origina en SNR, presenta una organización topográfica en los núcleos talámicos a los que proyecta (cap. I sección A.1). Los resultados reportados en la parte experimental de esta tesis muestran que la misma dosis de picrotoxina administrada en VM o P<sub>f</sub> produce diferentes patrones conductuales, los cuales podrían ser explicados como resultado de la existencia de una topografía funcional, que se proyecta de SNR al tálamo, a través de la vía nigrotalámica.

Algunos estudios han considerado que el sitio de llegada de esta vía, constituye el núcleo talámico medial formado por el complejo VM-P<sub>f</sub> (Kilpatrick et al, 1980). De los resultados reportados aquí, (Figs. 12, 13, 15) se observa que estos núcleos deben ser considerados como áreas funcionalmente independientes.

Se podría proponer que la acción que ejerce la picrotoxina en VM o Pf es la de bloquear la inhibición tónica que reciben las células talámicas de SNR, ya que la vía nigrotalámica es gabaérgica (Kilpatrick et al, 1981). Esta excitación, por desinhibición de las células gabaérgicas pasaría a áreas anatómicas a las que proyectan tanto VM como Pf. Las principales eferentes de VM terminan en la neocorteza ipsilateral, el núcleo reticular talámico y el estriado; otras proyecciones han sido localizadas en el colículo superior, la sustancia gris central y la médula espinal (Herkenham, 1979). Pf proyecta al estriado y a la neocorteza (Herkenham, y Pert, 1981). Sin embargo otros estudios muestran que manda eferentes ipsilaterales al núcleo raquí magnus (Carlton et al, 1982) y a la SNR (Gerfen et al, 1982) y eferentes bilaterales a la oliva inferior (Carlton et al, 1982). Una idea para explicar el diferente efecto conductual producido por la administración de picrotoxina en los núcleos talámicos es la activación de las proyecciones eferentes de cada núcleo. Sin embargo se desconoce cuál o cuáles de las áreas mencionadas son las más importantes en la mediación de los efectos observados. Una forma de resolver este problema sería determinar por medio de técnicas electrofisiológicas cómo la actividad celular de cada una de las áreas de proyección de VM y Pf, es alterada por la administración de picrotoxina en estos núcleos y posteriormente determinar de qué manera la lesión de estas áreas de proyección afecta a las conductas inducidas por la picrotoxina intratalámica. Sin embargo, es necesario un mayor conocimiento de las vías anatómicas de VM y Pf antes de poder establecer qué estructuras están involucradas.

Por otro lado, la administración de muscimol en VM o Pf produjo un decremento en la actividad motora de los animales. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por otros investigadores (Di Chiara et al, 1979 b; Kilpatrick et al, 1981), quienes encontraron que la administración bilateral en VM-Pf de muscimol y otros agonistas gabaérgicos como el ácido imadaoleacético y el ácido 3-Aminopropanesulfónico producen un estado que ellos llaman catalepsia, caracterizado por la posición corporal que mantiene el animal durante varios minutos. La administración unilateral produce una asimetría corporal ipsilateral, que se traduce en rotaciones si el animal es estimulado. Los resultados presentados en la sección experimental de esta



tesis apoyan estos hallazgos. Los animales presentaron una rotación ipsilateral sólo cuando se les pinchó la cola o se les levantó de la misma y se les volvió a colocar en el campo de observación. La asimetría corporal y la debilidad de la rotación presentada por estos animales pueden ser explicada en base a que el efecto del muscimol pudiera estar añadiéndose a la acción inhibitoria que ejerce SNR sobre el tálamo, a través de la vía gabaérgica nigrotalámica. Las células talámicas parecen ser muy sensibles a los efectos del muscimol, pues la dosis mínima efectiva para producir una respuesta de catalepsia es de 2.5 ng (Di Chiara et al, 1979 b).

Anteriormente se ha revisado la importancia que tiene VM como estructura de salida de la conducta de giro inducida por estimulación estriatal (cap. I, sección D). La manifestación de esta conducta de giro implica un desplazamiento motor que realiza el animal; sin embargo los estudios sobre la administración talámica de muscimol han sugerido que aspectos de postura o equilibrio también parecen estar involucrados (Di Chiara et al, 1979 b). Así la administración de picrotoxina en VM produce en los animales un desplazamiento motor o rotación, mientras que la administración de muscimol produce una asimetría corporal que incluye una ligera torción del cuerpo y la cabeza. De esta manera se puede pensar que VM está participando en dos aspectos de una respuesta conductual. Sin embargo la intensidad de la respuesta, así como su dirección (compárense las fig. 12, 13, 16) es diferente lo cual sugeriría que VM está mediando, de manera predominante, una respuesta de locomoción más que una respuesta de equilibrio. La administración de muscimol en SNR produce una conducta de giro la cual es abolida por la lesión con ácido kaínico del núcleo talámico medial, que como ya se ha mencionado incluye a VM; pero los animales siguen presentando una asimetría corporal (Kilpatrick et al - 1980). Estos resultados apoyan la afirmación de que VM está involucrado en aspectos motores. Más adelante hablaremos de cuál pudiera ser la participación de Pf.

Se ha sugerido que la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales activan un sistema gabaérgico descendente (capítulo I, sección D). En apoyo de esta idea se ha observado que la administración sistémica de apomorfina incrementa

ta el recambio de GABA en la sustancia nigra (Pérez de la Mora, 1978). Se podría considerar a VM y a Pf como elementos de este sistema ya que la lesión de la SNR produce una disminución en la concentración de GABA en ambos núcleos (Kilpatrick et al, 1980).

Como se mencionó anteriormente el efecto de la picrotoxina en VM, sería evitar la inhibición tónica que recibe de SNR, la cual a su vez está bajo influencia inhibitoria del estriado, a través de la vía estriado-nigral (cap. I, sección A, 1). Al parecer el efecto de la picrotoxina es sinérgico al efecto de la acción dopaminérgica en el estriado, en VM. Esto llevaría a pensar, que el estriado, la sustancia nigra reticulada y VM forman un "subsistema" dentro de las vías descendentes gabaérgicas, que está involucrado de manera primordial en la locomoción (Fig. 20). No se debe olvidar que esta posible función es sólo un aspecto de una respuesta más compleja. Se desconoce de qué manera este subsistema interactúa con mecanismos de equilibrio. Es importante señalar que recientemente se ha descrito una proyección bilateral de la sustancia nigra a VM (cap. I, sección A) desconociéndose a la fecha la importancia funcional de esta proyección dentro de este subsistema.

En páginas anteriores se han mencionado las principales eferentes que posee VM; entre ellas destaca por su importancia la vía VM-neocorteza (Fig. 20). Podría pensarse que esta vía constituyera el siguiente eslabón de la cadena estriado-SNR-VM (Fig. 20), que como ya se mencionó, está relacionada a aspectos de locomoción. Sin embargo las extirpaciones de toda la corteza sensoriomotora, tanto ipsilateral, contralateral, o bilateral no afectan la conducta de giro inducida por apomorfina o anfetamina en ratas con previa lesión del HCMA, con 6-OHDA (Crossman et al, 1977 a). Estos resultados sugieren que la conducta de giro inducida por estimulación estriatal, no depende de áreas motoras corticales para su expresión. De esta manera, es muy probable que la extirpación de la corteza sensoriomotora no afecte la conducta de giro producida por la administración de picrotoxina en VM.

Los efectos inducidos por la administración unilateral de muscimol en Pf son similares a los obtenidos en VM. Sin em-

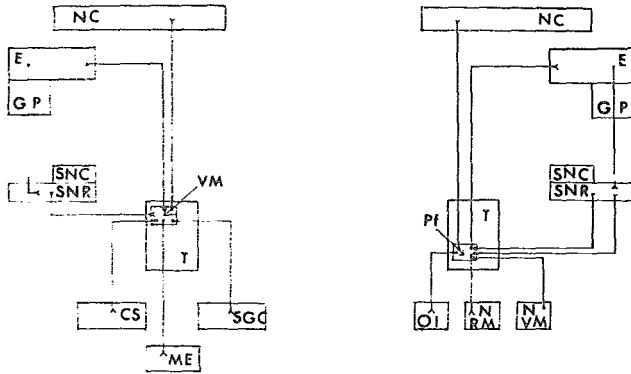


Fig.20. Principales aferentes y eferentes de VM y de Pf. De acuerdo a los resultados obtenidos se propone que el estriado, la sustancia nigra reticulada y VM forman un circuito involucrado de manera predominante en aspectos motores, mientras que el globo pálido, la sustancia nigra reticulada y Pf están relacionados a aspectos de equilibrio. Abreviaturas: NC=neocorteza; E=estriado; GP=globo pálido; SNC=sustancia nigra compacta; SNR=sustancia nigra reticulada; T=Tálamo; VM=núcleo ventromedial; CS=colículo superior; ME=médula espinal; SGC=sustancia gris central; Pf=núcleo parafascicular; OI=oliva inferior; NRM=núcleo rafé magnus; NVM=núcleo vestibular medial.

bargo fue la administración de picrotoxina la que permitió revelar su participación en los efectos conductuales obtenidos. El hallazgo más inesperado fue que únicamente la inyección de picrotoxina en P<sub>7</sub> produjo una conducta a la que llamamos giro de barril (Fig. 14), la cual es acompañada por una rotación ipsilateral (Figs. 13, 15,; Tablas 2 y 3).

El giro de barril es una conducta muy similar a la presentada por animales que han sido sometidos a una laberintectomía unilateral (Essig et al, 1950), lo cual sugiere que algún mecanismo vestibular está involucrado en su manifestación.

Desde hace ya bastantes años se ha sospechado que existe una relación entre los ganglios basales y los mecanismos vestibulares. Se ha observado que los efectos de la lesión bilateral del laberinto, tales como la adopción de posturas de encogimiento y ataxia en los gatos, desaparecen cuando se producen lesiones bilaterales del núcleo caudado (Mettler y Mettler, 1940). Sin embargo en este mismo estudio se ha señalado que un laberinto intacto no es condición necesaria para que se presenten los síntomas que caracterizan a la lesión del estriado. Se ha sugerido que las interacciones de los ganglios basales con los mecanismos vestibulares pueden tener variaciones interespecies (Essig et al, 1950); esto es sólo una sugerencia que no ha podido ser confirmada. Los estudios fisiológicos (cap. I sección A.2) apoyan la idea de una interacción entre los ganglios basales y los mecanismos de equilibrio. Sin embargo, sus conclusiones no son consideradas como definitivas ya que la actividad muscular presente en el desarrollo de la tarea (Anderson, 1977) o la utilización de un estímulo inadecuado (Matsunami y Cohen, 1975) pueden ser las causas de los resultados obtenidos. Así la supuesta interacción entre los ganglios basales y los mecanismos vestibulares no ha podido ser bien definida. Por otro lado, una conexión anatómica directa entre los núcleos vestibulares, situados por debajo del piso del cuarto ventrículo y los núcleos que integran los ganglios basales no se había demostrado hasta hace poco, (De Anda y García-Muñoz, 1983).

Dado que en el giro de barril se presenta una inclinación de la cabeza (Fig. 14) cuyos movimientos y ubicación en

el espacio podrían estar regulados por el laberinto membranoso y dado que es una conducta similar a la presentada por una laberintectomía unilateral, y tomando en consideración que P<sub>f</sub> recibe una influencia inhibitoria de SNR, se podría proponer, en base a los resultados obtenidos en esta tesis (Figs. 13 y 15; Tablas 2 y 3), que P<sub>f</sub> constituye el sitio anatómico de interacción entre los mecanismos de los ganglios basales y los mecanismos vestibulares. Un hallazgo anatómico reciente apoya esta proposición. Por medio de la utilización del colorante azul de Evans, cuyo marcaje es retrógrado, se ha encontrado una vía aferente del núcleo vestibular medial a P<sub>f</sub> (De Anda y García-Muñoz, 1983). Por otra parte, la administración simultánea de picrotoxina en P<sub>f</sub> y ácido kaínico (utilizado como agente depolarizante; véase cap. I sección D) en el núcleo vestibular medial, inhibe el giro de barril (De Anda y García-Muñoz, 1983). Este último resultado demuestra que en el giro de barril están participando mecanismos vestibulares de equilibrio y apoya la sugerencia del papel que desempeña P<sub>f</sub>.

Por otro lado, la administración de picrotoxina en P<sub>f</sub> (Figs. 13 y 15; Tablas 2 y 3) sugiere que no únicamente este núcleo talámico está relacionado con aspectos de equilibrio, sino que también interviene en aspectos de locomoción. En tres animales (Fig. 15; Tabla 2) se observó sólo una rotación ipsilateral, mientras que en los restantes (Figs. 13 y 15), el giro de barril fue acompañado por una rotación ipsilateral, aunque esta respuesta fue de menor intensidad. Estos resultados sugieren que en P<sub>f</sub> posiblemente existan áreas específicas que se encargan de regular un aspecto conductual; así, en P<sub>f</sub> encontramos una área involucrada en aspectos de equilibrio y otra área involucrada en la locomoción. Hay que recordar que la vía nigrotalámica presenta una organización topográfica en VM (cap. I, sección A); aunque no ha sido demostrada, es probable que se presente una organización semejante en P<sub>f</sub>.

La administración sistémica de apomorfina induce una rotación ipsilateral en ratas que han recibido una lesión unilateral electrolítica en P<sub>f</sub>, sugiriendo que este núcleo puede ser considerado como una salida para las respuestas dopaminérgicas estriatales (Ahlenius et al, 1982), una función semejante a la adjudicada en VM (García-Muñoz et al, 1983 b). Sin

embargo las lesiones en Pf no produjeron asimetría corporal ni giro de barril, atribuyéndose este efecto, a que las lesiones fueron muy pequeñas y bien delimitadas (Ahlenius et al, 1982). Los resultados presentados en esta tesis, podrían sugerir que Pf está involucrado de manera predominante en cuestiones de equilibrio. Si se compara el sitio de la administración de picrotoxina en Pf y el sitio de la lesión electrolítica, reportada por otros autores (Ahlenius et al, 1982) se pueden observar diferencias. La administración de picrotoxina se localiza en un plano medial, dorsal (Fig. 10) o ventral (Fig. 13 y 15) al fascículo retroflexus, mientras que las lesiones electrolíticas se localizan en un plano lateral al fascículo retroflexus (Ahlenius, et al, 1982). Es probable que por la difusión de la picrotoxina en Pf, se vea afectada el área involucrada en la locomoción y por ello el giro de barril esté acompañado por una rotación ipsilateral (Figs. 13 y 15). La intensidad y dirección del giro de barril sugieren que Pf está relacionado predominantemente a cuestiones de equilibrio (Figs. 13, 14, 15) más que a aspectos de locomoción. En aquellos animales en los que se observó una rotación ipsilateral, la picrotoxina ejerció su acción sólo en el área involucrada en la locomoción; este efecto se observó en muy pocos animales (Fig. 15).

En años recientes se ha iniciado la búsqueda de las posibles estructuras anatómicas que están relacionadas con la alteración motora llamada giro de barril. En el caso del giro de barril inducido por la administración intraventricular de la clorpromazina metiodida o de la somatostatina (véase Introducción), no se han observado cambios significativos ni actividad epileptiforme (la cual es índice de un estado de excitación general) en la actividad EEG de la corteza, la amígdala y el hipocampo (Burke y Fahn, 1983), sugiriendo que las estructuras subcorticales están participando en esta conducta. El estriado parece no estar involucrado en ella, ya que no ha sido reportada después de la administración de drogas anticolinérgicas (Prado-Alcala, 1982), fármacos colinérgicos (Matthews y Chiou, 1978), agonistas dopaminérgicos (Ungerstedt, et al, 1969) o ácido kaínico (Coyle y Schwarcz, 1976; McGeer y McGeer, 1976 - b).

Por otro lado, el giro de barril es inducido por la admí

nistración de ácido kaínico en el globo pálido (Patiño, 1984), la sustancia nigra reticulada (Olianas et al, 1978) y el complejo VM-Pf (Kilpatrick, et al, 1981). En este último trabajo, es probable que el ácido kaínico haya difundido a Pf, ya que los resultados de esta tesis (Figs. 12, 13 y 15) muestran que VM no participa en esta conducta. Cabe destacar que el giro de barril sólo se presentó en el estudio de Kilpatrick et al, durante la fase excitotóxica de este fármaco (sección D).

Se podría pensar que el globo pálido, la sustancia nigra reticulada y Pf están formando un subsistema dentro de las vías gabaérgicas descendentes, que está involucrado en el mantenimiento de la postura del animal (Fig. 20). En apoyo de esta sugerencia se ha observado que la estimulación eléctrica unilateral estriatal, produce un giro de la cabeza contralateral, cuya latencia es aumentada por la administración de picrotoxina en el globo pálido y en la sustancia nigra (Crossman et al, 1977 b). Estos hallazgos sugieren que tanto el globo pálido como la sustancia nigra están modulando mecanismos relacionados con movimientos de la cabeza, aunque se desconocen las vías por las cuales puede ejercer esta acción.

Algunos estudios han sugerido la participación del núcleo rojo en mecanismos relacionados con movimientos de la cabeza, sin embargo sus conclusiones no han sido claras. El núcleo rojo está localizado en el tegmentum mesencefálico. En los monos, su estimulación eléctrica induce una serie de conductas entre las que se encuentran algunos movimientos de la cabeza, los que se presentan aun cuando el animal está dormido (Delgado, 1965). A pesar de este resultado, en este trabajo es difícil afirmar que el núcleo rojo está participando en los movimientos de la cabeza, ya que la estimulación induce conductas como locomoción sobre las patas traseras, vocalizaciones, conductas de monta y conductas de acercamiento social (Delgado, 1965). Es muy probable que en este trabajo la estimulación eléctrica haya producido un efecto secundario al estimular otras áreas cerebrales. En otros estudios se ha encontrado que la lesión del núcleo rojo en monos, induce una desviación de la cabeza hacia el lado opuesto a la lesión (Carpenter, 1956). Sin embargo otros trabajos no concuerdan con estos resultados. Una lesión del núcleo rojo o de la vía rubroespinal en el mono,

induce hipotonicidad, hipocinencia y síntomas que semejan a una lesión cerebelar: temblor, ataxia y asinergia, los cuales son explicados por la interrupción de las fibras del pedúnculo cerebelar superior, que pasan a través del núcleo rojo (Massion, 1967). Por otra parte, es difícil encontrar una relación directa entre las conductas motoras mediadas por algunas estructuras de los ganglios basales, (véase cap. I, secciones A.2 y D) y la posible participación del núcleo rojo, ya que esta estructura no presenta conexiones con el neostriado, la sustancia nigra o el núcleo subtalámico (Brodal, 1981; Carpenter, 1981 - a). La existencia de una vía pálido-rubral ha sido tema de controversia. Algunos autores como Laurson (1963) apoyan su existencia. Otros autores basados en trabajos recientes, no consideran a esta vía (Brodal, 1981; Carpenter, 1981 a; Melher, - - 1981). En un estudio reciente, se encontró que algunas fibras del globo pálido terminan en una región rostral al núcleo rojo, que ha sido llamada por los autores campo prerubral o nucleus campi Foreli; en este trabajo no se observaron fibras que terminarían en el núcleo rojo (Graybiel y Ragsdale, 1979). Así, a pesar de la sugerencia de algunos trabajos no se puede afirmar que el núcleo rojo o el tracto rubroespinal participan de manera en el control de los movimientos de la cabeza o en conductas mediadas por las estructuras de los ganglios basales. Sin embargo el núcleo rojo recibe una proyección con organización somatotópica, de la corteza premotora y una aferente, también con una organización somatotópica, de los núcleos dentado e interposito anterior del cerebelo; esta organización somatotópica se mantiene a través del tracto rubroespinal (Brodal, 1981; Carpenter, 1981 a). Estas conexiones muestran la importancia de este núcleo en aspecto motores de la conducta, los cuales de alguna manera, desconocida aún para nosotros, están relacionados a los mecanismos motores controlados por los ganglios basales.

Los estudios de Crossman et al (1977b) mencionados anteriormente, que se relacionan con la estimulación eléctrica unilateral del neostriado son interesantes, ya que la estimulación reportada no fue lo suficientemente intensa para producir una conducta de giro, como se ha observado en otros casos (cap. I, sección A.2). Este resultado plantea la posibilidad de que el estriado, esté relacionado de alguna manera a cuestiones de



equilibrio. No hay que olvidar el globo pálido y la sustancia nigra al igual que el estriado están participando en conductas motoras, en las que están incluidos elementos de equilibrio corporal, que pueden pasar desapercibidos para el experimentador.

Va se han mencionado las eferentes que posee Pf, a continuación mencionaremos algunas por su posible importancia en cuanto a los resultados aquí obtenidos. La vía Pf-estriado se ha relacionado con una actividad moduladora sobre la actividad dopaminérgica estriatal (Kilpatrick et al, 1981). Los resultados presentados (Fig. 19) muestran que la actividad dopaminérgica estriatal no es importante para los efectos mediados por Pf.

Se ha sugerido que el giro de barril, inducido por la administración i.v. de clorporzamina metionida, es dependiente de mecanismos subcorticales (Burke y Fahn, 1983). En base a esta sugerencia, la proyección Pf-neocorteza cobra importancia, pues el efecto de una lesión en esta vía (vgr. ablación de la corteza sensoriomotora) sobre el efecto de la administración de picrotoxina en Pf, ayudaría a determinar si el efecto conductual producido por ambos procedimientos depende de los mismos mecanismos. Pf también proyecta hacia la oliva inferior. Este núcleo es una masa gris plegada, situada en la médula oblongada, dorsolateral a las pirámides. En realidad es un complejo formado por la oliva principal y las olivas accesorias dorsales y mediales. La oliva inferior recibe información de la corteza cerebral, del núcleo rojo, de la formación reticular mesencefálica, del colículo superior y de los núcleos cerebelares. A su vez manda proyecciones a la corteza y a los núcleos cerebelares (Brodal, 1981).

No existe en la literatura una evidencia convincente de una conexión directa entre los ganglios basales y el cerebelo. La existencia de la vía nigrocerebelosa ha sido materia de gran controversia (cap. I sección A.1). Sería probable que una conexión indirecta permitiría una interacción funcional de las estructuras que forman los ganglios basales con el cerebelo. Quizás una conexión de este tipo podría ser la que se establece a través de un sistema Pf-oliva inferior (Fig. 20). Otras -

vías de contacto son las relaciones aferentes y eferentes que guardan los ganglios basales con núcleos talámicos como VM, los cuales reciben influencia cerebelosa directa (Herkenham, 1979).

Las funciones del cerebelo aunque no totalmente esclarecidas se sabe que se relacionan con aspectos de control motor. Esta estructura también ha sido relacionada con el mantenimiento del equilibrio. Recibe información directa de las células ganglionares vestibulares a través de los núcleos vestibulares medial e inferior (Brodal, 1981). Resulta importante por ello determinar cuál sería su posible participación en la conducta de giro de barril.

##### 5.- El giro de barril como un posible modelo animal.

Ya se han mencionado algunas opiniones y limitaciones acerca de la posibilidad de utilizar el giro de barril como un modelo animal para diferentes trastornos, entre ellos la distonía (véase Introducción). Una forma de distonía es la torticollis espasmódica, la cual consiste en un giro forzado de la cabeza hacia un lado o hacia atrás (retrotorticollis). Como consecuencia de este desorden se presenta una hipertrofia de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo (Yung, 1983); su etiología y los mecanismos por los cuales se manifiesta son desconocidos. En los monos se ha encontrado que la lesión del hipotálamo lateral, con 6-OHDA produce una desviación de la cabeza hacia el lado de la lesión, con una rotación de  $120-180^{\circ}$  (Crossman y Sambrook, 1978). En las ratas se presenta un estado similar (cap. I sección D) aunque menos marcado pues se confunde con la posición corporal, dificultando su observación. Aunque no se ha cuantificado la desviación angular, los resultados de esta tesis muestran que los animales con giro de barril presentan una desviación de la cabeza (Fig. 14) muy similar a la observada en los monos y más intensa que la reportada en las ratas (cap. I secciones A y D). En base a estos resultados se podría pensar que tanto en el mono como en la rata se está afectando el mismo mecanismo responsable de la desviación de la cabeza (ver también Burke y Fahn 1983). Sin embargo hay que ser cuidadoso en esta observación, pues como se mencionará

más adelante las diferencias entre las especies pueden ser importantes.

Va se mencionó un posible sistema (globo pálido-sustancia nigra reticulada-Pf (Fig. 20) que está relacionado a mecanismos de equilibrio; podría sugerirse que una forma a través de la cual este sistema podría estar actuando, sería a través de una influencia sobre los músculos del cuello. Se ha reportado que las células del colículo superior del tectum, localizadas en la formación reticular mesencefálica, responden a la estimulación de los músculos del cuello y a la estimulación visual (York y Faber, 1977); esta área recibe aferentes de la sustancia nigra reticulada. Aunque se desconocen las vías anatómicas y los mecanismos, es de esperarse que el globo pálido, sustancia nigra reticulada y Pf tengan una relación funcional con las células del tectum; es por ello importante estudiar y determinar esta interacción.

Así el giro de barril puede convertirse en un modelo animal (vgr. torticollis). Sin embargo hay que tomar en cuenta las diferencias interespecies. Aunque la intensidad de la respuesta es similar, la torticollis observada en los monos no es inducida en la misma área anatómica que la inclinación de la cabeza, presente en el giro de barril. En el humano, las lesiones de los núcleos intralaminares talámicos, a los que pertenece Pf, han demostrado ser efectivas para aliviar el dolor crónico (vgr. el dolor asociado con el cáncer metastático), sin producir alteraciones neurológicas (Mountcastle, 1974).

## VII.- EPILOGO

1.- Se desconocen aún muchas relaciones anatómico funcionales de las estructuras que forman los ganglios basales e incluso su relación con otras áreas cerebrales. A pesar de que el enfoque que neurológico sostiene que estos núcleos regulan funciones motoras, es claro por los estudios revisados, que intervienen en otros aspectos conductuales. Por ello no pueden ser considerados como meros centros motores subcorticales.

2.- Las enfermedades relacionadas a los ganglios basales requieren más estudio. Como señalan Iversen y Iversen (1981), a lo largo de la enfermedad, el sistema nervioso desarrolla mecanismos adaptivos que le permiten evitar un mayor deterioro. Esto explica el porqué algunos enfermos con Parkinson, a pesar de sus síntomas pueden tocar el piano, pintar y no muestran pérdida de sus capacidades cognitivas. Es muy probable que en un futuro los investigadores enfoquen su interés a la búsqueda y estudio de estos mecanismos adaptativos. La introducción de nuevas terapéuticas, como los injertos de tejido abren posibilidades más exitosas para el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema nervioso.

3.- Aún se desconoce bastante acerca de los trastornos conductuales asociados a los ganglios basales. En la actualidad no se puede afirmar que estos núcleos constituyan el sitio anatómico donde los fármacos ejerzan su acción terapéutica.

4.- El empleo de fármacos más selectivos para inducir una disfunción sináptica, en los modelos animales, ha permitido conocer algunas interacciones funcionales que establecen los ganglios basales con otras estructuras cerebrales. En la actualidad los investigadores de la farmacología conductual, ya no se conforman con determinar y cuantificar el efecto de un fármaco o una droga sobre la conducta observable sino que intentan encontrar las vías que median dicha conducta.

5.- Como ya se ha mencionado, el valor de un modelo animal radica en sus planteamientos heurísticos. En el caso del giro de barril algunos autores han planteado la posibilidad de que esta conducta sea empleada como un modelo de hipercinencia (Dua -

*et al*, 1982) o de distonia (Burke y Fhan, 1983), sin embargo - en ninguno de los estudios se propone un sistema anatómico que medie dicha conducta. Esta tesis ofrece algunas relaciones anatómico funcionales, que requieren más estudio, las cuales pueden confirmar en el futuro, la utilidad del giro de barril como un modelo animal, para algunos desórdenes (vgr. torticollis).

## VIII.- REFERENCIAS

- Ahlenius, S., Andén, N.-E., Grabowska-Andén, M.  
Apomorphine-induced ipsilateral turning in rats with unilateral lesions of the parafascicular nucleus. *Exp. Brain Res.* 47, 270-276 (1982)
- Albe-Fessard, D., Oswaldo-Cruz, E., Rocha-Miranda, C.  
Activités évoquées dans le noyau caudé du chat en réponse à des types divers d'afférences. I. Etude macrophysiologique. *Electroence. Clin. Neurophysio.* 12, 405-420 (1960)
- Andén, N.-E., Roos, B. E., Werdinius, B.  
Effects of chlorpromazine, haloperidol and reserpine on the levels of phenolic acids in rabbit corpus striatum. *Life Sci.* 3, 149-158 (1964)
- Anderson, M. E.  
Discharge patterns of basal ganglia neurons during active maintenance of postural stability and adjustment to chair tilt. *Brain Res.* 143, 325-338 (1977)
- Angrist, B., Sathananthan, G., Wilk, S., Gershon, S.  
Amphetamine psychosis: behavioral and biochemical aspects. *J. Psychiat. Res.* 11, 13-23 (1974)
- Angrist, B., Gershon, S.  
Clinical response to several dopamine agonists in schizophrenic and nonschizophrenic subjects. In *Adv. in Biochemical Psychopharmacology Vol. 16*. E. Costa and G. L. Gessa (Eds). Raven Press 677-680 (1977)
- Arbuthnott, G. W., Crow, T. J.  
Relation of contraversive turning to unilateral release of dopamine from the nigrostriatal pathway in rats. *Expe. Neurology* 30, 484-491 (1971)
- Arnt, J., Scheel-Kruger, J.  
Gabaergic and glycinergic mechanisms within the substantia nigra: pharmacological specificity of dopamine-independent contralateral turning behavior and interactions with other neurotransmitters. *Psychopharmacology* 62, 267-277 (1979)

Bartholini, G.

Interaction of striatal dopaminergic, cholinergic and gaba-ergic neurons: relation to extrapyramidal function. *Trends in Pharma. Sci.* January (1980)

Beckstead, R. M., Domesick, V. B., Nauta

Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat. *Brain Res.* 175, 191-217 (1979)

Bentivoglio, M., Van Der Kooy, D., Kuypers, H. G. J. M.

The organization of the efferent projections of the substantia nigra in the rat. A retrograde fluorescent double labeling study. *Brain Res.* 174, 1-17 (1979)

Bianchine, J.

Drogas para la enfermedad de Parkinson: relajantes musculares de acción central. Cap. 21. En: *Bases Farmacológicas de la Terapéutica* A. Goodman, L. S. Goodman y A. Gilman (Eds). Ed. - Médica Panamericana (1981)

Bird, E. D., Mackay, A. V. P., Rayner, C. N., Iversen, L. L. -  
Reduced glutamic-acid-decarboxylase activity of post-mortem -  
brain in Huntington's chorea. *The Lancet*, May 19, 1090-1092 -  
(1973)

Björklund, A., Dunnett, S. B., Stenevi, U., Lewis, M. E. Iver-  
sen, S.D. Reinnervation of the denervated striatum by substan-  
tia nigra transplants: functional consequences as revealed by  
pharmacological and sensorimotor testing. *Brain Res.* 199, -  
307-333 (1980)

Bloom, F., Segal, D., Ling, N. Guillemin, R.

Endorphins: profound behavioral effects in rats suggest new -  
etiological factors in mental illness. *Science*, 194, 630-632 -  
(1976)

Blowers, A. J., Borison, R. L.

Dyskinesias in the geriatric population. *Brain Res. Bull.* 11,  
175-178 (1983)

Brodal, A.

*Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*. Oxford University Press. 211-293 (1981)

Brownstein, M. J., Mroz, E. A., Tappaz, M. L., Leeman, S. E. On the origin of substance P and glutamic acid decarboxylase - - (GAD) in the substantia nigra. *Brain Res.* 135, 315-323 (1977)

Brust-Carmona, H., Prado-Alcala, R., Grinberg-Zylberbaum, J. -  
Bloqueo reversible de respuestas condicionadas motoras por - -  
aplicación de anestésicos locales en el núcleo caudado. *Bol. - -  
Estud. Méd. Biol.* 27, 109-114, (1971)

Bunney, B. S., Aghajanian, G. K.

Electrophysiological effects of the amphetamine on dopaminergic neurons. In: *Frontiers in Catecholamine Research*. S. H. -  
Snyder and E. Usdin (Eds.) Pergamon Press, 957-962 (1974)

Bunney, B. S., Aghajanian, G. K.

The precise localization of nigral afferents in the rat as -  
determined by a retrograde tracing technique. *Brain Res.* 117,  
423-435 (1976)

Burke, R., Fahn, S., Ryan W. H., Smeal, M.

Chlorpromazine methiodide-induced barrel rotation: an antimuscarinic effect. *Brain Res.* 250, 133-142 (1982)

Burke, R., Fahn, S.

Electroencephalographic studies of chlorpromazine methiodide -  
and somatostatina-induced barrel rotation in rats. *Exp. Neuro-*  
*logy* 79, 704-713 (1983)

Bustos de Ruiz, O., López Rodríguez, M. E. Ibañez, G. D. Bus--  
tos Aguayo M.

Curso de prácticas de Tercer Nivel: Social Unidimensional. - -  
Coordinación de laboratorios. Fac. de Psicología, U.N.A.M. - -  
166-177 (1980)

Byer, J. A., Dexter, J. D.

Neurological assessment. *Brain Res. Bull.* 11, 143-147 (1983)



Carlsson, A.

The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.* 11, 490-493 (1959)

Carlsson, A., Lindqvist, M.

Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 20, 140-144 (1963)

Carlsson, A.

Receptor-mediated control of dopamine metabolism. In: *Pre and Postsynaptic Receptors*. E. Usidin and W.E. Bunney (Eds.). - Dekker, 49-65 (1975).

Carlton, S. M., Leichnetz, G.R., Mayer, D. J.

Projections from the nucleus parafascicularis prerubralis to medullary raphe nuclei and inferior olive in the rat: a horseradish peroxidase and autoradiography study. *Neurosci. Lett.* 30, 191-197 (1982)

Carpenter, M. B.

A study of the red nucleus in the rhesus monkey. Anatomic degenerations and physiologic effects resulting from localized lesions of the red nucleus. *J. Comp. Neurol.* 105, 195-249 (1956)

Carpenter, M. B., Strominger, N. L.

Efferent fibers of the subthalamic nucleus in the monkey. A comparison of the efferent projections of the subthalamic nucleus, substantia nigra and globus pallidus. *Am. J. Anat.* 121, 41-72 (1967)

Carpenter, M. B.

*Neuroanatomia humana*, Ed. El Ateneo. Cap. 17, 465-486 (1978)

Carpenter, M. B.

Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrating systems. In: *Handbook of Physiology, Section 1, Vol. II Motor Control*. J. M. Brookhart and V. B. Mountcastle (Eds.) *Am. Physiol. Soc.* 947-995 (1981 a)

Carpenter, M. B., Batton, R. R., Carleton, S. C., Keller, J. T.  
Interconnections and organization of pallidal and subthalamic  
nucleus neurons in the monkey. *J. Comp. Neurolo.* 197, 579-603  
(1981 b)

Carter, D. A., Fibiger, H. C.  
The projections of the entopeduncular nucleus and globus palli-  
dus in rat as demonstrated by autoradiography and horseradish  
peroxidase histochemistry. *J. Comp. Neurolo.* 177, 113-124 - -  
(1978)

Castro, L.  
*Diseño experimental sin estadística.* Ed. Trillas. 95-98 (1980)

Cohn, M. L., Cohn, M.  
"Barrel rotation" induced by somatostatin in the non-lesioned  
rat. *Brain Res.* 96, 138-141 (1975)

Cooper, J. R., Bloom, F. E., Roth, R. H.  
*The biochemical basis of neuropharmacology.* Oxford University  
Press. 188-218 (1982)

Costall, B., Naylor, R. J.  
Actions of dopaminergic agonists on motor function. In: *Advan-  
ces in Neurology* Vol. 9. D. B. Caine, T. N. Chase and A. Bar-  
beau (Eds.) Raven Press. 285-297 (1975)

Coté, L.  
Basal ganglia, the extrapyramidal motor system and diseases of  
transmitter metabolism. In: *Principles of Neural Science.* E. R.  
Kandel and J. H. Schwartz (Eds.) Elsevier/North-Holland. 347-  
357 (1981)

Coyle, J. T., Schwarcz, R.

Lesion of striatal neurones with kainic acid provides a model for Huntington's chorea. *Nature*, 263, 244-246 (1976)

Crossman, A. R., Sambrook, M. A., Gergies, S. W., Slater, P.  
The neurological basis of motor asymmetry following unilateral 6-hydroxydopamine brain lesions in the rat: the effect of motor decortication. *J. Neurolo. Sciences*. 34,407-414 (1977 a)

Crossman, A. R., Lee, L. A., Slater, P.

Effects of manipulating pallidal and nigral GABA on striatally-mediated head-turning in the rat. *B. J. Pharmacol.* 61, 483P (1977 b)

Crossman, A. R., Sambrook, M. A.

Experimental torticollis in the monkey produced by unilateral 6-Hydroxydopamine brain lesions. *Brain Res.* 149, 498-502 (1978)

Crow, T. J., Johnstone, E. C., Longden, A., Owen, F.

Dopamine and Schizophrenia. In: *Advan. in Bio. Psychopharma.* Vol. 19. P. J. Roberts (Ed.) Raven Press, 301-309 (1978)

Cuello, A. C., Paxinos, G.

Evidence for a long Leu-enkephalin striato-pallidal pathway in rat brain. *Nature*. 271, 178-180 (1978)

De Anda, R., García-Muñoz, M.

Proyecciones del núcleo parafascicular del tálamo: un estudio anatómico conductual. XXVI Congreso Nacional. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 51 (1983)

Delgado, J. M. R.

Sequential behaviour induced repeatedly by stimulation of the red nucleus in free monkeys. *Science*. 148, 1361-1363 (1965).

Delgado, J. M. R.

Inhibitory functions in the neostriatum. In: *The Neostriatum*. I. Divac and R. G. E. Obérg (Eds.) Pergamon Press, 241-261 (1979)

De Long, M.

Activity of basal ganglia neurons during movement. *Brain Res.* 40, 127-135 (1972)

De Long, M.

Motor functions of the basal ganglia: single-unit activity during movement. In: *The Neurosciences Third Study Program*. F. O. Schmitt F. G. Worden (Eds.) The MIT Press, 319-325 (1974)

- De Long, M., Georgopoulos, A. P.  
 Motor functions of the basal ganglia as revealed by studies of single cell activity in the behaving primate. In: *Advan. in Neurology* Vol. 24. L. J. Poirier, T. L. Sourkes and P. J. Bedano (Eds.) Raven Press, 131-140 (1979)
- De Long, M., Georgopoulos, A. P.  
 Motor functions of the basal ganglia. In: *Handbook of Physiology, Section 1, Vol. II Motor Control.* J. M. Brookhart and V. B. Mountcastle (Eds.). Am. Physiol. Soc. 1017-1061 (1981)
- Denny-Brown, D.  
 The Basal Ganglia and their relation to disorders of movement. Oxford University Press. 18-52 (1962)
- Di Chiara, G., Olianas, M., Delfiaccio, M., Spano, P. F., Tagliamonte, A.  
 Intranigral kainic acid is evidence that nigral non-dopaminergic neurones control posture. *Nature.* 268, 243-245 (1977)
- Di Chiara, G., Morelli, M., Porceddu, M. L., Gessa, G. L.  
 Evidence that nigral GABA mediates behavioural responses elicited by striatal dopamine receptor stimulation. *Life Sci.* 23, 2045-2052 (1978)
- Di Chiara, G., Porceddu, M. L., Morelli, M., Mulas, M. L., Gessa, G. L.  
 Evidence for gabaergic projection from the substantia nigra to the ventromedial thalamus and to the superior colliculus of the rat. *Brain Res.* 176, 273-284 (1979 a)
- Di Chiara, G., Morelli, M., Porceddu, M. L., Gessa, G. L.  
 Role of thalamic  $\gamma$ -aminobutyrate in motor functions: catalepsy and ipsiversive turning after intrathalamic muscimol. *Neuroscience* 4, 1453-1465 (1979 b)
- Di Chiara, G., Porceddu, M. L., Imperato, A., Morelli, M.  
 Role of GABA neurons in the expression of striatal motor functions In: *GABA and the Basal Ganglia.* Adv. in Biochem. Psychopharma. Vol. 30. G. Di Chiara and G. L. Gessa (Eds.). Raven Press, 129-163 (1981)
- Divac, I., Enger, R., Szwarcbart, M. K.  
 Behavioral effects of selective ablation of caudate nucleus. *J. Comp. Physiol. Psychology.* 63, 184-190 (1967)

Divac, I., Fonnum, F., Storm-Mathisen, J.

High affinity uptake of glutamate in terminals of corticostriatal axons. *Nature*. 266, 377-378 (1977)

Dray, A.

The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships. *Neuroscience*. 4, 1407-1439 (1979)

Dua, A. K., Bose, R., Pinsky, C.

Pharmacological induction and blockade of long axis rotation in rats suggest involvement of neuropeptides in minimal brain dysfunction. *Abst. Socie. for Neuroscience*. 12Th Annual Met. 145 (1982)

Enna, S. J.

GABA Receptors. *Trends in Pharma. Scien.* 62-64 (1981)

Essig, C. F., Hampson, J. L., McCauley, A., Himwich, H. E.

An experimental analysis of biochemically induced circling behavior. *J. Neurophysiol.* 13, 269-275 (1950)

Everett, G. M.

Dopamine and the hyperkinetic child. In: *Advan. in Bioche. Psychopharma.* Vol. 16. E. Costa and G. L. Gessa (Eds.) Raven Press. 681-682 (1977)

Faull, R. L. M., Melher, W. R.

The cells of origin of nigrotectal, nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. *Neuroscience*, 3, 989-1002 (1978)

Feuerstein, G., Demenge, P., Caron, P., Barrete, G., Guerin, B. Mouchet, P.

Supersensitivity time course of dopamine antagonist binding after nigrostriatal denervation: evidence for early and drastic changes in the rat corpus striatum. *Brain Res.* 226, 221-234 (1981)

Fibiger, H. C.

On the role of the dopaminergic nigro-striatal projection in reinforcement, learning and memory. In: *Psychobiology of the striatum*. A. R. Cools, A. H. M. Lohman and J. H. L. Van Der Bercken (Eds.) Elsevier/North-Holland. 73-84 (1977)

Fonnum, F., Walas, I.

Localization of the neurotransmitter candidates in neostriatum. In: *The Neostriatum*. I. Divac and R. G. E. Oberg (Eds.) Pergamon Press. 53-69 (1979)

Forman, D., Ward, J. W.

Responses to electrical stimulation of caudate nucleus in cats in chronic experiments. *J. Neurophysiol.* 20, 230-244 (1957)

Jarattini, S., Consolo, S., Ladinsky, H.

Neuronal links in the CNS: focus on dopaminergic and serotonergic regulation of striatal cholinergic neurons. *Pol. J. Pharmacol. Pharm.* 32, 155-164 (1980)

García-Muñoz, M., Nicolaou, N. M., Tulloch, J. F., Wright, A. K., Arbuthnott, G. W.

Feedback loop or output pathway in striato-nigral fibres? *Nature.* 265, 363-365 (1977)

García-Muñoz, M., Patino, P., Aguilar, R., Arbuthnott, G.

Participation of projections from substantia nigra reticulata to the lower brain stem in turning behaviour. *Expe. Neurology* 78, 380-390 (1982)

García-Muñoz, M.

Los ganglios basales y la voluntad sin control. *Ciencia y Desarrollo Año IX*, 53, 97-104 (1983 a).

García-Muñoz, M., Patino, P., Wright, A. J., Arbuthnott, G. W.

The anatomical substrate of the turning behaviour seen after lesions in the nigrostriatal dopamine system. *Neuroscience.* 8, 87-95 (1983 b)

García-Sevilla, J. A., Magnusson, T., Carlsson, A.

Effect of intracerebroventricularly administered somatostatin on brain monoamine turnover. *Brain Res.* 155, 159-164 (1978)

Gerfen, C. R., Staines, W. A., Arbuthnott, G. W., Fibiger, H. C.

Crossed connections of the substantia nigra in the rat. *J. Comp. Neurol.* 207, 283-303 (1982)

Glasner, S., Solomon, P.

Las Esquizofrenias. En: *Manual de Psiquiatria.* P. Solomon y V. D. Patch (Eds.) *El Manual Moderno*, 103-104 (1982)

Glick, S. D., Jerussi, T. P., Fleisher, L. N.

Turning in circles: the neuropharmacology of rotation. *Life Sci.* 18, 889-896 (1976)

Glowinski, J.

In vivo release of transmitters in the cat basal ganglia. *Fede. Procee.* 40, 135-141 (1981)

Goldman, P. S., Rasvold, H. E.

The effects of selective caudate lesions in infant and juvenile rhesus monkeys. *Brain Res.* 43, 53-66 (1972)

Gottesfeld, Z., Massani, V. J., Kuth, E. A., Jacobowitz, D. M.  
Striamedularis: a possible pathway containing gabaergic afferents to the lateral habenula. *Brain Res.* 130, 184-189 (1977)

Graybiel, A. M., Ragsdale Jr., C. W.

Fiber connections of the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 52, 239-283 (1979)

Grinberg-Zylberbaum, J., Carranza, M. B., Cepeda, G. V., Vale, T. C., Steinberg, N. N.

Caudate nucleus stimulation impairs the processes of perceptual integration. *Physio. and Beha.* 12, 913-918 (1974)

Grinberg-Zylberbaum, J., García, M., Prieto, G., Prado-Alcalá, R. Brust-Carmona, H.

Papel que desempeña el cuerpo estriado de la rata en la adquisición y retención de un condicionamiento de evitación pasiva. En: *Bases Psicofisiológicas de la Memoria y el Aprendizaje*. J. Grinberg-Zylberbaum (Ed.) Vol. 2. Ed. Trillas. 179-189 (1979)

Grofova, I.

The identification of striatal and pallidal neurons projecting to substantia nigra. An experimental study by means of retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Brain Res.* 91, 286-291 (1975)

Grofova, I.

Extrinsic connections of the neostriatum. In: *The Neostriatum* I. Divac and R. G. E. Obèrg (Eds.) Pergamon Press, 37-45 (1979)

Guyenet, P. G., Aghajanian, G. K.

Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of rat substantia nigra. *Brain Res.* 150, 69-84 (1978)

Hassler, R., Dieckmann, G.

Arrest reaction, delayed inhibition and unusual gaze behavior resulting from stimulation of the putamen in awake, unrestrained cats. *Brain Res.* 5, 504-508 (1967)

Hattori, T., Fibiger, H. G., McGeer, P. L., Malwr, L.

Analysis of the fine structure of the dopaminergic nigrostriatal projection by electromicroscopic autoradiography. *Exp. Neurol.* 41, 599-611 (1973)

Hattori, T., Fibiger, H. G., McGeer, P. L.

Demonstration of a pallidonigral projection innervating dopaminergic neurons. *J. Comp. Neurol.* 162, 487-504 (1975)

Herkenham, M.

Intralaminar and parafascicular efferents to the striatum and cortex in the rat: an autoradiographic study. *Anat. Rec.* 190, 420, (1978)

Herkenham, M.

The afferent and efferent connections of the ventromedial thalamic nucleus in the rat. *J. Comp. Neurol.* 183, 487-518 (1979)

Herkenham, M., Pert, C. B.

Mosaic distribution of opiate receptors parafascicular projections and acetylcholinesterase in rat striatum. *Nature.* 291, 415-417 (1981)

Hornykiewicz, O.

Dopamine (3 - Hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18, 925-964 (1966)

Hornykiewicz, O.

Parkinson's disease: from homogenate to treatment. *Federa. Proc.* 32, 183-190 (1973)

Hornykiewicz, O.

Parkinsonism induced by dopaminergic antagonists. In: *Adv. in Neurology*, Vol. 9. D.B. Calne, T. N. Chase and A. Barbeau (Eds.) Raven Press. 155-164 (1975)

Iversen, L. L.

Actions of 6-Hydroxydopamine on catecholamine-containing neurons in the central nervous system. In: *Adv. in Neurology*, Vol. 3 Raven Press. 243-252 (1973)



Iversen, S. D., Iversen, L. L.

Behavioral Pharmacology. Oxford University Press. 248-251 (1981)

James, T. A., Starr, M. S.

The role of GABA in the substantia nigra. *Nature*. 275, 229-230 (1978)

Janssen, P. A. J.

Psicofarmacología del haloperidol. *Acta Psiquiat. Psicol. Amer. Lat.* 25, 307-316 (1979)

Javoy-Agid, F., Agid, Y.

Is the mesocortical dopaminergic system involved in Parkinson disease? *Neurology*, 30, 1326-1330 (1980)

Jones, D. L., Mogenson, G. J.

Nucleus accumbens to globus pallidus gaba projections: electrophysiological and iontophoretic investigations. *Brain Res.* 188, 93-105 (1980)

Jonsson, G.

Chemical neurotoxins as denervation tools in neurobiology. *Ann. Rev. Neurosci.* 3, 169-187 (1980)

Kanazawa, I., Bird, E., O'Connell, R., Powell, D.

Evidence of decrease in substance P content of substantia nigra in Huntington's chorea. *Brain Res.* 120, 387-392 (1977)

Kaufman, D.M.

Clinical Neurology for Psychiatrists. Grune & Stratton. 293-294 (1981)

Kety, S. S.

Disorders of the human brain. *Scientific American*, 241, 172-179 (1979)

Kilpatrick, I. C., Starr, M. S., Fletcher, A., James, T. A., MacLeod N. K.

Evidence for a gabaergic nigrothalamic pathway in the rat. I. Behavioural and biochemical studies. *Exp. Brain Res.* 40, 45-54 (1980)

Kilpatrick, I. C., Starr, M. S., James, T. A., MacLeod, N. K.

Evidence for the involvement of nigrothalamic GABA neurons in circling behaviour in the rat. In: GABA and the Basal Ganglia. *Adv. in Bioch. Psychopharma.* Vol. 30. G. Di Chiara and G.L. Gessa (Eds.) Raven Press, 205-224 (1981)

Kilpatrick, I., Starr, M. S.

Involvement of dopamine in circling responses to muscimol depends on intranigral site of injection. *Euro. J. Pharma.* 69, 407-419 (1981)

Kim, J., Hassler, R., Haug, P., Kwang, S.

Effect of frontal cortex ablation on striatal glutamic acid level in rat. *Brain Res.* 132, 370-374 (1977)

Kirkby, R. J.

Caudate nucleus and arousal in the rat. *J. Comp. Physiol. Psycho.* 85, 82-96 (1973)

Kitai, S. T., Kocsis, J. D., Wood, J.

Origin and characteristics of the of the cortico-caudate afferents: an anatomical and electrophysiological study. *Brain Res.* 118, 137-141 (1976)

Kling, A., Tucker, T. J.

Effects of combined lesions of frontal granular cortex and caudate nucleus in the neonatal monkey. *Brain Res.* 6, 428-439 (1967)

Knobel, M., Karniol, I. G., Strauss, I.

L-dopa and treatment of hyperactive children. *Acta Paedopsychiat.* 47, 27-31 (1981)

Kolata, G.

Grafts correct brain damage. *Research News. Science*, 217, 342 (1982)

König, R. F. J., Klippel, A. R.

A stereotaxic atlas of the forebrain and lower parts of the brain stem. Williams and Wilkins. (1963)

Kornhuber, H. H.

Cerebral cortex, cerebellum and basal ganglia: an introduction to their motor functions. In: *The neurosciences, Third Study Program.* F. O. Schmitt and F. G. Worden (Eds.). The MIT Press. 267-280 (1974)

Krauthamer, G. M.

Sensory functions of the neostriatum. In: *The neostriatum.* I. Divac and R. G. E. Obérg (Eds.) Pergamon Press. 263-289 (1979)

Kuo, J., Carpenter, M. B.

Organization of pallidothalamic projections in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurolo.* 151, 201-236 (1973)

Larsen, T. A., Calne, D. B.

Recent advances in the study of Parkinson's disease. *Tren. in Neuroscience.* January (1982)

Laursen, A. M.

Corpus Striatum. *Acta Physio. Scan.* 59, Suppl. 211, 1-106 (1963)

Lee, T., Seeman, P.

Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* 137, 191-197 (1980)

Levin, J.

Fundamentos de estadística en la investigación social. *Harla.* 121-149 (1979)

Lloyd, K. G., Willigens, M. T., Worms, P.

Biphasic effect of direct GABA mimetic drugs on haloperidol-induced catalepsy. *B. J. Pharmacol.* 67, 442P-443P (1979)

López-Antunez, L.

Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. *Limusa.* 544-557 (1979)

MacLean, P. D.

Effects of lesions of globus pallidus on species-typical display behavior of squirrel monkeys. *Brain Res.* 149, 175-196 (1978)

Malthe-Sørenssen, D., Wood, P. L., Cheney, D. L., Costa, E.

Modulation of the turnover rate of acetylcholine in rat brain by intraventricular injections of thyrotropin-releasing hormone, somatostatin, neurotensin and angiotensin II. *J. of Neurochem.* 31, 685-691 (1978)

Marsden, C.D., Sheehy, M. P.

GABA and movement disorders. In: *GABA and the Basal Ganglia.* *Adv. in Biochem. Psychopharm.* Vol. 30. G. Di Chiara and G. L. Gessa (Eds.) Raven Press, 225-234 (1981)

Marsden, C. D.

The mysterious motor function of the basal ganglia. *The Robert Wartenberg Lecture. Neurology.* 32, 514-539 (1982)

Marshall, J. F., Ungerstedt, U.

Striatal efferent fibers play a role in maintaining rotational behavior in the rat. *Science.* 198, 62-64 (1977)

- Martilla, R. J., Rinne, U. K.  
Dementia in Parkinson's disease. *Acta Neurol. Scand.* 54, 431-441 (1976) 178
- Massion, J.  
The mammalian red nucleus. *Physiol. Rev.* 47, 383-436 (1967)
- Matsunami, K., Cohen, B.  
Afferent modulation of unit activity in globus pallidus and caudate nucleus: changes induced by vestibular nucleus and pyramidal tract stimulation. *Brain Res.* 91, 140-146 (1975)
- Matthews, R. T., Chiou, G. Y.  
Cholinergic stimulation of the caudate nucleus in rats: a model of Parkinson's disease. *Neuropharmacology.* 17, 879-882 (1978)
- McGeer, P. L., McGeer, E. G.  
Enzymes associated with the metabolism of catecholamines, acetylcholine and GABA in human controls and patients with Parkinson's disease and Huntington's chorea. *J. Neurochem.* 26, 65-76 (1976 a)
- McGeer, E. G., McGeer, P. L.  
Duplication of biochemical changes of Huntington's chorea by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids. *Nature.* 263, 517-518 (1976 b)
- McGeer, P. L., Eccles, J. C., McGeer, E. G.  
Molecular Neurobiology of the Mammalian Brain. Plenum Press. 493-495 (1978)
- McGeer, E. G., McGeer, P. L., Hattori, T., Vincent, S. R.  
Kainic acid neurotoxicity and Huntington's disease. In: *Adv. in Neurology.* Vol. 23. T. N. Chase et al (Eds.) Raven Press, 577-591 (1979 a)
- McGeer, P. L., McGeer, E. G., Hattori, T.  
Biochemical interactions in the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 52, 285-301 (1979 b)
- McKean, K.  
New parts for damaged brains. *Discover,* 5, 68-72, February (1984)
- McLennan, H. P. R., Emmons, P., Plummer, P. M.  
Some behavioral effects of stimulation of the caudate nucleus in unrestrained cats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 42, 329-339 (1964)

Mehler, W. R.

The basal ganglia - circa, 1982. *Appl. Neurophysiol.* 44, 261-290 (1981)

Mettler, F. A., Mettler, C. C.

Labyrinthine disregard after removal of the caudate. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 45, 473-475 (1940)

Miller, J. J., Richardson, T. L., Fibiger, H. C., McLennan, H. Anatomical and electrophysiological identification of the projection from the mesencephalic raphe to the caudate-putamen in the rat. *Brain Res.* 97, 133-138 (1975)

Mindham, R. H. S.

Psychiatric symptoms in parkinsonism. *J. Neurol. Neurosur. Psychiat.* 33, 188-191 (1970)

Moore, K. E., and Wuerthele, S. M.

Regulation of nigrostriatal and tuberoinfundibular-hypophyseal dopaminergic neurons. *Progr. in Neurobiology.* 13, 325-359 (1979)

Mountcastle, V. B.

Pain and temperature sensibilities. In: *Medical Physiology.* Vol.1. V. B. Mountcastle (Ed.). The C. V. Mosby Com. 366-367 (1974)

Nagy, J. I., Carter, D. A., Fibiger, H. C.

Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: the GABA connection. *Brain Res.* 158, 15-29 (1978 a)

Nagy, J. I., Carter, D. A., Lehman, J., Fibiger, H. C.

Evidence for a GABA containing projection from the entopeduncular nucleus to the lateral habenula in the rat. *Brain Res.* 145, 360-364 (1978 b)

Nieoullon, A., Cheramy, A., Glowinski, J.

Release of dopamine in vivo from cat substantia nigra. *Nature.* 266, 375-377 (1977)

Nieto, D.

La anatomía de la esquizofrenia y la teoría dopaminérgica. *Salud Mental.* 1: 3, 12-18 (1978)

Noback, C. R.

Sistema Nervioso Humano. *Fundamentos de Neurobiología.* McGraw-Hill. 318-324 (1980)

Olianas, M., De Montis, G. M., Concu, A., Tagliamonte, A., Di Chiara, G.

Intranigral kainic acid: evidence for nigral non-dopaminergic neurons controlling posture and behavior in a manner opposite to the dopaminergic ones. *Euro. J. Pharma.* 49, 223-232 (1978)

Olney, J. W., Rhee, V., Lan Ho, I.  
Kainic acid: a powerful neurotoxic analogue of glutamate. *Brain Res.* 77, 507-512 (1974)

Owen, F., Crow, T. J., Poulter, M., Cross, A. J., Longden, A.  
Riley, G. J.  
Increased dopamine-receptor sensitivity in schizophrenia. *The Lancet*, II, 223-225 (1978)

Pasik, P., Pasik, T., Difiglia, M.  
The internal organization of the neostriatum in mammals. In: *The Neostriatum*. I. Divac and R. G. E. Obörg (Eds.) Pergamon Press 5-36 (1979)

Patiño, P.  
Tesis no publicada. Centro de Investigaciones en Fisiología Celular. U. N. A. M. (1984)

Perkins, M. N., Stone, T. W.  
Subthalamic projections to the globus pallidus: an electrophysiological study in the rat. *Expe. Neurolo.* 68, 500-511 (1980)

Perez de la Mora, M.  
Establecimiento de circuitos neuronales en el sistema nervioso central de la rata. Enfoque bioquímico, farmacológico e histoquímico. En: *Temas bioquímicos de actualidad*. E. Piña, A. Peña, V. Chagoya de Sánchez. J. Martuscelli (Eds.). U. N. A. M. 239-256 (1978)

Perry, T. L., Hansen, S., Kloster, M.  
Huntington's chorea. Deficiency of - aminobutyric acid in brain. *New England J. Med.* 288, 337-342 (1973)

Phillips, A. G., Carter, D. A., Fibiger, H. C.  
Dopaminergic substrates of intracranial self-stimulation in the caudate-putamen. *Brain Res.* 104, 221-232 (1976)

Phillips, A. G.  
Electrical stimulation of the neostriatum in behaving animals. In: *The Neostriatum*. I. Divac and R. G. E. Obörg (Eds.) Pergamon Press 183-194 (1979)

Post, R. M.  
Cocaine psychoses: a continuum model. *Am. J. Psychiatry.* 132, 225-231 (1975)

Prado-Alcalá, R. A., Grinberg-Zylberbaum, J., Alvarez-Leefmans, Brust-Carmona, H.  
 Suppression of motor conditioning by injection of 3M KCl in the caudate nuclei of cats. *Physiol. and Behavi.* 10, 59-64 (1973)

Prado-Alcalá, R. A.  
 Relaciones entre la actividad colinérgica del núcleo caudado y algunos procesos del aprendizaje. Libro-Homenaje al Dr. Hector Brust-Carmona. Fac. de Medicina. U. N. A. M. 77-87 (1982)

Preston, R. J., Bishop, G. A., Kitai, S. T.  
 Medium spiny neuron projection from the rat striatum: an intracellular horseradish peroxidase study. *Brain Res.* 183, 253-263 (1980)

Pycock, G. J.  
 Turning behaviour in animals. *Neuroscience*, 5, 461-514 (1980)

Reynolds, G. P., Riederer, P., Jellinger, K., Grabiell, E.  
 Dopamine receptors and schizophrenia: the neuroleptic drug problem. *Neuropharma.* 20, 1319-1320 (1981)

Ricardo, J. A.  
 Efferent connections of the subthalamic region in the rat. I.- The subthalamic nucleus of Luys. *Brain Res.* 202, 257-271 (1980)

Rinvink, E., Grofova, I.  
 Observations on the fine structure of the substantia nigra in the cat. *Exp. Brain Res.* 11, 229-248 (1970)

Rolls, E. T., Thorpe, S. J., Maddison, S., Ropert-Hall, A., Puert A., Perret, D.  
 Activity of neurones in the neostriatum and related structures in the alert animal. In: *The Neostriatum*. I. Divac and R. G. E. Ob&Ccedil;r. (Eds.) Pergamon Press, 163-182 (1979)

Rosenblueth, A.  
 El método científico. *Prensa Médica Mexicana.* 70-75 (1971)

Ross, A. O., Pelham, W. E.  
 Child Psychopathology. *Ann. Rev. Psychology*, 32, 243-278 (1981)

Rotrosen, J., Stanley, M., Kuhn, C., Wazer, D., Gershom, S.  
Experimental dystonia induced by quaternary-chlorpromazine.  
*Neurology*, 30, 878-881 (1980)

Routtenberg, A., Holzman, N.  
Memory disruption by electrical stimulation of substantia nigra  
pars compacta. *Science*, 181, 83-85 (1973)

Routtenberg, A.  
El sistema de recompensa del cerebro. *Investigación y Ciencia*.  
No. 28, 76-84 (1979)

Rubinstein, E. H., Delgado, J. R. M.  
Inhibition induced by forebrain stimulation in the monkey. *Am. J. Physiol.* 205, 941-948 (1963)

Sachar, E. J.  
Psychobiology of schizophrenia. In: *Principles of Neural Science*.  
E. R. Kandel and J. H. Schwartz (Eds.) Elsevier/North-Holland  
599-610 (1981)

Saelens, J. K., Edwards-Neale, S., Simke, J. P.  
Further evidence for cholinergic thalamo-striatal neurons. *J. Neurochem.* 32, 1093-1094 (1979)

Sanberg, P., Lehmann, J., Fibiger, H. C.  
Impaired learning and memory after kainic acid lesions of the  
striatum: a behavioral model of Huntington's disease. *Brain Res.*  
149, 546-551 (1978)

Scatton, B., Javoy-Agid, F., Rouquier, L., Dubois, B., Agid, Y.  
Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and  
their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res.* 275, 321-  
328 (1983)

Scheel-Krüger, J., Arnt, J., Magelund, G.  
Behavioural stimulation induced by muscimol and other GABA agonists  
injected into substantia nigra. *Neurosci. Lett.* 4, 351-356 (1977)

Scheel-Krüger, J., Magelund, G., Olanas, M.  
The role of GABA in the basal ganglia and limbic system for beha-  
viour. In: *Aminoacid Neurotransmitter. Adv. in Biochem. Psychopharma.*  
Vol. 28, P. V. DeFeudis and P. Mandel (Eds.) Raven Press, 23-36  
(1981 a)



Scheel-Krüger, J., Magelund, G., Olanas, M., Arnt, J., Christensen, A. V.

GABA: an important moderator and mediator of dopamine dependent behaviours. In: Recen. Adv. in Neuropsych. Pharmacol. Vol. 31. B. Angrist (Edi.) Oxford Press. 31-41 (1981 b)

Seab, J. A.

Anatomy and pathology of the extrapyramidal diseases. Brain Res. Bull. 11, 135-141 (1983)

Sedvall, G., Fyrö, B., Nybäck, H., Wiesel, F.

Actions of dopaminergic antagonists in the striatum. Adv. in Neurology. Vol. 9. D. B. Calne, T. N. Chase and A. Barbeau (Eds.) Raven Press, 131-140 (1975)

Shaywitz, B. A., Klopfer, J. H., Yager, R. D., Gordon, J. W.

Paradoxical response to amphetamine in developing rats treated with 6-Hydroxydopamine. Nature. 261, 153-155 (1976)

Singh, V., Ling, G. M.

Amphetamines in the management of children's hyperkinesia. Bull. Narco. XXXI, Nos. 3 & 4, 87-94 (1979)

Snider, R. S., Maiti, A., Snider, S. R.

Cerebellar pathways to ventral midbrain and nigra. Exp Neurolo. 53, 714-728 (1976)

Snyder, S. H.

Amphetamine psychosis: A "model" schizophrenia mediated by catecholamines. Am. J. Psychiatry, 130, 61-67 (1973)

Spokes, E. G. S.

The neurochemistry of Huntington's chorea. Trends in Neuroscien. May (1981)

Staines, W. A., Nagy, J. I., Vicent, S. R., Fibiger, H. C.

Neurotransmitters contained in the efferents of the striatum. Brain Res. 194, 391-402 (1980)

Stern, G.

The effects of lesions in the substantia nigra. Brain. 89, 449-478 (1966)

- Stevens, J. R., Kim, G., MacLean, P. D.  
Stimulation of nucleus caudate. *Arch. of Neurolo.* 4, 47-54 (1961)
- Stevens, J.  
Striatal function and schizophrenias. In: *Psychobiology of the Striatum*. A. R. Cools, A. H. M. Lohman, J. H. L. Van der Bercken (Eds.) Elsevier/North-Holland, 173-194 (1977)
- Stevens, J.  
The neuropathology of schizophrenia. *Psycho. Med.* 12, 695-700 (1982)
- Streit, P.  
Selective retrograde labeling indicating the transmitter of neuronal pathways. *J. Comp. Neurolo.* 191, 429-463 (1980)
- Tarsy, D., Pycock, G., Meldrum, B., Marsden, C. D.  
Rotational behavior induced in rats by intranigral picrotoxin. *Brain Res.* 89, 160-165 (1975)
- Towbin, A.  
Mental retardation due to germinal matrix infarction. *Science*, 164, 156-151 (1969)
- Ungerstedt, U., Butcher, L. L., Andén, N.-E., Fuxe, K.  
Direct chemical stimulation of dopaminergic mechanisms in the neostriatum of the rat. *Brain Res.* 14, 461-471 (1969)
- Ungerstedt, U.  
Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* 367, 1-48 (1971 a)
- Ungerstedt, U.  
Postsynaptic supersensitivity after 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.* 82, Suppl. 367, 69-93 (1971 b)
- Ungerstedt, U.  
Adipsia and aphagia after 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the nigro-striatal dopamine system. *Acta Physiol. Scand.* 82, Suppl. 367, 95-122 (1971 c)
- Ungerstedt, U.  
Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol. Scand.* 82, Suppl. 367, 49-68 (1971 d)

Ungerstedt, U., Avemo, A.<sup>3</sup>, Avemo, E., Ljungberg, T., Ranje, G.<sup>3</sup>  
 Animal models of Parkinsonism. Adv. in Neurolo. Vol. 3. Raven  
 Press. 257-271 (1973)

Ungerstedt, U.  
 Brain dopamine neurons and behavior. In: The Neurosciences. Third  
 Study Program. F. O. Schmitt and F. G. Worden (Eds.) The MIT Press  
 695-703 (1974)

Ungerstedt, U., Ljungberg, T., Ranje, G.  
 Dopamine neurotransmission and the control of behaviour. In:  
 Psychobiology of the striatum. A. R. Cools, A. H. M. Lohman and  
 J. H. L. Van der Bercken (Eds.) Elsevier/North-Holland, 73-84  
 (1977)

Ungerstedt, U., Ljungberg, T., Schultz, W.  
 Dopamine receptor mechanisms: behavioral and electrophysiological  
 studies. In: Adv. in Biochem. Psychopharma. Vol. 19. P. J. Roberts  
 et al (Eds.) Raven Press, 311-321 (1978)

Uno, M., Ozawa, N., Yoshida, M.  
 The mode of pallido-thalamic transmission investigated with intra-  
 cellular recording from cat thalamus. Exp. Brain Res. 33, 493-507  
 (1978)

Van Buren, J. M.  
 Evidence regarding a more precise localization of the posterior  
 frontal-caudate arrest response in man. J. Neurosur. 24, 416-417  
 (1966)

Van Der Kooy, D., Hattori, T.  
 Single subthalamic nucleus neurons project to both the globus  
 pallidus and substantia nigra in rat. J. Comp. Neurolo. 192,  
 751-768 (1980)

Vandermaelen, C., Bonduki, A. C., Kitai, S. T.  
 Excitation of caudate-putamen neurons following stimulation of  
 the dorsal raphe nucleus in the rat. Brain Res. 175, 356-361  
 (1979)

Villablanca, J., Olmstead, G. E.  
 The striatum: a fine tuner of the brain. Acta Neurobiol. Exp.  
 42, 227-299 (1982)

Weinberger, D.R., Torrey, E.F., Neophytides, A.N. Wyatt, R. J. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry. 36, 735-739- (1979)

Wender, P. H.

Minimal brain dysfunction: an overview. In: Psychopharmacology: A Generation of Progress. M. A. Lipton, A. Di Mascio, K. F. Killam (Eds.) Raven Press, 1429-1435 (1978)

Wisniewki, J. H., French, J. H., Rosen, J. F., Kozlowki, P. B., Tenner, M., Wisniewski, H. M. Basal Ganglia Calcification (BGC) in Down's syndrome. Another manifestation of premature aging. Ann. NY Acad. Scie. 396, 179-189 (1982)

Wood, P. L., Cheney, D. L., Costa, E.

Modulation of the turnover rate of hippocampal acetylcholine by neuropeptides: possible site of action of -melanocyte-stimulating hormone, adrenocorticotrophic hormone and somatostatin. J. Pharmacol. Exp. Ther. 209, 97-103 (1979)

Wyres, E. J., Peeke, H. V. S., Williston, J. S., Herz, M. J. Retroactive impairment of passive avoidance learning by stimulation of the caudate nucleus. Expe. Neurolo. 22, 350-360 (1968)

Yamada, K., Furukawa, T.

Barrel rotation induced by vasopressin and involvement of dopaminergic and cholinergic functions in rats. Arch. Intern. Pharma. Théra. 251, 88-94 (1981)

Yamamoto, B. K., Lane, R. F., Freed, C. R.

Normal rats trained to circle show asymmetric caudate dopamine release. Life Sci. 30, 2155-2162 (1982)

York, D. H.

Motor responses induced by stimulation of the substantia nigra. Expe. Neurolo. 41, 323-330 (1973)

York, D. H., Faber, J. E.

An electrophysiological study of nigro-tectal relationships: a possible role in turning behavior. Brain Res. 130, 383-386 (1977)

Yung, C. Y.

Clinical features of movement disorders. Brain Res. Bull. 11, 167-171 (1983)