

89
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

PARTICIPACION DE LOS NUCLEOS DEL RAPE EN
LA CONDUCTA DE GIRO PRODUCIDA POR EL
DESBALANCE DE LA TRANSMISION EN EL
NUCLEO DE LA HABENULA LATERAL

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGIA

P R E S E N T A

HORACIO LARA MORALES

MEXICO, D. F.

1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Felices aquellos que sueñan sueños
y están dispuestos a pagar
el precio para hacerlos realidad

Carmen Milla

Dedico esta tesis:

A mis padres
por el amor que les tengo
y por darme lo más preciado que tengo:

" la vida "

A mis hermanos

Miriam, Octavio, Abel y Marcela
por todo lo que representan para mí.

A mis abuelos

Ma. Enriqueta Abaroa de Morales y
Abel Morales Merino
por su ejemplo que me ha servido de apoyo en mi vida.

A mi abuelo

Luis G. Lara Estrada
a su memoria, que me dejó una honda huella de su gran
personalidad, de su honesta forma de pensar y de su
gran amor hacia la familia.

A mi tía

Beatriz Morales Abaroa
Por el cariño que siempre me ha demostrado y
por su apoyo incondicional en cada instante de mi vida.

A mis tías

Elsa Arcaceli Morales Abaroa
Isabel Morales Merino
Sofía Aurora Lara Tapia y
Alicia Lara de Gutiérrez
por su cariño y fe en mí.

A mis tíos

Froslán y Antonio Morales Merino
por lo que siento por ellos.

A mis primos

Luis, Mario y Víctor
por ser como mis hermanos.

A mis tíos

Luis y Héctor Lara Tapia
por su ejemplo profesional que debo de seguir.

A la memoria de

Margarita Morales Abaroa
Jovita Lara Estrada
Angelina Lara de Robledo y
Arturo Robledo
quienes con su cariño su cariño y su ejemplo
contribuyeron a mi formación como persona.

Al resto de mi gran familia

A la familia Sánchez Almeraz

por ser mi segunda familia.

A la Dra. Marienela García Muñoz
por su paciencia y fé en mí.

A mis compañeros del laboratorio
por su amistad.

A todos los maestros
que me formaron.

A los Colegios Maristas y
a la Facultad de Psicología.

A todos mis compañeros
y en especial,
a los que me brindaron la sinceridad
de su amistad.

AGRADECIMIENTOS

Tengo una profunda deuda de gratitud con tantas personas que me ayudaron a realizar este trabajo de tesis, que para enumerarlas a todas, se necesitarían muchas páginas. Pero he querido destacar a las siguientes:

A la Dra. Mariamela García Muñoz, por la dirección y las facilidades que me proporcionó en la elaboración de esta tesis.

A la Mtra. Alicia Lara de Gutiérrez y al Mtro. Luis G. Lara Estrada (+), por los consejos sugeridos y la revisión de estilo de esta tesis.

Al Psic. Antonio P. Zainos R., al C.F.B. Ramón de Anda, al Q. José V. Sesovia V., a la M. en I.B.E. Patricia Patiño Arroyo, a la M. en I.B.E. Laura E. Chávez y a la Psic. Adriana Morfín, por contribuir a mi formación dentro del laboratorio.

A la Sra. Yolanda Quintana R. y al M. en C. Ernesto Guerrero, por su valiosa ayuda prestada e información para la histología de esta tesis.

A la M. en I.B.E. Patricia Patiño Arroyo, al Ing. Federico Fernández C. y al Ing. Fernando Avila, por la ayuda en el trabajo de tesis en la computadora.

Además deseo agradecer también al Sr. Héctor Virues, por su ayuda prestada para la fotografía de esta tesis. Al M.C. Arturo Romero y al M. en C. Miguel Ángel Casomanes, por la ayuda en el trabajo de fotografía de la histología de la tesis.

Deseo hacer patente mi reconocimiento a los integrantes del H. Jurado, por sus acertados comentarios y sugerencias que favorecieron a la elaboración de esta tesis.

Finalmente, reconozco mi inmensa deuda al Instituto de Fisiología Celular, U.N.A.M., por permitir la elaboración de este trabajo de investigación.

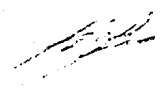
JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE	Dr.	Roberto Prado Alcalá
VOCAL	M.C.	Héctor Lara Tapia
SECRETARIO	Mtra.	Matilde Valencia Flores
1er. SUPLENTE	M.C.	Carlos M. Contreras Pérez
2o. SUPLENTE	Dr.	José Ma. Calvo Otálora

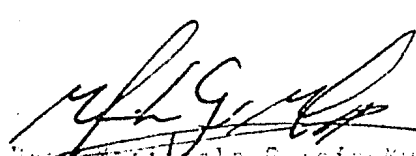
Lugar donde se
desarrolló el tema:

Instituto de
Fisiología Celular

Nombre completo y firma
del sustentante:


Horacio Lara Morales

Nombre completo y firma
del supervisor de tesis:


Dra. Mariela García-Rufo

Nombre completo y firma
del asesor del tema:


M.C. Héctor Lara Tapia

I N D I C E

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
SECCION A	INTRODUCCION GENERAL
Capítulo 1	RELACIONES ANATOMO-FISIOLOGICAS
I.	ANATOMIA DEL NUCLEO HABENULAR 4
a)	Anatomía
b)	Conexiones aferentes al núcleo habenular
b.1-	Aferentes al núcleo de la habénula medial.
b.2-	Aferentes al núcleo de la habénula lateral.
c)	Conexiones eferentes del núcleo habenular
c.1-	Eferentes del núcleo de la habénula medial.
c.2-	Eferentes del núcleo de la habénula lateral.
II.	ANATOMIA DE LOS NUCLEOS DEL RAPE 8
a)	Anatomía
b)	Conexiones aferentes a los núcleos del rafe
b.1-	Aferentes al núcleo del rafe dorsal
b.2-	Aferentes al núcleo del rafe medial
c)	Conexiones eferentes de los núcleos del rafe
c.1-	Eferentes del núcleo del rafe dorsal
c.2-	Eferentes del núcleo del rafe medial
III.	ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES 11
a)	Anatomía
b)	Conexiones aferentes a los ganglios basales
c)	Conexiones eferentes a los ganglios basales
c.1-	Eferentes estriatales
c.2-	Eferentes del globo pálido
c.3-	Eferentes del núcleo entopeduncular
c.4-	Eferentes nigrales
Capítulo 2	NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS
I.	NEUROTRANSMISORES 18
II.	NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN EL NUCLEO DE LA HABENULA LATERAL 20
III.	NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LOS NUCLEOS DE RAPE 21
IV.	NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LOS GANGLIOS BASALES 22

Capítulo 3	GENERALIDADES DE LA CONDUCTA DE GIRO	
	I. INTRODUCCION	26
	II. DEFINICION DE CONDUCTA Y DE GIRO	27
	III. CONDUCTA DE GIRO	28
CAPÍTULO 4	MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LOS GANGLIOS BASALES	
	I. MODELOS	32
	II. MODELO CON 6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA)	33
	III. MODELO CON ACIDO KAINICO	35
SECCION B	TRABAJO EXPERIMENTAL	
	I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	38
	II. DISEÑO	43
	III. METODO	47
	1. Sujetos	
	2. Fármacos	
	3. Cirugía	
	a) Lesiones en núcleos específicos	
	b) Estimulación en el núcleo de la habénula lateral	
	c) Administración de fármacos	
	4. Observaciones conductuales	
	5. Histología	
	6. Análisis estadístico	
	IV. PROCEDIMIENTO	54
	1. Lesión en núcleos específicos	
	a) Procedimiento quirúrgico	
	b) Administración de fármacos	
	c) Observación conductual	
	2. Microinyección unilateral aguda	
	a) Procedimiento quirúrgico	
	b) Administración de fármacos	
	c) Observación conductual	
	V. RESULTADOS	57

SECCION C	DISCUSION Y CONCLUSION	64
BIBLIOGRAFIA		75
RELACION DE FIGURAS, TABLAS Y DIAGRAMAS		89

RESUMEN

En esta tesis se hace una breve revisión sobre la neuroanatomía y la neuroquímica del núcleo de la habénula lateral (HL), de los núcleos del rafe (dorsal y medial) y de los ganglios basales, haciendo énfasis en las relaciones anatómicas y neuroquímicas que presentan entre sí estas estructuras.

Se describe el modelo de la "conducta de giro", explicando primero qué se entiende por conducta y por giro; y después qué se entiende por conducta de giro; destacando el aspecto conductual. Además, se describen modelos experimentales para el estudio de los ganglios basales; destacando las propiedades de cada modelo en la investigación de la conducta de giro.

En el trabajo experimental de esta tesis se estudió la conducta de giro producida por el desequilibrio en la transmisión del núcleo de la HL y la participación de los núcleos del rafe en tal conducta. También, se estudió el efecto conductual de la lesión de HL y de los núcleos del rafe (dorsal y medial) por estimulación de la actividad dopaminérgica.

Los resultados obtenidos demuestran que la estimulación en HL produce giro ipsilateral al lado de la administración de un agente despolarizante. Este giro ipsilateral es disminuido cuando se lesiona tanto el rafe dorsal como el rafe medial.

Se discute, por una parte, el efecto de la estimulación del receptor dopaminérgico encaminado a examinar la conducta motora como consecuencia de las lesiones en HL y en los núcleos del rafe. Por otra parte, se discute también la importancia de los núcleos del rafe como estructuras integrantes de un eslabón en la conducta de giro producida por desequilibrio en la transmisión de HL y se sugiere que los núcleos del rafe modulan la conducta de giro producida por la estimulación de HL.

INTRODUCCION

Al tratar de comprender los diferentes pensamientos que han postulado las diferentes personas que han definido o tratado de definir qué es la ciencia, ha llevado a reflexionar en la ciencia como algo más que un conjunto de actitudes y sentimientos, es la búsqueda de un orden, de uniformidades, de relaciones válidas entre los hechos. Además, la ciencia aumenta nuestra capacidad de influir, cambiar, moldear, en una palabra controlar los fenómenos de la naturaleza.

Desde hace mucho tiempo el hombre ha querido explicar su conducta buscando las causas. La ciencia por su naturaleza, se ha movido en la misma dirección. En la actualidad, el estudio de la conducta, no se conforma únicamente con manipular variables externas, sino también variables internas, con lo cual, se evita caer en posiciones dogmáticas. El estudio científico de la conducta no sólo justifica planteamientos generales, sino que, además promete nuevas y mejores hipótesis. Por otro lado, tenemos que el desarrollo científico que han alcanzado algunas ciencias en los últimos años, en especial la Psicología, ha llevado a los psicólogos a cambiar el enfoque para abordar sus problemas, de tal manera que ha surgido la necesidad de desarrollar, entender y trabajar con metodologías propias así como de otras áreas relacionadas (i.e. la Bioquímica, la Física y la Biología).

Recientemente, se puede apreciar el auge que ha tenido la investigación interdisciplinaria como un camino que permite un mayor intercambio de ideas y opiniones, que pueden conducir a un mayor desarrollo dentro de los estudios referentes a la conducta y a su correlato cerebral. Dentro de la Psicología como ciencia, la parte encargada de estudiar las relaciones entre la conducta y el sistema nervioso, es la Psicología Fisiológica. La Psicología Fisiológica estudia las bases fisiológicas de la conducta y presenta como objetivo principal, dilucidar el modo en que funciona el sistema nervioso, para producir modelos que nos puedan explicar la conducta. Por otro lado, dentro de este campo, el estudio de los

ganglios basales es uno de los temas de mayor interés. Esto ha nacido de las observaciones clínicas que se han venido realizando desde el siglo pasado. Por ejemplo, se ha llegado a conocer la relación que guardan los ganglios basales con la actividad motora. Se conoce la relación que existe entre alteraciones en los ganglios basales y algunas enfermedades motoras como la encefalitis letárgica, la enfermedad de Parkinson y las coreas. También se ha relacionado a los ganglios basales con enfermedades que afectan la actividad motora, pero que guardan una estrecha relación con procesos conductuales complejos, como la parálisis cerebral y la hiperactividad. Por otro lado, el estudio de los ganglios basales, no sólo se relaciona con funciones motoras, sino también con funciones cognitivas y con desórdenes mentales, lo cual enmarca aún más la importancia de la investigación sobre estas estructuras y sus relaciones con las demás áreas del sistema nervioso y la conducta.

Este trabajo de tesis consta de 3 secciones: La sección I se encarga de la introducción general, es decir, exponer los fundamentos teóricos que rodean a esta tesis. Esta sección está compuesta de cuatro capítulos: en los dos primeros se explican las relaciones anatómo-funcionales, haciendo énfasis en las relaciones que guardan los ganglios basales, el núcleo de la habénula lateral y los núcleos del rafe. También se describe y se da énfasis a los principales neurotransmisores involucrados en esas estructuras. En el tercer capítulo se dan las bases para poder entender qué es la 'conducta de giro' dentro de un contexto conductual. El cuarto capítulo explica algunas aproximaciones experimentales en el estudio de los ganglios basales.

La sección II se encarga de la sección experimental, donde se habla del objetivo de esta tesis y se explica cuál fue la estrategia utilizada para estudiar el problema, se describe el trabajo experimental realizado y se presentan los resultados obtenidos.

La sección III se encarga de la discusión de resultados y la presentación de conclusiones.

SECCION A

INTRODUCCION GENERAL

CAPITULO 1

RELACIONES ANATOMO-FISIOLOGICAS

I. ANATOMIA DEL NUCLEO HABENULAR

A) ANATOMIA

El núcleo habenular se localiza en el diencefalo, formando parte del epitálamo junto con la epifisis y la comisura posterior. El núcleo habenular se sitúa lateralmente a la base de la epifisis, en el hombre. Convencionalmente se encuentra dividido por una porción medial y una porción lateral (López Antón, 1979; Herkenham y Nauta, 1979; Brodal, 1981). En la rata, la porción medial del núcleo habenular, está formada por una población homogénea de células oscuras pequeñas, circulares o piriformes y con pequeño campo dendrítico. La porción lateral del núcleo habenular, contiene una población más heterogénea de células. La mayor parte de ellas, presentan un tamaño medio y tienen campos dendríticos de varios cientos de micras (Iwahori, 1977). En la habenula lateral o porción lateral del núcleo habenular, en la rata, se pueden distinguir tres zonas: una zona medial de espacios estrechos de células, de tamaño pequeño y medio; una zona intermedia de células de tamaño medio; una zona lateral de células ampliamente espaciadas de tamaño medio y grande (Herkenham y Nauta, 1979).

Del núcleo habenular surge un gran paquete de fibras que pasa caudoventral y se proyecta hacia el núcleo interpeduncular, formando el fascículo retroflexo o tracto habenulo-interpeduncular (Brodal, 1981).

El complejo habenular junto con sus sistemas de fibras asociadas: la estria medularis y el fascículo retroflexo (tracto

habénulo-interpeduncular) componen una gran red de comunicación entre el cerebro anterior y el mesencéfalo (Hamilton, 1976).

B) CONEXIONES AFERENTES HABENULARES (FIGURA I-1)

B.1- Aferentes al núcleo de la habénula medial.

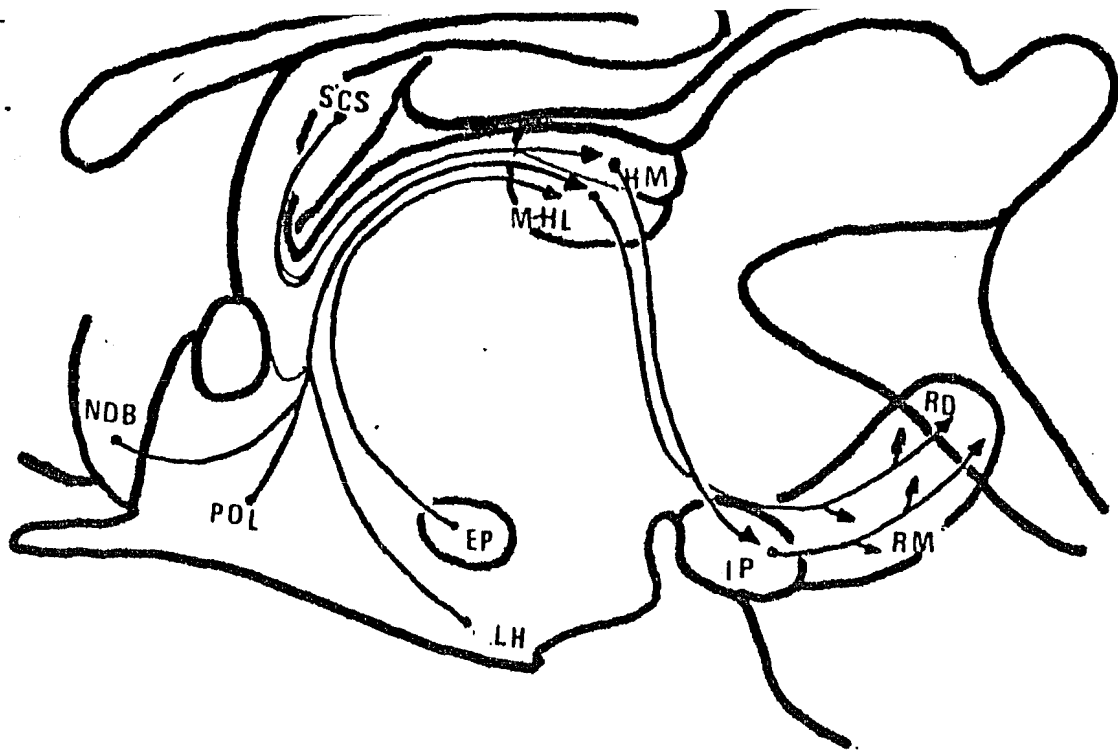
La principal conexión la recibe de los núcleos del séptum. Algunas conexiones de menor magnitud provienen de los núcleos de la banda diagonal de Broca y de los núcleos del rafe medial y pontino (Herkenham y Nauta, 1977).

B.2- Aferentes al núcleo de la habénula lateral.

Las aferentes a la habénula lateral vienen del núcleo de la banda diagonal de Broca, de la sustancia innominata, de áreas hipotalámicas y en especial del núcleo entopeduncular; estas conexiones son bilaterales (Herkenham y Nauta, 1977).

El núcleo entopeduncular (segmento interno del globo pálido de mamíferos no primates) es la mayor aferente a la habénula lateral, pero principalmente a la mitad lateral del núcleo. La segunda gran vía aferente llega de la región lateral del hipotálamo y del área preóptica lateral. Ambos también se proyectan a la porción media lateral del núcleo (Herkenham y Nauta, 1977; Carter y Fibiger, 1978b).

La región ventrolateral del séptum, la zona medial del núcleo accumbens, el núcleo de la banda diagonal, el área ventral tegmental, el núcleo del rafe (central superior) y la sustancia gris central, se proyectan a la parte medial del núcleo de la habénula lateral (Herkenham y Nauta, 1977).



B

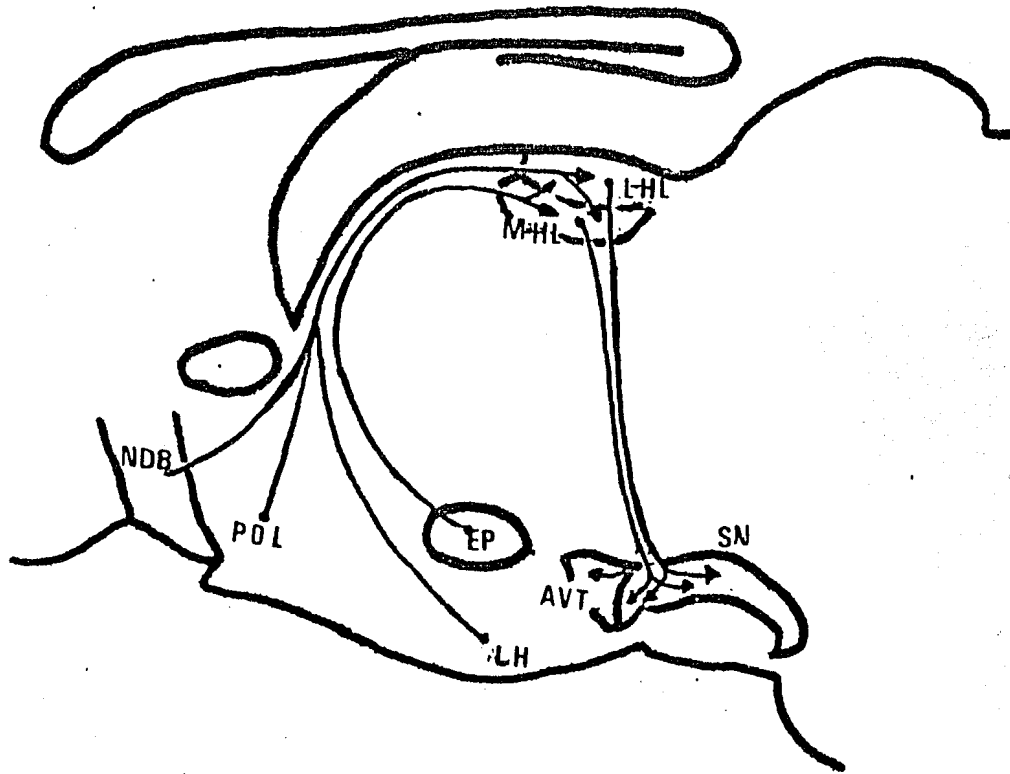


Figura I-1. Principales vías aferentes y eferentes del núcleo de la habénula. A) Involucrando a los núcleos del Rafe; B) Involucrando a la sustancia nigra, parte compacta.

Abreviaturas:

EP, núcleo entopeduncular; LH, hipotálamo lateral; IP, núcleo interpeduncular; L-HL, núcleo de la habénula lateral, parte lateral; M-HL, núcleo de la habénula lateral, parte medial; MM, núcleo de la habénula medial; NDB, núcleo de la banda diagonal; RD, núcleo del rafe dorsal; RM, núcleo del rafe medial; POL, región preóptica lateral; SCS, stria supracomisural; AVT, área ventral tegmental.

Esquema tomado de Markenhan, and Nauta, 1979.

C) CONEXIONES EFERENTES HABENULARES (FIGURA I-1)

C.1- Eferentes del núcleo de la habénula medial.

Las fibras eferentes del núcleo de la habénula medial forman parte esencial del fascículo retroflexo, en el cual forman un patrón topográfico: la proyección dorsal del núcleo de la habénula medial se comunica con la parte lateral del núcleo interpeduncular, la parte medial con la parte ventral y la parte lateral con la parte dorsal del núcleo interpeduncular. También envía conexiones de salida hacia el séptum y al núcleo del rafe medial (Herkenham y Nauta, 1979).

C.2- Eferentes del núcleo de la habénula lateral.

De la parte rostral del núcleo de la habénula lateral, surge un pequeño paquete de fibras que entra al fascículo retroflexo después de rodear al núcleo talámico ventral. Otras fibras se extienden a la parte rostral de la sustancia gris central y a las regiones tegmental y tectal.

Cuando el fascículo retroflexo se acerca al núcleo interpeduncular, por su parte dorsomedial, las eferentes se dispersan en varias direcciones para formar: a) un gran paquete de fibras que pasa caudalmente sobre los lados dorsal y lateral del núcleo interpeduncular y en seguida, voltea dorsalmente hacia el tegmento paramedial, hacia la parte ventral de la sustancia gris y al colículo superior; b) una proyección lateral se dirige hacia la sustancia nigra, parte compacta; c) una proyección rostral asciende en el haz del cerebro medio anterior hacia los núcleos hipotalámicos, al núcleo ventromedial del tálamo, al séptum, al área preóptica y al núcleo de la banda diagonal (Herkenham y Nauta, 1979).

Proyección caudal: Un gran paquete de fibras del fascículo retroflexo

desciende sobre el lado dorsolateral del núcleo interpeduncular, terminando en la parte ventral de la sustancia gris central donde se pone en contacto con el núcleo dorsal del rafe (Ashajanian y Wang, 1977; Herkenham y Nauta, 1979). Una gran parte de las fibras continúan caudalmente en una posición paramedia para entrar al núcleo medial del rafe. Un pequeño número de fibras se dirige hacia el área tegmental lateralmente adyacente a los núcleos del rafe, en los intersticios de la decusación del braquium conjuntivo. Algunas fibras descienden hacia el interior de la zona lateral del núcleo rafe medial. De esta región, las fibras se desvían medialmente a las partes más centrales del núcleo, o continúan dorsolateralmente hacia el interior de la formación reticular tegmental adyacente al braquium conjuntivo, en la región proximal a su decusación. En esta proyección el núcleo de la habénula lateral también se comunica con el núcleo tegmental, porciones ventral, dorsal y dorsolateral. Por la parte más caudal de la sustancia gris central, las eferentes se extienden lateralmente a los núcleos mesencefálicos del trisémico y del locus coeruleus (Herkenham y Nauta, 1979).

Proyección lateral: Las eferentes del núcleo de la habénula lateral se proyectan por el fascículo retroflexo hacia el área ventral tegmental, hacia la sustancia nigra parte compacta y a la zona que queda entre la parte compacta y el lemnisco medio. También se proyecta a la formación reticular mesencefálica, al núcleo accumbens y al hipotálamo lateral (Herkenham y Nauta, 1979).

Proyección rostral: Algunas fibras eferentes del núcleo de la habénula lateral que viajan por el fascículo retroflexo, se proyectan rostralmente y se cruzan parcialmente en la decusación supramiliar, ascendiendo bilateralmente en el haz del cerebro medio anterior. Algunas de estas fibras, se proyectan medialmente hacia los núcleos del hipotálamo, posterior y dorsomedial. Otras se agregan a la parte ventral del tracto mamilotálamico y siguen en este haz hacia el núcleo del tálamo ventromedial. El resto de fibras que quedan en el haz del cerebro medio anterior continúan su curso rostral, proyectándose hacia el núcleo del hipotálamo lateral, al área preóptica, a la sustancia innominata, al séptum

ventrolateral y al núcleo accumbens (Herkenham y Nauta, 1979).

II. ANATOMIA DE LOS NUCLEOS DEL RAPE

A) ANATOMIA (FIGURA I-2)

Los núcleos del rafe están constituidos por un complejo nuclear formado de varios grupos de células que pueden ser distinguidos en base a su citoarquitectura. Los núcleos del rafe presentan una forma más o menos estrecha, como una colección de células que se extienden a lo largo de la línea media del tallo cerebral, es decir, de la terminación caudal del bulbo hasta el mesencéfalo rostral (Taber et al., 1960).

Anatómicamente, se pueden distinguir ocho núcleos. Estos núcleos considerados de la región más caudal hasta la región el más rostral son el núcleo del rafe oscuro, rafe pálido, rafe magnus, rafe pontis, rafe central superior, rafe dorsal, el núcleo linearis intermedio y el núcleo linearis dorsal (Taber et al., 1960). En la rata, el núcleo del rafe central superior, usualmente se le conoce como el "núcleo del rafe medial" (Armitia, 1978).

B) CONEXIONES AFERENTES DE LOS NUCLEOS DEL RAPE

Para propósitos específicos de este trabajo de investigación, sólo se describirán las conexiones tanto aferentes como eferentes de los núcleos del rafe dorsal y medial, ya que son exclusivamente estos núcleos los que tienen relación con la habénula lateral y con los ganglios basales.

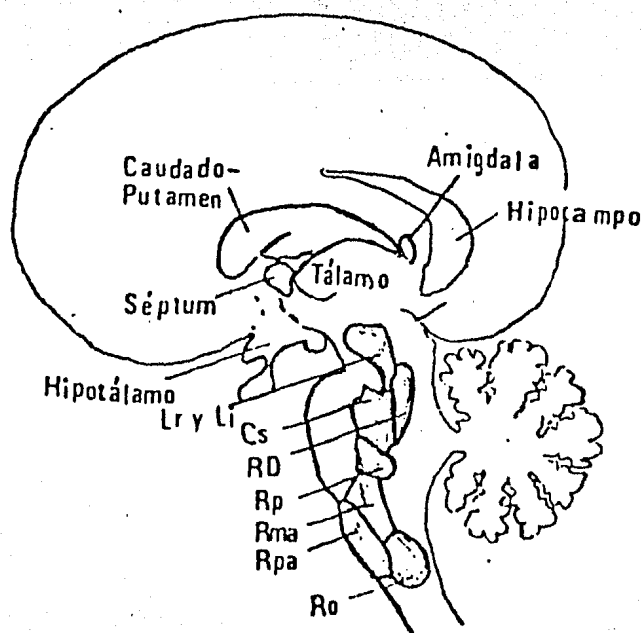


Figura 1-2. Esquema de la distribución anatómica de los núcleos del rafe. Abreviaturas: Lr y Li; núcleos del rafe linearis rostral e intermedio; Cs; núcleo del rafe central superior; RD; núcleo del rafe dorsal; Rp; núcleo del rafe pontino; Rma; núcleo del rafe mesencefalo; Rpa; núcleo del rafe pélico; Ro; núcleo del rafe obscuro.

Esquema modificado tomado de Brodal, 1981.

B.1- Conexiones aferentes al núcleo del rafe dorsal (Figura I-3)

Este núcleo recibe conexiones importantes del núcleo del tracto solitario; del núcleo de la habénula lateral; del núcleo preóptico medial y de la corteza prefrontal. Algunas conexiones de menor magnitud las recibe del núcleo preóptico lateral y magnocelular; de la formación reticular; de la estria terminalis y del locus coeruleus.

B.2- Conexiones aferentes al núcleo del rafe medial (Figura I-3)

Recibe conexiones de la zona B9 y principalmente del núcleo de la habénula lateral. Otras conexiones que recibe son de la formación reticular; del locus coeruleus; del núcleo preóptico lateral y magnocelular; de la estria terminalis y de la corteza prefrontal (Ashajanian y Wang, 1977; Azmitia, 1978).

C) CONEXIONES EFERENTES DE LOS NUCLEOS DEL RAPE . (FIGURA I-4 y I-5)

En las proyecciones de los núcleos del rafe dorsal y medial se pueden distinguir 6 tractos de fibras eferentes. Al núcleo del rafe dorsal le corresponde 4 tractos y además comparte uno con el núcleo del rafe medial.

El tracto del cerebro anterior del rafe se ubica en la parte ventrolateral del haz del cerebro medio anterior; comunicando al núcleo del rafe dorsal con la sustancia nigra parte compacta; la amígdala; la corteza piriforme; el séptum lateral; el cuerpo mamilar; el núcleo dorsolateral del tálamo; el núcleo talámico anterior; el núcleo periventricular del tálamo; la estria terminalis y con el tubérculo olfatorio.

El tracto del cerebro medio anterior del rafe medial se sitúa en la

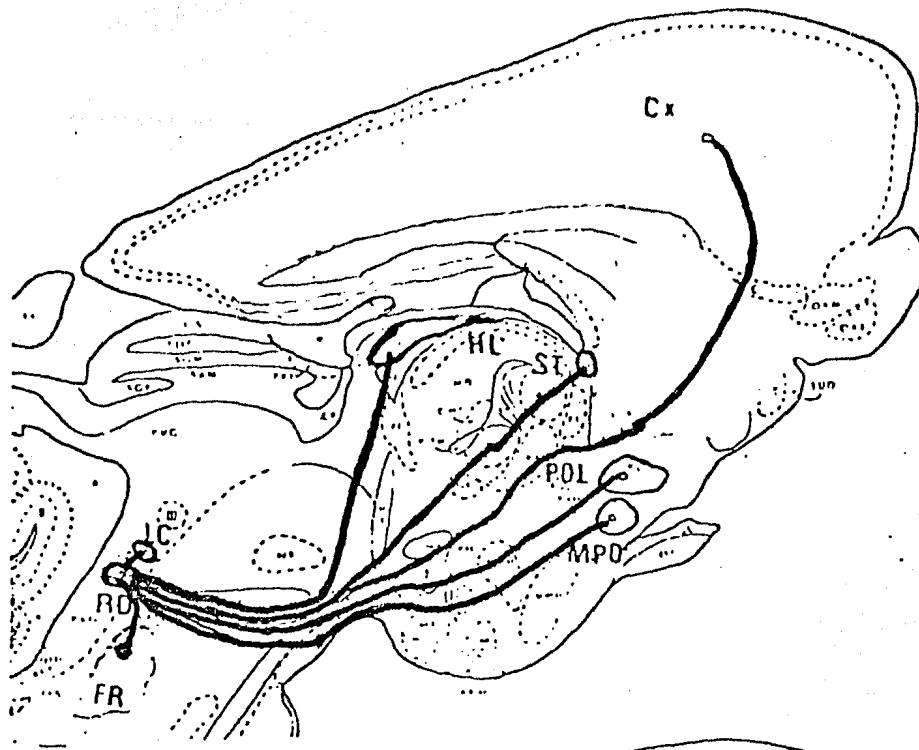
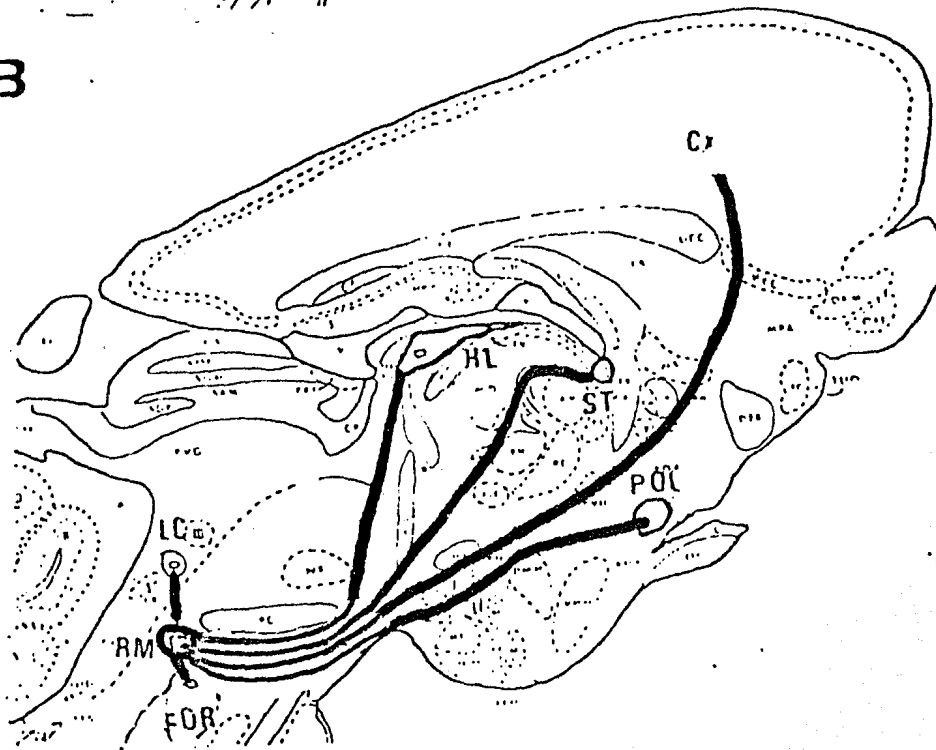
A**B**

Figura 1-3. A) Aferentes del núcleo del rafe dorsal. B) Aferentes del núcleo del rafe medial. Abreviaturas: RD; núcleo del rafe dorsal; HI, núcleo de la hipótesis lateral; Ret; formación reticular; LC; locus caudales; POL; área prefrontal lateral; Cx; corteza cerebral; ST; estria terminal; MPD; área prefrontal medial.

Esquema tomado de Annals, 1978.

parte ventrolateral del haz del cerebro medio anterior y se proyecta al núcleo trianglar y al núcleo fimbrial del séptum, al fórmix dorsal, al hipocampo, a la región del giro dentado, al núcleo periventricular del hipotálamo, a la parte medial posterior del núcleo supraquiasmático, al núcleo olfatorio anterior, al séptum medial, al cíngulo, al núcleo de la banda diagonal, a los cuerpos mamilares, a los núcleos anterior y paraventricular del tálamo, a la estria terminalis y a los tubérculos olfatorios.

El tracto medial del rafe lleva fibras eferentes tanto del núcleo del rafe medial, como del núcleo del rafe dorsal. Este tracto corre ventral al fascículo retroflexo y proyecta al núcleo interaduncular y a la porción medial del cuerpo mamilar.

El tracto cortical del rafe dorsal se encuentra ventrolateral al fascículo longitudinal medio. Sus fibras corren rostralmente a los campos de Forel, donde se extienden lateralmente a la zona incerta para entrar a la cápsula interna. Por este tracto, el núcleo del rafe dorsal proyecta a la porción caudo-lateral del estriado (complejo caudado-putamen) y se extiende a la corteza parieto-temporal.

El tracto arcuato del rafe dorsal sale lateralmente del núcleo del rafe dorsal y curva lateralmente a través del tectum mesencefálico para alcanzar la parte ventrolateral del mesencéfalo. Las fibras de este tracto, se extienden rostralmente a las fibras supraópticas comisurales de Meynert y se extienden hasta la parte ventral del núcleo supraquiasmático y al núcleo ventrolateral del cuerpo geniculado.

El tracto periventricular del rafe dorsal corre ventral al acueducto mesencefálico en la sustancia gris central ventromedial. Este tracto proyecta rostralmente a la región periventricular del tálamo y del hipotálamo (Robiellier et al., 1976; Jacobs et al., 1978; Azmitia, 1978; Azmitia y Segal, 1978).

Las proyecciones del núcleo del rafe dorsal son predominantemente

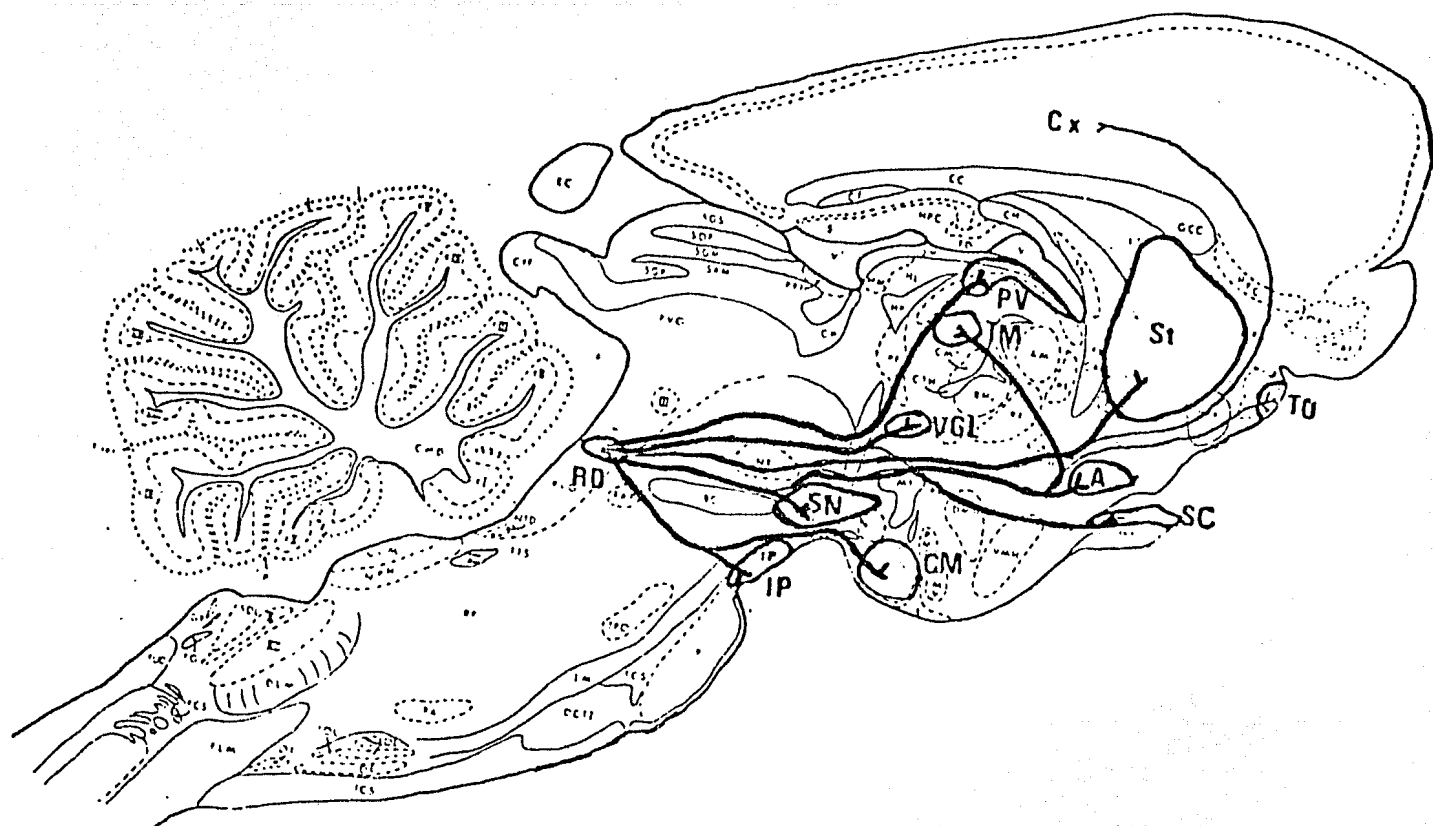


Figura 1-4. Principales eferentes del núcleo del rafe dorsal.
 AM: amígdala; Cx: corteza cerebral; CC: cuernas cerebrales; RD: núcleo del rafe dorsal; IP: núcleo interpeduncular; PV: región paraventricular del tálamo; BG: región supraquiasmática; SN: sustancia nigra; St: estriado; TM: tálamo medial; TO: tubérculo olivario; VGL: cuerno lateralizado lateral, porción ventral.

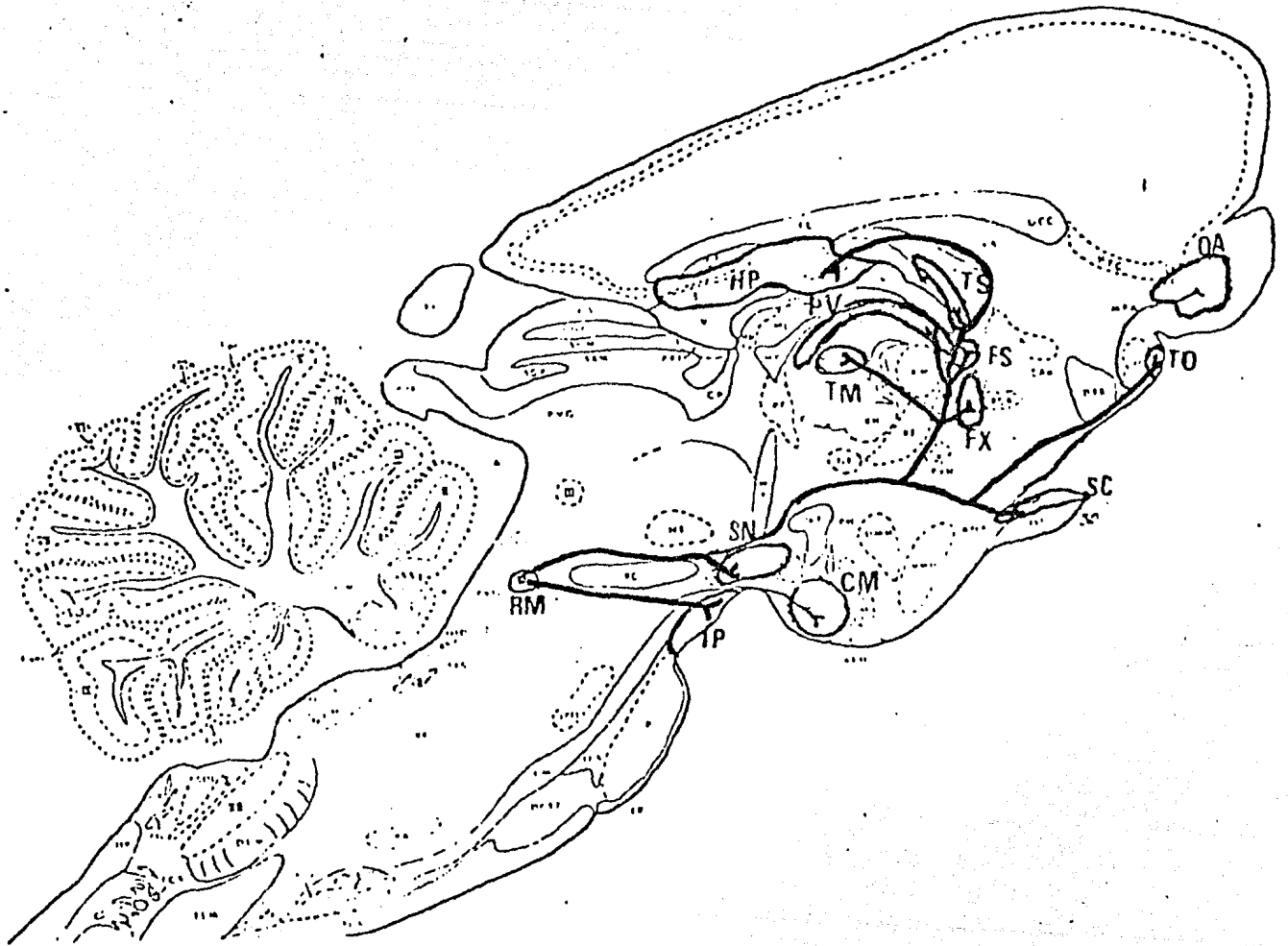


Figura 1-3. Principales eferentes del núcleo del raquí mediano.
 Abreviaturas: CM, cuerpos mamilares; FS, núcleo fimbrial del séptum;
 FX, fórnix; HP, hipocampo; IP, núcleo interpeduncular; OA, núcleo
 olfatorio anterior; RM, núcleo del raquí mediano; SC, resión
 sensoriomotora; TM, télamo medial; TO, tubérculo olfatorio; TS,
 núcleo triangular del séptum.

ipsilaterales y las del núcleo del rafe medial son principalmente bilaterales. Las proyecciones del núcleo del rafe medial se decusan en la comisura supraóptica, en la comisura supramamilar y en la decusación del braquium conjuntivo (Jacobs et al., 1978).

III. ANATOMIA DE LOS GANGLIOS BASALES

A) ANATOMIA (FIGURA I.6)

Los investigadores en el campo de la neurología clínica, neuroanatomía y neurofarmacología, han tenido diferencias en cuanto a la terminología usada para describir las regiones de los ganglios basales. Dentro de la definición anatómica de los ganglios basales, existen estructuras que se han mantenido constantes a través del desarrollo histórico. Las estructuras consideradas como integrantes de los ganglios basales por todos los autores, son el núcleo caudado y el núcleo lentiforme, incluidas sus dos divisiones: putamen y el globo pálido. En la actualidad, muchos autores consideran como parte de los ganglios basales, estructuras que se encuentran en el diencefalo, telencefalo y mesencefalo, como son el claustró, el núcleo subtalámico y la sustancia negra (García-Muñoz, 1983). Para fines de este trabajo, se considerarán las estructuras mencionadas en donde se citan como integrantes de los ganglios basales: el núcleo caudado, el globo pálido, el núcleo entopeduncular, el núcleo subtalámico y a la sustancia negra (McGeer et al., 1984).

El núcleo caudado, al igual que el putamen, es una estructura que se

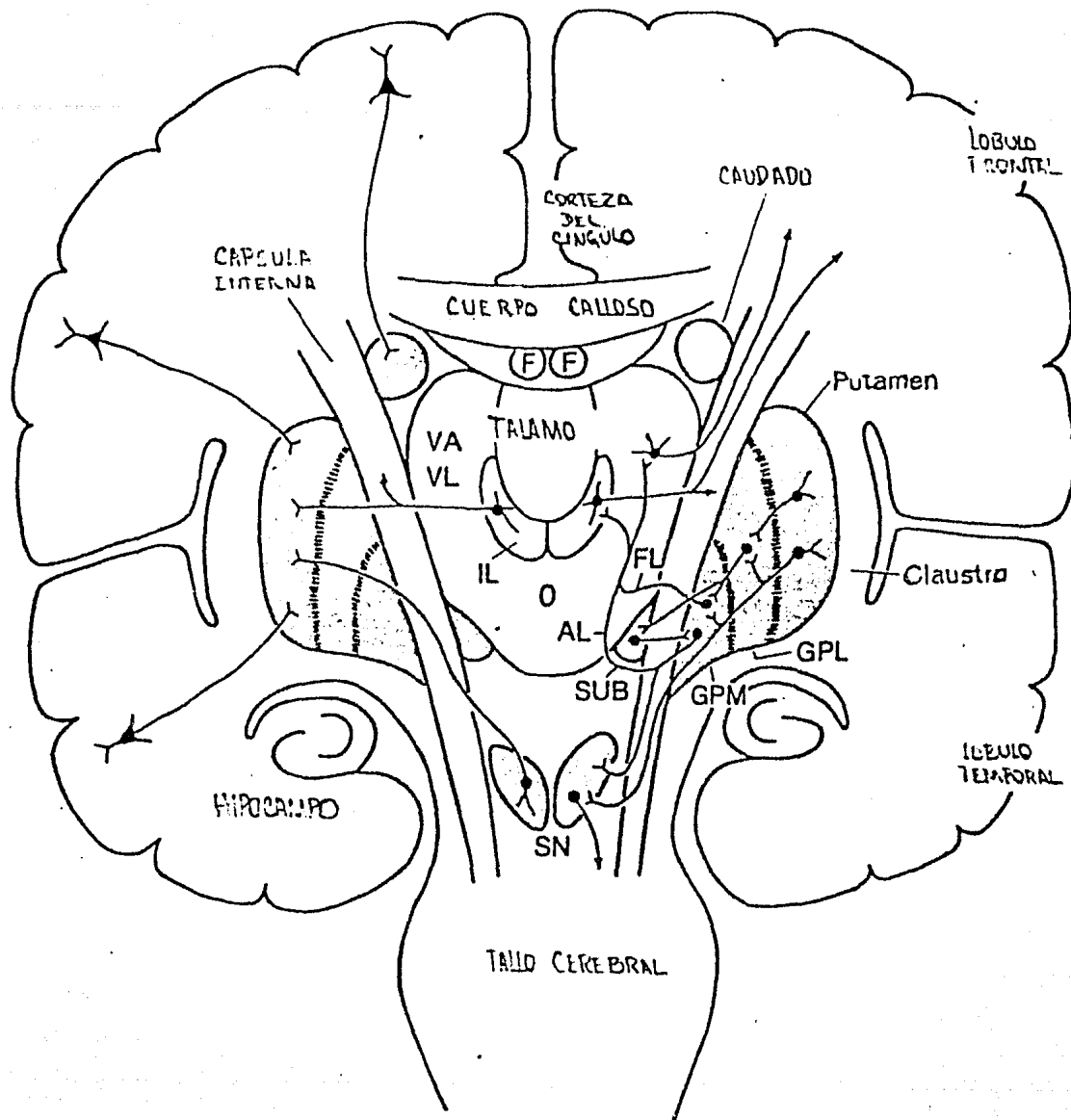


Figura I-6. Esquema de la sección frontal de un cerebro humano, mostrando las principales conexiones y relaciones de los ganglios basales. Abreviaturas: GPL, globo pálido; GPM, núcleo entopeduncular; SUB, núcleo subtalámico; SN, sustancia nigra; AL, ansa lenticular; FL, fascículo lenticular. Núcleos talámicos: VA, ventral anterior; VL, ventral lateral. Esquema tomado de Shephard, 1983.

deriva del telencéfalo. Es una masa celular gris alargada en forma de arco que se extiende al lado del ventrículo lateral. Consta de dos porciones: una prominente o cabeza, que se encuentra dorsolateral al tálamo y otra porción más delgada o cola, caudal al tálamo, que entra en el lóbulo temporal donde se relaciona con el complejo amigdalino (Carpenter, 1981).

El putamen es la porción más grande y lateral del cuerpo estriado. Su ubicación es medial a la corteza insular, separada de ésta por la cápsula externa y el claustro (Carpenter, 1981). En la rata y otros roedores, el núcleo caudado y el putamen forman un solo núcleo indistinguible uno del otro, denominado cuerpo estriado.

El globo pálido se encuentra acomodado medialmente al putamen y su borde ventral se encuentra adyacente a la sustancia innominata y a los núcleos olfatorios. El pálido está separado por dos láminas: una separa a los segmentos medial y lateral; y la otra, no tan precisa, divide a la porción medial en el área interna y en el área externa. Filogenéticamente, al globo pálido se le reconoce como paleoestriado (Park et al., 1982; Jayaraman, 1983).

El núcleo entopeduncular se encuentra embebido entre las fibras que forman el pedúnculo cerebral. En la rata y en otros mamíferos no primates, se le considera como la porción interna del globo pálido (Brodal, 1981).

El núcleo subtalámico o cuerpo de Luys se encuentra situado en la parte basal del diencefalo, justo en la transición del mesencéfalo y el diencefalo. Este núcleo tiene forma aproximada de un ovoide, el cual, caudal y ventralmente se puede considerar como una continuación de la sustancia nigra (Brodal, 1981).

La sustancia nigra se encuentra localizada por atrás de la parte caudal del globo pálido, es el núcleo mesencefálico más grande. Generalmente se divide en dos partes: una parte compacta, rica en células y que en el hombre, se compone de neuronas grandes y muy pigmentadas; y la parte reticular, rica en fibras (Rinvik y Grofová, 1970).

B) CONEXIONES AFERENTES A LOS GANGLIOS BASALES

La mayor conexión aferente a los ganglios basales está formada por fibras provenientes de casi todas las regiones de la corteza que terminan en el cuerpo estriado. Esta conexión córtico-estriada está topográficamente organizada. El lóbulo frontal se proyecta a la parte anterior de la cabeza del núcleo caudado y a la parte supracomisural del putamen; la corteza parietal se proyecta al cuerpo del núcleo caudado y a la parte post-comisural del putamen; y la corteza visual occipital se conecta con la parte posterior del núcleo caudado y con el putamen (Brodal, 1981).

La sustancia nigra es también una de las mayores vías aferentes al estriado por medio de la vía nigro-estriada. En esta vía, las fibras se originan principalmente de células que se encuentran en la parte compacta de la sustancia nigra (Gusnet y Ashajanian, 1978; Faull y Mehler, 1978). Esta vía es generalmente mencionada como dopaminérgica. La degeneración de esta vía es considerada como característica importante en la etiología de la enfermedad de Parkinson (Honskiewicz, 1973).

Otra vía aferente al estriado, se origina en los núcleos intralaminares del tálamo. Otra vía de conexión aferente al estriado, la compone el núcleo del rafe dorsal (Ebillier et al., 1976; Azmitia y Sesal, 1978; Azmitia, 1978).

El globo pálido recibe fibras principalmente del núcleo subtalámico y del estriado. El núcleo entopeduncular recibe conexiones principalmente del estriado. El núcleo subtalámico recibe aferentes principalmente del globo pálido (Carter y Fibiger, 1978; Park et al., 1982; Wilson y Phelan, 1982).

Las aferentes a la sustancia nigra vienen principalmente de: el

estriado, el globo pálido, el núcleo accumbens y algunos autores proponen que también de la corteza cerebral (Runney y Ashajanian, 1976). También se ha logrado demostrar la existencia de las conexiones principalmente ipsilaterales de los núcleos del rafe dorsal y medial hacia la sustancia nigra (Bobillier et al., 1976; Azmitia y Segal, 1978; Azmitia, 1978).

C) CONEXIONES EFERENTES DE LOS GANGLIOS BASALES

C.1- Eferentes estriatales. (Figura I-7)

Se ha comprobado que el estriado envía fibras al globo pálido y a la sustancia nigra (Fox y Rafolds, 1975; Park et al., 1982; Wilson y Phelan, 1982).

Las fibras del estriado al globo pálido y al núcleo entopeduncular forman aparentemente contactos múltiples longitudinales de tipo axodendrítico (Yoshida et al., 1972; Nagy et al., 1978b). Se han discutido dos posibilidades con respecto al tipo de fibras eferentes estriatales: primero los axones de las células estriatales se piensa que proyectan como colaterales al globo pálido, al núcleo entopeduncular y a la sustancia nigra (Fox y Rafolds, 1975); segundo, se piensa que el estriado se proyecta separadamente a estas tres estructuras (Iwahori y Mizuno, 1981).

Por otro lado, se encuentra bien establecido que la vía estriado-nigral desciende paralelamente a la vía ascendente dopaminérgica nigro-estriatal (Grofová y Rinvik, 1970; Nagy et al., 1978b). Separándose a nivel del hipotálamo donde la vía nigro-estriatal corre por el haz del cerebro medio anterior, y la vía estriado-nigral corre por el pedúnculo cerebral (Wright et al., 1977). La vía estriado-nigral es una proyección topográficamente ordenada del estriado a la parte reticulada de la sustancia nigra. La parte dorsal del estriado proyecta a la parte ventral

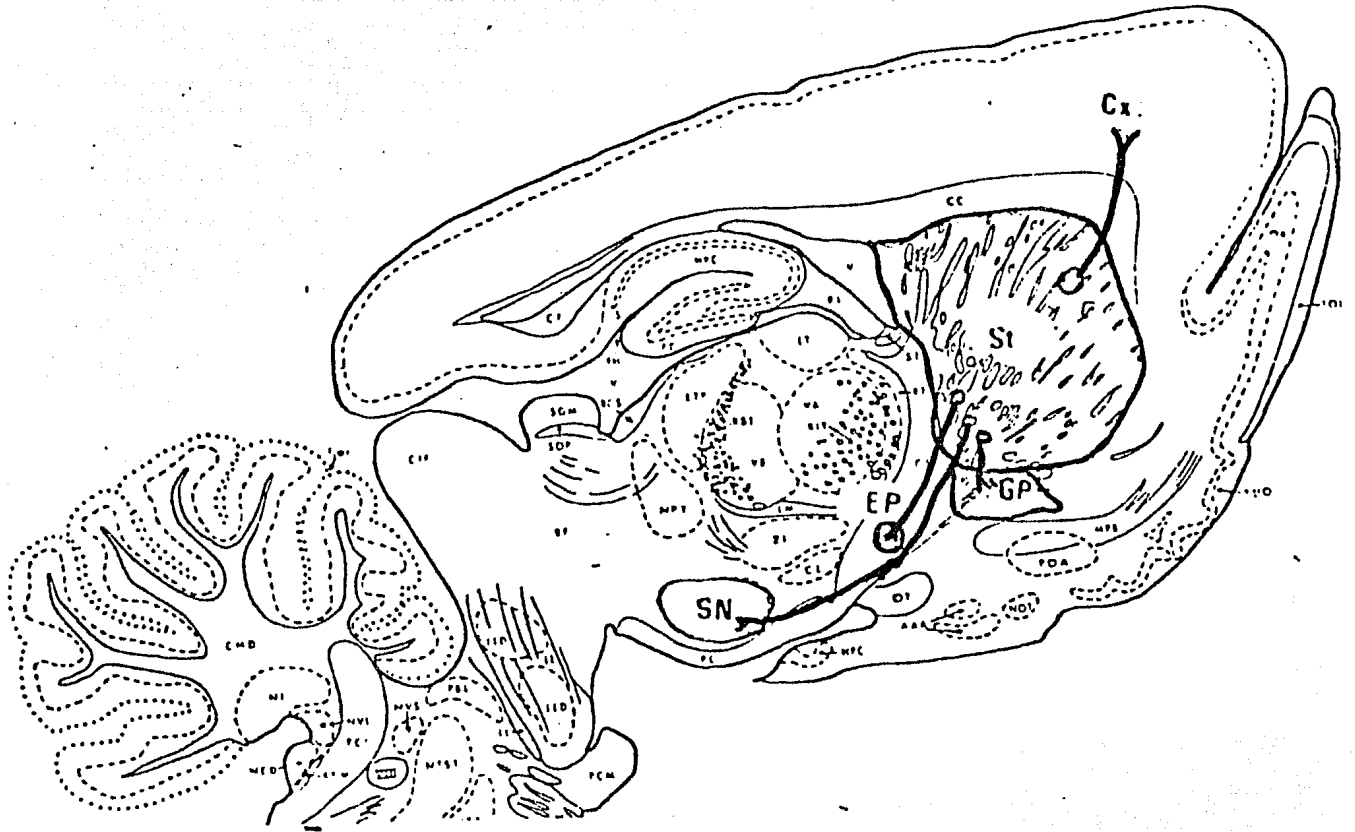


Figura 1-7. Vías aferentes del cuerpo estriado. Abreviaturas: Cx; corteza cerebral; St; estriado; GP; globo pálido; EP; núcleo antepeduncular; SN; sustancia nigra.

de la sustancia nigra reticulada. Las fibras con calibres finos salen del tiro de células estriatales más comunes: las neuronas de tamaño medio con espinas, que constituyen más del 50% de la población celular (Bunney y Ashajanian, 1976).

Cajal en 1895, fue el primero en sugerir que el estriado proyecta a la corteza. Desde entonces, la existencia de tal vía ha sido cuestionada. En la actualidad, existe evidencia que muestra que las células estriatales proyectan a la corteza cerebral (Jayaraman, 1980). La vía estriado-cortical parece ascender de racimos de neuronas grandes estriatales, cada racimo representa un grupo de células estriatales que se proyectan a la corteza cerebral (Ragsdale y Graybiel, 1981).

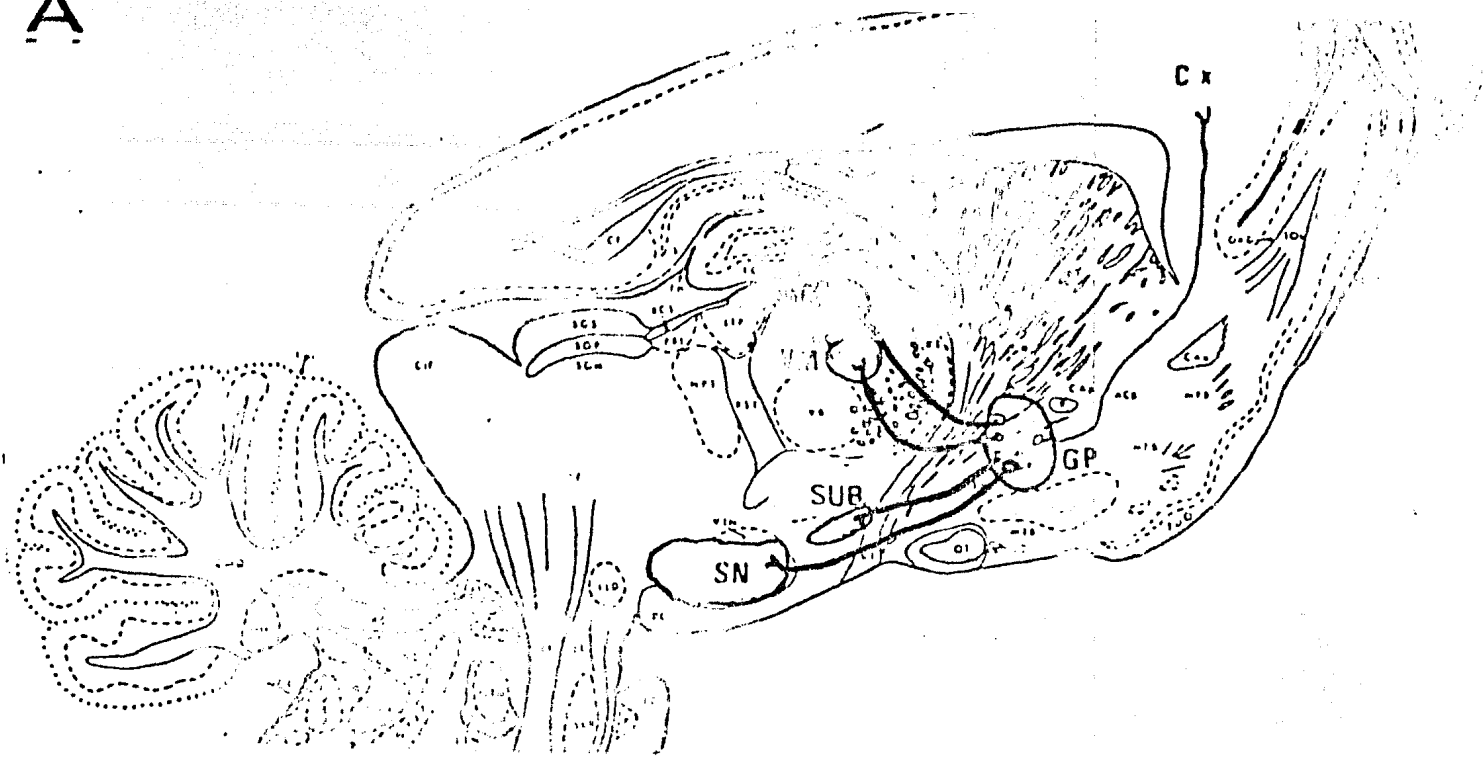
C.2- Eferentes del globo pálido. (Figura I-8)

Existe una gran proyección del globo pálido hacia el núcleo subtalámico. Este núcleo se encuentra bien estudiado en varias especies como la rata (Carter y Fibiger, 1978a) y los primates (DeVito et al., 1980). Todas las regiones del núcleo subtalámico reciben entrada del globo pálido, excepto la parte medio caudal, la cual recibe eferentes del núcleo entopeduncular (DeVito et al., 1980). Por otro lado, existen estudios que describen la proyección del globo pálido a la sustancia nigra (Bunney y Ashajanian, 1976).

Otras regiones cerebrales que reciben conexiones del globo pálido, son: el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial del tálamo; la zona incerta y la corteza cerebral (Carter y Fibiger, 1978; DeVito et al., 1980).

C.3- Eferentes del núcleo entopeduncular. (Figura I-8)

Ha quedado bien establecido que el núcleo entopeduncular se proyecta masivamente al tálamo (Nagy et al., 1978b). Estas fibras proyectan

A**B**

Figuras 1-B. A) Eferentes del núcleo estriado; B) Eferentes del núcleo subpretectalis. Abreviaturas: EP: núcleo ependimario; CM: núcleo caudomedial; HL: núcleo de la lámina horizontal; PT: núcleo prepretectal del tálamo; VA: núcleo ventral anterior del tálamo; IF: núcleo interno del tálamo anterior; Cx: núcleo caudado; GP: núcleo globoso; SUB: núcleo subtalámico; SN: núcleo subtantivo del mesencéfalo.

principalmente a los complejos ventral-anterior y ventral-lateral. También se proyecta al centromediano y al núcleo parafascicular del tálamo (Nagy et al., 1978a; DeVito et al., 1980; Pycock y Phillipson, 1984).

Otra gran eferente del núcleo entopeduncular es hacia el núcleo de la habénula lateral (Nagy et al., 1978a; DeVito et al., 1980). En la rata, la proyección llega a la porción medial del núcleo de la habénula lateral (Herkenham y Nauta, 1977).

Por otro lado, se ha establecido que el núcleo entopeduncular proyecta también, al núcleo tegmental pedúnculo pontino (Nagy et al., 1978a; DeVito et al., 1980; Jackson y Crossman, 1981). Las terminales eferentes en el núcleo tegmental pedúnculo pontino, son colaterales axónicas de las fibras pálido-talámicas y de las fibras pálido-habenulares (Van der Kooy y Carter, 1981).

C.4- Eferentes nigrales. (Figura I-9)

Aparte de la proyección nigro-estriatal descrita anteriormente, existen tres vías eferentes principales de la sustancia nigra hacia el tálamo, el tectum y el núcleo tegmental pedúnculo pontino (Pycock y Phillipson, 1984).

Las células de origen para la vía nigro-talámica son neuronas grandes situadas en la parte reticulada. Ellas proyectan a la porción medial del complejo ventral-anterior y ventral-lateral del tálamo (núcleo ventromedial en la rata) (Faull y Mehler, 1978). Otras conexiones del tálamo son hacia la porción intralaminar del núcleo dorsomedial y al núcleo parafascicular (Clavier et al., 1976; Beckstead et al., 1979).

La vía nigro-tectal se origina de un subgrupo específico de neuronas de la sustancia nigra reticulada, que se encuentran en la parte ventral y ventrolateral de las neuronas de la vía nigro-talámica (Faull y Mehler, 1978). Esta topografía es semejante en la rata, en el gato y el mono

(Beckstead et al., 1979). Esta vía es predominantemente ipsilateral, pero pequeñas porciones de fibras se proyectan al tectum contralateral (Deniau et al., 1977).

La proyección nigro-tectal sale de las neuronas de la sustancia nigra reticulada y van a terminar al núcleo pedúnculo pontino, que se encuentra por debajo de la decusación del braquium conjuntivo (Beckstead et al., 1979).

En resumen, en base a la relación anatómica que existe entre las diferentes estructuras que integran los ganglios basales y la relación que éstos guardan con otras estructuras como son: el núcleo de la habénula lateral y los núcleos mesencefálicos del rafe (dorsal y medial), se puede proponer que los ganglios basales forman una red de comunicación entre sí, y además se conectan con muchas otras áreas cerebrales. Debido a esto, surge la pregunta de cuál podría ser la función de esta red de comunicación. Antes de proceder al estudio de alguna función, se analizarán los neurotransmisores contenidos en algunas de estas vías de interconexión, que se han descrito a la fecha.

CAPITULO 2

NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS

I. NEUROTRANSMISORES

Los anatomistas clásicos intentaron retratar las interconexiones del sistema motor extrapiramidal, estableciendo diagramas complicados, los cuales son familiares a los lectores de los libros clásicos de texto. En cambio, los neuroanatomistas bioquímicos tienden a reducir esa complejidad para mostrar solamente aquellos tractos, en los cuales, los neurotransmisores han sido identificados químicamente. En este capítulo, se describirán brevemente los neurotransmisores principales de los ganglios basales, del núcleo de la hipófisis lateral y de los núcleos del rafe (dorsal y medial).

La mayor parte del conocimiento de la neuroanatomía bioquímica, ha sido acumulada en base a la relación que se guarda con determinada enfermedad o función inherente a neurotransmisores específicos.

Antes de revisar los neurotransmisores que intervienen en los ganglios basales, en el núcleo de la hipófisis lateral y en los núcleos del rafe, es conveniente definir qué es un neurotransmisor y cuáles son los requisitos para que una sustancia sea considerada como un neurotransmisor. Se define como una sustancia que es liberada sinépticamente por una neurona y que afecta a otra célula (neurona u órgano efector de una manera específica) (Schwartz, 1981). Para que una sustancia química sea considerada como un neurotransmisor, debe cumplir con ciertos requisitos:

1. Anatómico: presencia de la sustancia en cantidades apropiadas en los procesos presinápticos.

2. Bioquímico: presencia y operación de enzimas que sintetizan la

sustancia en la neurona presináptica y en procesos de activación o inactivación de la sustancia en la sinapsis.

3. Fisiológico: demostración que la estimulación fisiológica causa en la terminal presináptica, la liberación de la sustancia y que la aplicación iontoforética de la sustancia a la sinapsis, en cantidades apropiadas mimetizan la respuesta natural.

4. Farmacológico: La existencia de drogas que afecten los diferentes pasos enzimáticos o biofísicos y que tengan sus efectos sobre la síntesis, el almacenaje, la liberación, la acción, la inactivación o la recaptura de la sustancia.

Generalmente se considera que los neurotransmisores pueden tener dos efectos: excitador o inhibitor. El efecto excitador se traduce como la disminución del potencial de membrana, es decir, una despolarización de la membrana; el efecto inhibitor consiste en un aumento en el potencial de membrana, o sea, una hiperpolarización de la membrana (Shepherd, 1983).

II. NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN EL NÚCLEO DE LA HABÉNULA LATERAL.

(FIGURA II-1)

La diversidad de las conexiones eferentes y aferentes del núcleo de la habénula lateral lateral (ver capítulo I) han suscitado un papel importante de este núcleo en el procesamiento de la información de áreas límbicas (i.e. séptum, área preóptica, núcleo de la banda diagonal) y extrapiramidales (i.e. núcleo entoreduncular, sustancia negra) (Ashajanian y Wans, 1977). Se han realizado grandes esfuerzos para tratar de determinar el papel de varios neurotransmisores putativos en el núcleo de la habénula lateral (Cuello et al., 1978; Gottesfeld y Jacobowitz, 1978). En el complejo nuclear de la habénula se ha reportado la existencia de una gran cantidad de neurotransmisores entre los que se encuentran: el GABA (ácido gama-amino butírico) (Wans y Ashajanian, 1977; Nagy et al., 1978a; Gottesfeld y Jacobowitz, 1978), la acetilcolina (Hoover et al., 1978; Cuello et al., 1978), la sustancia P (Cuello et al., 1978), la dopamina (Verstees et al., 1976; Azmitia, 1978; Lizoprawski et al., 1980; Phillipson y Griffith, 1980; Phillipson y Pycoc, 1982) y la noradrenalina (Verstees et al., 1976). La significancia funcional de cada uno de estos neurotransmisores en el núcleo de la habénula lateral no ha quedado claro (McCulloch et al., 1980).

Existen estudios que han tratado de analizar los sistemas de neurotransmisores de las vías aferentes habénulares y se ha llegado a sugerir que el núcleo entoreduncular manda una proyección gabaérgica al núcleo de la habénula lateral (Gottesfeld et al., 1977; Nagy et al., 1978b). Además, se ha demostrado en la rata, una proyección colinérgica del área de la banda diagonal-septal al núcleo de la habénula lateral (Gottesfeld y Jacobowitz, 1979). La inervación dopaminérgica proveniente del área ventral tegmental ha sido de gran interés (Phillipson, 1980; Phillipson y Griffith, 1980; Phillipson y Pycoc, 1981; 1982; Skasnerbers et al., 1984).

Por otro lado, estudios bioquímicos y electrofisiológicos han

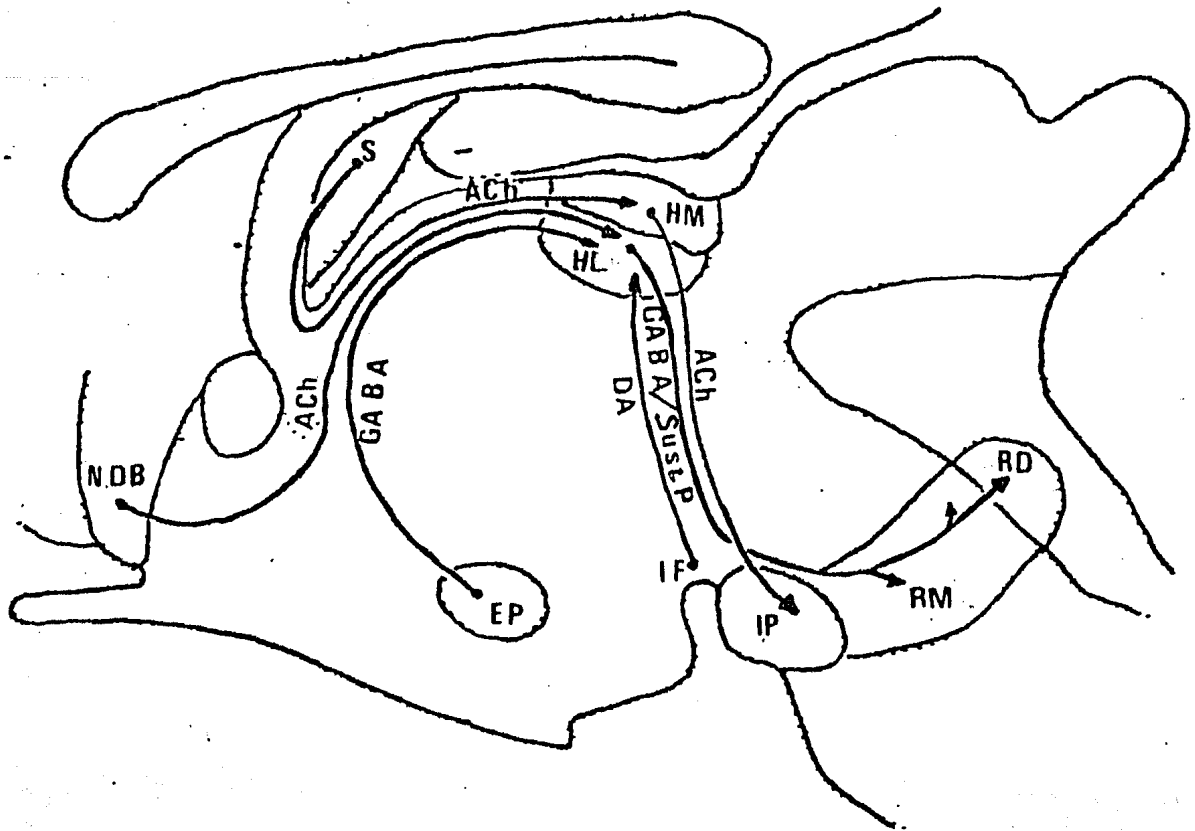


Figura II.1. Principales neurotransmisores involucrados en el núcleo de la habénula lateral.

Abreviaturas:

EP, núcleo entopeduncular; IF, núcleo interfascicular; IP, núcleo interpeduncular; HL, núcleo de la habénula lateral; HM, núcleo de la habénula medial; NDB, núcleo de la banda diagonal; RD, núcleo del rafe dorsal; RM, núcleo del rafe medial; S, séptum; ACh, acetilcolina; Gaba, ácido gamma amino butírico; Sust. P, sustancia P; DA, dopamina.

Esquema modificado tomado de Herkenham and Nauta, 1979.

analizado el posible sistema de neurotransmisores contenidos en las eferentes habenulares. Tenemos el caso de la proyección al rafe, la cual se ha sugerido que sea de naturaleza serotérgica (Wang y Ashajanian, 1977). También se ha sugerido la existencia de sustancia P en las eferentes de la habénula lateral (Cuello et al., 1978).

III. NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LOS NUCLEOS DEL RAPE

Las proyecciones de los núcleos del rafe mesencefálico (dorsal y medial) llevan serotonina al telencéfalo, diencefalo, tallo cerebral y médula espinal (Ver capítulo I). Entre los núcleos mesencefálicos del rafe sobresale el núcleo del rafe dorsal, el cual aporta una amplia proyección serotonérgica a muchas áreas del cerebro anterior (Dalstrom y Fuxe, 1964; Palkovits et al., 1977; Azmitia, 1978; Van der Kooy y Hattori, 1978a) (Figura II-2). Debido a que la alteración en la transmisión serotonérgica se encuentra implicada en desórdenes neurológicos relacionados con los ganglios basales (i.e. enfermedad de Parkinson), la inervación serotonérgica a la sustancia nigra y al estriado ha sido de interés (Pasquier et al., 1977; Davies y Toneroach, 1978; Dray et al., 1978b). Las altas concentraciones de serotonina y de acetilcolina en el estriado sugieren una interacción entre ambos neurotransmisores en este núcleo (Butcher et al., 1976; Samenin et al., 1978; Robinson, 1982).

Existe también un importante aporte del GABA a los núcleos del rafe (dorsal y medial) proveniente del núcleo de la habénula lateral (Wang Ashajanian, 1977; Ashajanian y Wang, 1977; Saeciale et al., 1980) (Figura II-1). La norepinefrina se hace presente en los núcleos del rafe a través de la proyección que manda el locus coeruleus (Azmitia, 1978).

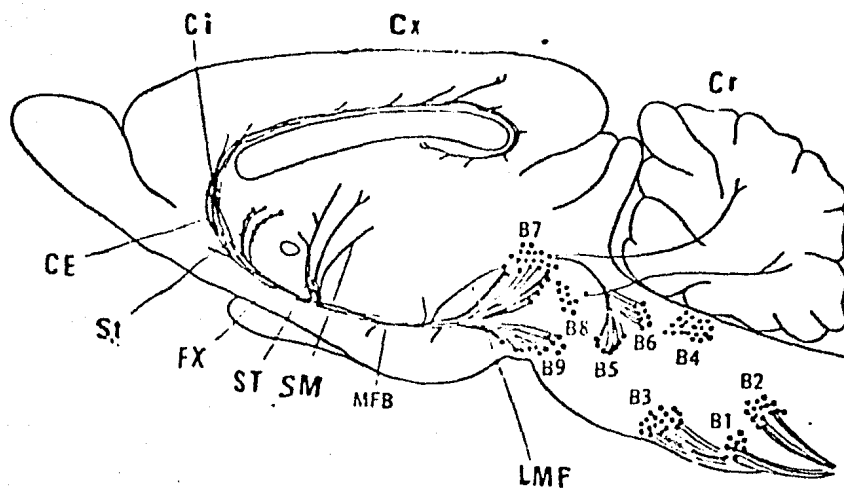


Figura II-2. Esquema de la distribución de las principales vías que contienen serotonina en el sistema nervioso central de la rata. Abreviaturas: Ci, cíngulo; CE, cápsula interna; Cr, cerebelo; Cx, corteza cerebral; FX, fórmix; LMF, fascículo longitudinal medial; MFB, haz del cerebro medio anterior; SI, cuerpo estriado; ST, estria terminalis; SM, estria medular. B7 y B8 corresponden a los núcleos del rata dorsal y medial respectivamente.

Esquema tomado de Cooper et al., 1964.

IV. NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS EN LOS GANGLIOS BASALES

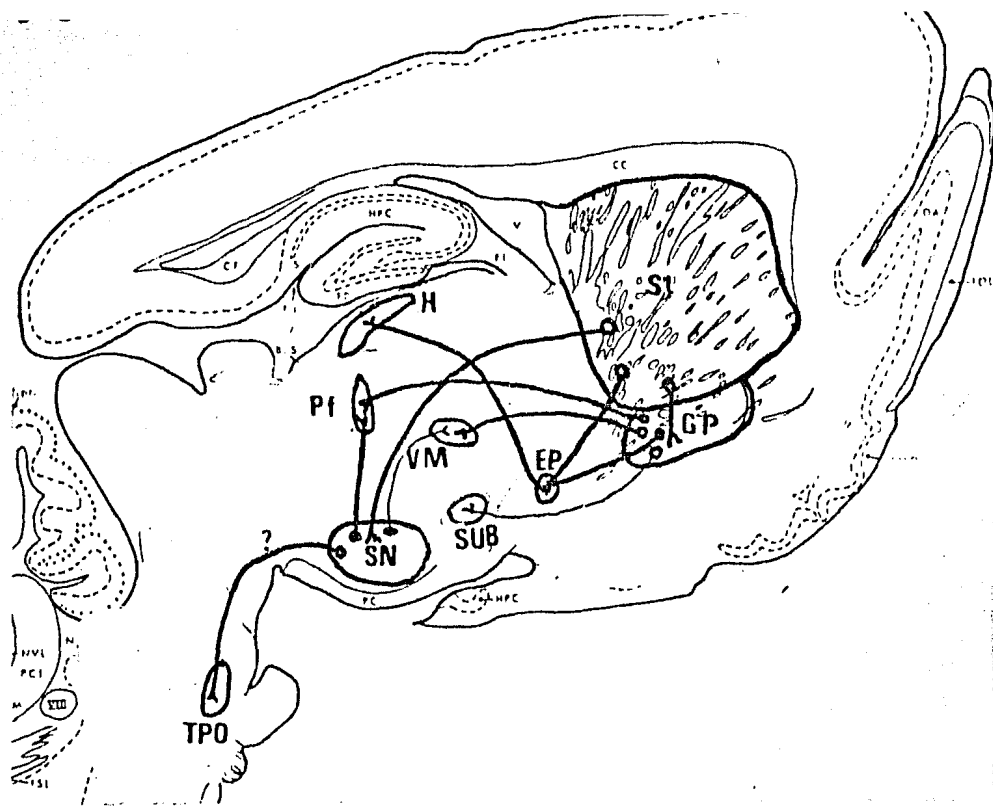
(FIGURA II-3)

En los ganglios basales se ha identificado una serie de neurotransmisores clásicos así como putativos, entre ellos: la dopamina, el GABA, la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina, el glutamato, la sustancia P y las encefalinas, entre otros (McGeer, 1984).

En el estriado, los datos histoquímicos indican que una gran parte de la vía estriado-palidal contiene péptidos opioides, posiblemente leu-encefalinas (Cuello y Paxinos, 1978). Se ha indicado que posiblemente fibras encefalinérgicas inervan al núcleo entopeduncular y a la sustancia nigra (Finley et al., 1981). Se sugiere también que neuronas encefalinérgicas en el estriado pueden proyectar a través de colaterales, al globo pálido, al núcleo entopeduncular y a la sustancia nigra. Además de la probable vía peptidérgica del estriado al globo pálido, se encuentran resultados que apoyan la existencia de una prominente vía mediada por GABA (Fennun et al., 1978b; Nass et al., 1978b). Por otro lado, las fibras mediadas por GABA también parecen proyectar a la sustancia nigra y al núcleo entopeduncular (Fennun et al., 1978b).

Existen estudios neuroquímicos que han identificado a la sustancia P y al GABA como transmisores de la vía estriado nigral. Las fibras que contienen sustancia P se originan principalmente de la parte anterior del estriado. Las fibras que contienen sustancia P, también pueden ser encontradas en el globo pálido y en el núcleo entopeduncular (Ljungdahl et al., 1978); por lo que parece que las eferentes de sustancia P estriado-nigral envían colaterales a esos dos núcleos. En la sustancia nigra, se han encontrado altos niveles de GABA en la parte reticulada (Kanazawa et al., 1973).

Se ha reportado que las lesiones estriatales con ácido kaínico causan un decremento en la recaptura de la colina y en la actividad de la



B

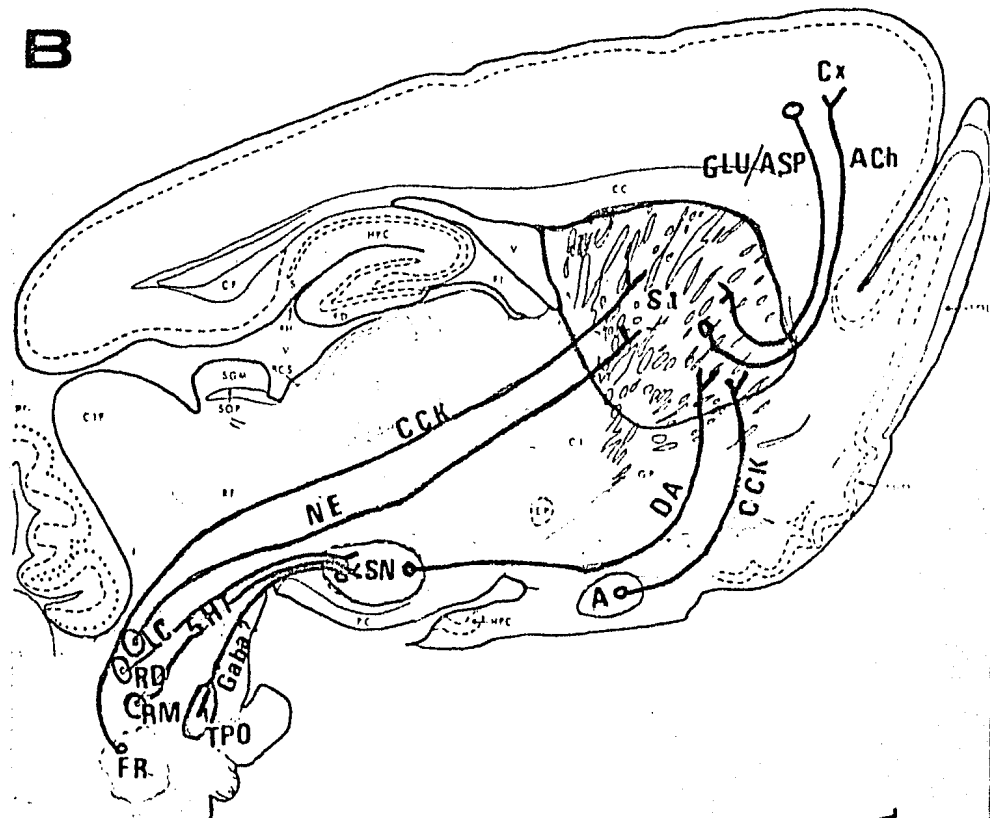


Figura II-3 Principales neurotransmisores involucrados en los ganglios basales. A) Representación esquemática del sistema gabaérgico en los ganglios basales; B) Otros neurotransmisores involucrados. Abreviaturas:

Ach, acetilcolina; CCK, colecistoquinina; DA, dopamina; GLU/ASP, glutamato/aspartato; NE, norepinefrina; SHT, serotonina; A, amígdala; Cx, corteza cerebral; FR, formación reticular; LC, locus coeruleus; RD, núcleo del rafe dorsal; RM, núcleo del rafe medio; SN, sustancia nigra; St, estriado.

colina-acetiltransferasa (CAT) en la corteza anterior ipsilateral, suscribiendo la existencia de una vía colinérgica que pudiera proyectar del estriado a la corteza (Huszka y Silberseld, 1980).

Por otro lado, los núcleos talámicos que proyectan al estriado, se ha sugerido que llevan glutamato, aspartato o acetilcolina (McGeer et al., 1977), pero el tema aún está en debate. La sustancia nigra proporciona dopamina al estriado (Dahlstrom y Fuxe, 1964; Unserstedt, 1971a; Pickel et al., 1976). El núcleo del rafe dorsal aporta serotonina al estriado (Dahlstrom y Fuxe, 1964; Halaris et al., 1976; Palkovits et al., 1977; Dras, 1978; 1981; Davis y Tomaszewski, 1978). El estriado recibe norepinefrina del locus coeruleus (Lindvall y Bjorklund, 1974). Se ha sugerido que la histamina posiblemente llegue al estriado proveniente formación reticular y de los cuerpos mamilares (Barbin et al., 1977). La existencia de la colicistocquinina en el estriado sugiere que puede estar involucrada en la proyección nigro-estriatal, pero la mayor inervación de colicistocquinina al estriado parece llegar de la amígdala, de la corteza piriforme y del claustro (Meser et al., 1982).

En el globo pálido, la vía que viene del estriado provee a este núcleo de encefalinas (Cuello y Paxinos, 1978) y de GABA (Fonnun et al., 1978b; Nasy et al., 1978a). En las vías que el globo pálido manda al núcleo subtalámico y a la sustancia nigra, que han sido consideradas de naturaleza inhibitoria, se ha sugerido que el posible neurotransmisor sea el GABA (Fonnun et al., 1978a; Van der Kooy et al., 1981; Nasy et al., 1981b). También se ha postulado la existencia de sustancia P en ambas vías (Kanazawa et al., 1977; Cuello y Kanazawa, 1978; Jessell et al., 1978).

En el núcleo entopeduncular, a través de estudios electrofisiológicos se ha llegado a postular que la vía que va al tálamo, sea inhibitoria, por lo cual se ha sugerido como neurotransmisor al GABA (Uno y Yoshida, 1975). Para la proyección hacia el núcleo de la habénula lateral, ha quedado bien establecido que el neurotransmisor de esta vía es el GABA (Gottesfeld et al., 1981; Ashajanian y Wang, 1977; Nasy et al., 1978a). Por otro lado, se ha postulado que le llega GABA del estriado (Fonnun et al., 1978b; Nasy

et al., 1978b).

En el núcleo subtalámico, tanto el papel que juegan los neurotransmisores como la identificación de neurotransmisores en las conexiones (aférentes y eférentes) es desconocido (Pycocock y Phillipson, 1984). Sin embargo se han encontrado altas concentraciones de numerosos neurotransmisores, como el GABA, la acetilcolina y la sustancia P (Versteeg et al., 1976; Cuello y Kanazawa, 1978; Fonnum et al., 1978a; Van der Kooy et al., 1981).

En la sustancia nigra, la vía que conecta con algunos núcleos talámicos se ha considerado como de naturaleza inhibitoria, por lo que se ha postulado que el neurotransmisor sea el GABA (Kilpatrick et al., 1982; Benieu et al., 1978). La naturaleza neuroquímica de la proyección al núcleo tegmental pedúnculo pontino es desconocida, los diferentes estudios que se han hecho al respecto, no han aclarado cuál podría ser el neurotransmisor (Wright y Arbutnot, 1980; Kilpatrick y Starr, 1981). La vía nigro-estriatal se inicia en neuronas dopaminérgicas localizadas en la sustancia nigra, principalmente en la parte compacta y probablemente también en las regiones celulares A8 y A10. La proyección dopaminérgica ha sido establecida por una gran variedad de técnicas (Dahlstrom y Fuxe, 1964; Unserstedt, 1971; Pickel et al., 1976).

En resumen, existe una gran variedad de neurotransmisores involucrados en las diferentes estructuras revisadas. Sin embargo, si se trata de construir un esquema que sólo contenga los principales neurotransmisores que relacionen a los ganglios basales, al núcleo de la habónula lateral y a los núcleos del rafe mesencefálico, se encontrarán al GABA, a la dopamina, y a la serotonina. Pero hacer algo así sería caer en una posición reduccionista. Debe enfatizarse, sin embargo que en el sistema neuroquímico involucrado en los ganglios basales, el papel que juegan la dopamina y el GABA es predominante, pero la interacción que guardan estos neurotransmisores con otros sistemas neuroquímicos lo hace más complejo e

interesante aún. Se ha establecido que la sustancia nigra compacta manda fibras que contienen dopamina hacia el estriado. Estas a su vez hacen contacto probablemente con interneuronas colinérgicas en el estriado. Neuronas que producen GABA, sustancia P y probablemente encefalinas y dinorfina envían fibras a la sustancia nigra reticulada. Así probablemente se establece un proceso (muy discutido) de regulación neuroquímica entre la parte reticulada y la parte compacta de la sustancia nigra. Por otro lado, el GABA y la serotonina se relacionan a través de una cadena de estructuras, como son: sustancia nigra- estriado- núcleo entopeduncular- habénula lateral- núcleos del rafe - sustancia nigra. La función que juega la serotonina en los ganglios basales, en especial en el estriado y en la sustancia nigra, no está muy clara, pero podría pensarse que su función es importante, quizá involucrada en aspectos conductuales (i.e. aspectos locomotores, aspectos emocionales).

CAPITULO 3

GENERALIDADES DE LA CONDUCTA DE GIRO

I. INTRODUCCION

La descripción anatómica y la relación neuroquímica propia de una estructura o de una región del sistema nervioso no aporta la información necesaria para conocer el significado funcional. Por lo cual a las descripciones neuroanatómicas y neuroquímicas, para que estuvieran completas, se les deberían añadir descripciones funcionales. La descripción funcional de los ganglios basales, del núcleo de la habénula lateral y de los núcleos mesencefálicos del rafe (dorsal y medial) permitirá extender mejor algunos conceptos expuestos en las secciones anteriores.

Psicólogos, fisiólogos, neurólogos, bioquímicos y farmacólogos han estudiado a los ganglios basales con el prejuicio propio de su formación. Así, se le han adjudicado funciones integrativas, motivacionales, cognitivas y de orientación que desgraciadamente dicen poco (García-Muñoz, 1983). Dado a que el tema de esta tesis, se refiere a la inducción de una conducta motora específica, como es la conducta de giro se hará énfasis en funciones motoras inherentes a tal conducta, omitiendo funciones cognitivas y motivacionales que pudieran estar involucradas en tal conducta o en otras conductas relacionadas a las estructuras en estudio.

Antes de pasar a describir la conducta de giro, cabe hacer mención a cierta consideración. Al hablar de un sistema motor y al pensar en la lesión de un determinado núcleo, se debe implícitamente considerar la alteración de otros núcleos con los que el núcleo dañado hace conexión. Por lo que, cuando se hable más adelante de una una lesión específica que

causa una alteración motora; no hay que olvidar que posiblemente estén siendo afectadas una serie de estructuras.

II. DEFINICION DE CONDUCTA Y GIRO

Una de las cosas que más confunden a quien estudia la ciencia, es el sentido especial que el científico asigna a algunas palabras de uso común. En ocasiones se debe saber lo que quiere decir el investigador al hablarnos de los diferentes aspectos de su estudio. Tomando esto en cuenta, antes de empazar a describir lo que es la conducta de giro, definiremos qué se entiende por conducta y cómo se define la palabra giro.

Al respecto del término "conducta", varios autores lo han definido como:

• "Sólo constituye una parte de la actividad total de un organismo y se refiere por lo tanto, a cierta delimitación formal de la misma. La conducta se entiende simplemente, como el movimiento de un organismo o de sus partes dentro de un marco de referencia suministrado por el mismo organismo o por varios objetos externos o campos de fuerza. Es conveniente hablar de ella, como de la acción del organismo sobre el mundo exterior y a veces es deseable observar un efecto, en lugar del movimiento" (Skinner, 1975).

• "Supone un estado de equilibrio entre el organismo y el ambiente. Es una serie de tensiones, locomociones y calmas. Es el producto de la situación en la que se encuentra el organismo" (Lewin, 1970).

• "Es un tema difícil, no porque sea inaccesible sino porque es extremadamente complejo. Puesto que se trata de un proceso más que de una cosa, no puede ser retenido fácilmente para observarlo. Es cambiante, fluida, se disipa y por esta razón existe del científico grandes dosis de inventiva y energía" (Skinner, 1977).

. "Es todo lo que hace un organismo. No existen criterios de aceptación general para restringir más la definición, aunque el estado actual de la misma es, sin lugar a dudas, demasiado implícito" (Catania, 1976).

En conclusión, la conducta... constituye una serie de manifestaciones de un organismo con relación a su medio ambiente.

Al respecto del término 'giro', se define como:

. Giro... del latín girare. Moverse alrededor o circulantemente.

. Giro... es la acción de girar. Movimiento giratorio. Dirección, marcha o rumbo.

. Giro... moverse un cuerpo dando vueltas alrededor de un punto fijo. Vueltas que da una persona alrededor de algo. Vuelta, rotación.

III. CONDUCTA DE GIRO

Definiendo y explicando las palabras conducta y giro, se puede pasar a describir lo que se entiende como 'conducta de giro', para los propósitos de este estudio.

Movimiento redondo, vuelta, rotación y movimiento giratorio, son algunos términos, que se pueden usar para describir la actividad de movimiento de un animal en una dirección circular. Con lo cual, se está distinguiendo la palabra giro, de los términos de postura o torcimiento, los cuales, se pueden describir como asimetría, es decir, una desviación en el eje longitudinal de un animal sin movimiento, involucrando desde la cabeza, el cuello, el tronco y la cola. Para tratar de aclarar un poco más todo esto, se puede definir lo que se refiere por postura, o por la postura hacia, o la tendencia hacia, como la asimetría estática, con el animal

quieto, sin inferir necesariamente un componente motor (Figura III.1).

Girar, implica un componente locomotor bien coordinado, el cual lleva al animal a la trayectoria de un círculo. El término de giro es aplicado, cuando los animales son incapaces de moverse, excepto en círculo, durante el cual, manifiestan moverse más. El giro puede ir acompañado por una postura asimétrica tensa, en la cual, el diámetro del círculo es descrito usualmente, más pequeño que la longitud del animal. En aquellos casos, el animal puede girar en redondo, usando los miembros posteriores como un pivote. Alternativamente, se puede observar, que los animales con media o ninguna asimetría, a menudo describen un largo giro, rodeando el área total, en la cual el animal es colocado.

Teniendo en cuenta, las manipulaciones unilaterales experimentales de estructuras cerebrales, la dirección de una rotación con respecto al lado del cerebro al cual está siendo estimulado o lesionado, constituye una importante consideración. Muchos investigadores, utilizan términos como contraversivo (contralateral), si el componente motor es hacia el lado opuesto al lado alterado, o giro ipsiversivo (ipsilateral), si el componente motor es hacia el mismo lado.

Con lo anterior acabamos de describir brevemente lo se entiende como "conducta de giro". A continuación se dará una visión también breve sobre la investigación en este campo.

El interés por la investigación de la conducta de giro, se puede decir que se inició a mediados del siglo pasado, cuando Ferrier, en 1873, reportó una contracción contralateral desde la cabeza a la cola, como resultado de la estimulación unilateral del cuerpo estriado de un perro. Desde entonces, numerosos reportes se han venido acumulando sobre la alteración en la postura y la conducta de giro (para una revisión ver: Pycocck, 1980).

Numerosas investigaciones se han enfocado a las respuestas conductuales como resultado de la estimulación o lesión (eléctrica o química) de estructuras cerebrales o de alteraciones farmacológicas de

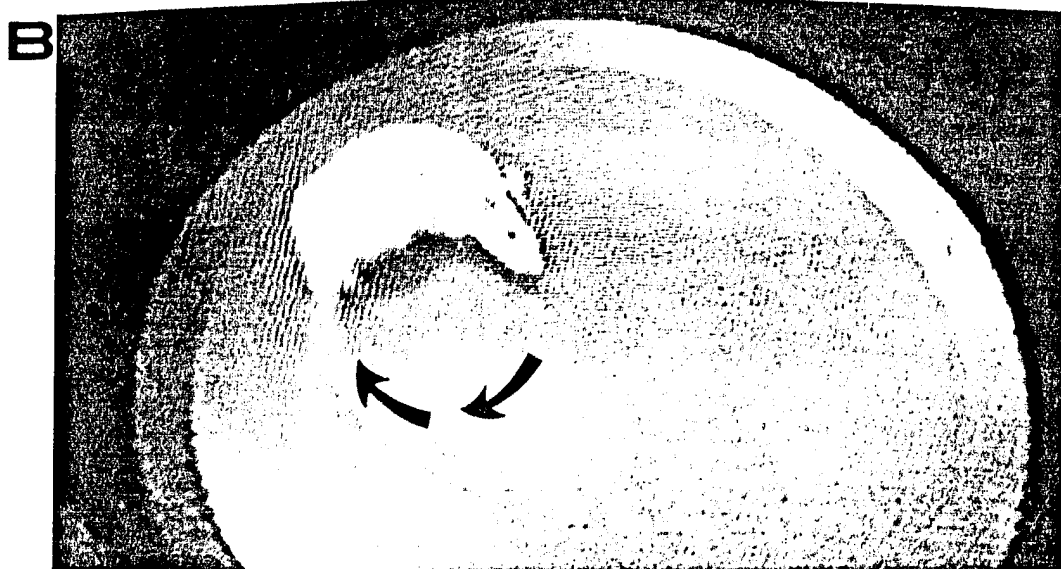


Figura III-1. Ejemplos de postura y de conducta de giro. Se muestra a una rata con conducta de giro, de circunferencia grande (A) y de giro cerrado o corto (B). La foto B indica también, la forma de la postura asimétrica.

varios sistemas neuronales. Estos estudios han abarcado estructuras, que van desde la parte caudal del tallo cerebral a las partes rostrales del cerebro anterior (Glick et al., 1976; Peacock, 1980). Gran parte de la atención se ha centrado en los estudios neurofisiológicos, neuroquímicos y neurofarmacológicos de los ganglios basales y la información obtenida ha sido de interés en la aplicación al conocimiento de los desórdenes neurodegenerativos (Dray, 1979). Uno de los puntos de mayor atención dentro del estudio de los ganglios basales, ha sido dirigido hacia el sistema nigro-estriatal, con la conclusión de que la conducta de giro es a menudo resultado de un desbalance de la actividad dopaminérgica entre los estriados de ambos hemisferios (Unserstedt, 1971a; 1971b).

Con el objeto de realizar la exploración neuroquímica de los ganglios basales, el estudio de la conducta de giro en animales ha sido tomada como modelo. Tales modelos se han implementado en ratas, gatos y monos (Glick et al., 1976; Peacock, 1980). Un modelo que ha sido de gran utilidad en estos estudios, fue ideado por Unserstedt: La inyección estereotáxica unilateral de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), en la vía nigroestriatal de la rata, produce una denervación específica de las terminales dopaminérgicas que llegan al estriado ipsilateral al lugar de la lesión. A causa de esta denervación, la rata muestra una desviación hacia el lado inyectado que se acompaña de una negligencia sensorial para estímulos que llegan del campo sensorial contralateral al de la lesión. Esta desviación puede transformarse en una intensa rotación (rotación ipsilateral), cuando a la rata se le trata con drogas que estimulen la liberación de dopamina desde el sistema nigro-estriatal intacto, por ejemplo con d- Anfetamina. Sin embargo, la rata rotará en sentido contrario (rotación contralateral), cuando se le trate con agonistas dopaminérgicos activos en receptores postsinápticos, a menudo utilizados como agentes antiparkinsonianos, por ejemplo, apomorfina, l-dopa, bromocriptina, etc. Los animales presentan conducta de giro en dirección opuesta al sitio de mayor actividad dopaminérgica (Unserstedt, 1971b; 1971c).

La inyección de 6-OHDA, ha mostrado que existe un incremento en la sensibilidad de receptores dopaminérgicos (Ungerstedt et al., 1978). Esto sugiere que la denervación producida por la 6-OHDA, induce una hipersensibilidad de los receptores dopaminérgicos postsinápticos en el estriado. Esta hipersensibilidad se relaciona con un aumento de receptores a dopamina ipsilateral a la lesión, conocida como supersensibilidad postsináptica por denervación (Ungerstedt, 1971b). (Ver capítulo 4: Modelo con 6-OHDA)

Las funciones motoras del sistema extrapiramidal han sido estudiadas por efectos de lesiones específicas y por los resultados conductuales observados al administrar diferentes fármacos, sistémica o localmente, en las estructuras en estudio. Desde el punto de vista conductual, se ha puesto en evidencia que los núcleos que forman el sistema extrapiramidal, en especial los ganglios basales, parecen manejar componentes importantes en la expresión de la conducta motora del animal.

CAPITULO 4

MODELOS ANIMALES PARA EL ESTUDIO DE LOS GANGLIOS BASALES

I. MODELOS

La ciencia avanza de la recopilación de reglas o leyes a más amplias ordenaciones sistemáticas. No sólo hace afirmaciones acerca del mundo, sino que elabora proposiciones.

La construcción de modelos de los fenómenos naturales es una de las tareas esenciales de la labor científica. La intención de la ciencia y el resultado científico, es obtener conocimiento y control de alguna parte de un todo. Sin embargo, ninguno de los objetos o fenómenos es tan sencillo, como para que pueda ser considerado o abarcado en su totalidad. Los eventos naturales son casi siempre demasiado complejos para que podamos comprenderlos o estudiarlos en todos sus aspectos. Abstraemos determinadas variables del complejo, para su estudio.

Un experimento encierra una pregunta que se le hace a la naturaleza. La respuesta será buena, cuando la pregunta sea precisa; mala, si la pregunta no tiene sentido o si la respuesta ofrece resultados inconsistentes o discrepantes. No todas las preguntas son susceptibles de una confrontación inmediata con la realidad. En general, las preguntas muy abstractas y las que intentan cubrir muchos aspectos del conocimiento, no son inmediatamente reducibles a la prueba experimental. Será preciso descomponerlas en términos más cortos y específicos, antes de su confrontación con la realidad por el experimento.

En el desarrollo de la ciencia encontramos diversas clases de modelos, que difieren del grado de abstracción que se tenga de la realidad. Uno de estos modelos, es el modelo material que, es la representación de un sistema real, por otro distinto que se supone tiene algunas propiedades semejantes a las que se desean estudiar en el sistema original

(Rosenblueth, 1980). Un ejemplo de este modelo, es la alteración morfológica causada por diversas neurotoxinas en los ganglios basales, que intentan reproducir en los animales algunos síntomas de enfermedades relacionadas a ellos.

II. MODELO CON 6-HIDROXIDOPAMINA (6-OHDA)

Los reportes de una simpatectomía química periférica que ocurría después del tratamiento con 6-OHDA, llevaron a investigar la posibilidad, que la 6-OHDA podía también producir la destrucción selectiva de neuronas cerebrales catecolaminérgicas cuando era aplicada en el sistema nervioso central (Unserstedt, 1968; Breese y Traylor, 1970; Uretsky e Iversen, 1970).

En los primeros estudios sobre la farmacología de la 6-OHDA, se suscribió que este compuesto no cruza rápidamente la barrera hematoencefálica (Sachs, 1973). Por lo tanto, para poder determinar que la 6-OHDA destruiría selectivamente fibras que contienen catecolaminas, tuvo que ser administrada en el sistema cerebro-ventricular (Breese y Traylor, 1970; Uretsky e Iversen, 1970) o directamente en alguna región del cerebro (Unserstedt, 1968; 1971a). Los mecanismos de la acción neurotóxica de la 6-OHDA, aún no han sido bien establecidos. Se ha sugerido que la 6-OHDA sea tomada y acumulada por neuronas catecolaminérgicas alterando la oxidación celular. Para producir su acción neurotóxica, la concentración crítica a que debe ser administrada ha sido calculada entre 50 y 200 nM (Jonsson, 1980).

Hece varios años, Andón (1968) propuso que la lesión unilateral de la vía nigroestriatal podía ser usada para estudiar la acción de drogas que

actúan a nivel central. El reconocer las desventajas que presentaban las lesiones electrolíticas y las ventajas ofrecidas por la 6-OHDA, llevaron a Ungerstedt a crear un modelo basado en la destrucción selectiva de fibras catecolaminérgicas en la vía nigroestriatal, manejando así, un modelo de denervación química en esa vía (Andán et al., 1966; Ungerstedt, 1971b). En la rata, la lesión unilateral de 6-OHDA en la vía nigro-estriatal, da como resultado un desequilibrio locomotor y postural y una negligencia sensorial contralateral (Jonsberg y Ungerstedt, 1976). Inmediatamente después de la anestesia, los animales presentan una postura asimétrica, con la cabeza y la cola desviados hacia el lado de la lesión. Después de 24 horas, comienzan a girar espontáneamente hacia el lado contralateral. Este giro aumenta si se da al animal un tratamiento previo con inhibidores de la monoamino oxidasa, que reducen el catabolismo de la dopamina. Después de 48 horas, los animales pasan a un estado crónico caracterizado por una desviación persistente hacia el lado de la lesión, una reducción de la locomoción espontánea (hipocinesia), un período transitorio de adipsia y afasia y una negligencia sensorial contralateral. En animales lesionados unilateralmente con 6-OHDA, las drogas que ocasionan la liberación de dopamina endógena de terminales nerviosas intactas, como la anfetamina, producen una desviación del cuerpo del animal hacia el lado de la lesión, mientras que, los agonistas directos al receptor de dopamina, como la apomorfina, ocasionan una desviación hacia el lado contralateral de la lesión (Ungerstedt, 1971b). La lesión de la vía nigro-estriatal, da como resultado una disminución de dopamina en el estriado del lado lesionado y la subsecuente aparición de un mayor número de receptores a dopamina ipsilateral a la lesión (supersensibilidad por denervación). El efecto del giro contralateral producido al administrar sistémicamente apomorfina se explica por el hecho de que aunque la activación de los receptores a dopamina es bilateral, el lado lesionado contiene más receptores y así el estriado ipsilateral a la lesión se encuentra más activo que el del lado intacto. Lo contrario ocurre al administrar sistémicamente anfetamina, que liberará sólo dopamina en el lado intacto, dando así como resultado una mayor actividad del estriado intacto y un giro ipsilateral a la lesión de la vía nigro-estriatal.

III. MODELO CON ACIDO KAINICO

El ácido kainico se encuentra como principio activo de una alga marina (*Digenea Simplex* Ag). El extracto de esta alga ha sido utilizado en Japón como un efectivo antihelmíntico (o sea, antiparasitario) desde el siglo pasado. A mediados de este siglo, el grupo del Dr. Takemoto aisló un nuevo componente del extracto de la alga y lo llamó, "ácido kainico". La similitud química entre el ácido glutámico y el ácido kainico, en un principio se esperó que tuviera los mismos o similares efectos del ácido glutámico en el sistema nervioso central, lo que después fue confirmado por estudios subsiguientes (Shinozaki, 1978)

Poco después del descubrimiento del ácido kainico y de sus análogos, éstos fueron utilizados en la Neurobiología como nuevos agentes para investigar la fisiología y la farmacología de la transmisión excitadora (McGeer et al., 1978). El descubrimiento de las propiedades de este material ha suscitado una variedad de nuevas aplicaciones. El ácido kainico ha sido utilizado, en muchos laboratorios, como instrumento de lesión, causando la destrucción solamente de somas neuronales en el área inyectada y dejando intactos axones de paso y terminales aferentes (Coyle y Schwarcz, 1976; Mc Geer y McGeer, 1976). De este modo, no sólo puede ser usado para la creación de "modelos de animales" de enfermedades, en las cuales implica una pérdida neuronal general en lugares específicos (Coyle et al., 1978; Fibiger, 1978; Mason y Fibiger, 1978; Sanberg et al., 1978), sino que también ayuda a resolver problemas, como qué tipo de estructuras está siendo involucrada en varios efectos neuroquímicos o conductuales de lesiones electrolíticas, o en la localización de varios marcadores bioquímicos a tipos específicos de estructuras en la área lesionada (McGeer, et al., 1978; Nasu et al., 1978c; Tjornhammar et al., 1979).

Por otro lado, se suscita que el posible mecanismo de neurotoxicidad

del ácido kaínico, y las acciones del ácido glutámico y sus análogos, están mediadas a través de su acción excitadora al receptor del glutamato (i.e. en exceso de estos compuestos excitan a la célula provocando su muerte). Esto es a lo que se le ha llamado un proceso excitotóxico. De acuerdo a lo anterior, el daño es consecuencia de los cambios iónicos excediendo la capacidad de la membrana para restaurar y mantener constantes los gradientes electroquímicos entre el interior y el exterior de la célula. Por lo tanto, los niveles de los iones de sodio llegan a estar persistentemente altos en el interior de la célula, mientras que los iones de potasio se escapan al exterior. Por lo tanto, el cambio en el balance iónico intracelular provoca un estado incompatible con la continua existencia de la célula, es decir, se produce una prolongada despolarización, que conduce a la muerte celular (McGeer et al., 1978; McGeer et al., 1979).

Una de las maneras en que el ácido kaínico puede ser usado como instrumento en la neurobiología, es para producir modelos animales de enfermedades (i.e., corea de Huntington) (Cowle y Schwarcz, 1976; Cowle et al., 1978; Mason y Fibiger, 1978). La inyección intraestriatal de ácido kaínico, reproduce en las ratas varias características morfológicas y bioquímicas de la corea de Huntington (Cowle et al., 1978). La inyección intraestriatal de ácido kaínico en las ratas produce una marcada pérdida de neuronas colinérgicas y GABAérgicas (Cowle y Schwarcz, 1976; McGeer y McGeer, 1976; Schwarcz y Cowle, 1977). La estimulación con ácido kaínico en el estriado produce giro contralateral, mientras que, la lesión con ácido kaínico provoca giro ipsilateral espontáneo (Schwarcz y Cowle, 1977). Además, la administración de agonistas a dopamina (i.e., apomorfina, bromocriptina, lergotriple) producen conducta de giro ipsilateral (Cross y Waddington, 1979; Schwarcz et al., 1979). El giro producido por agonistas dopaminérgicos es abolido por el tratamiento con agentes neurolepticos (Schwarcz et al., 1979). En contraste, la estimulación de la parte reticulada de la sustancia nigra con ácido kaínico en la rata, provoca asimetría postural ipsilateral. A las 24 horas, el efecto se revierte a una asimetría contralateral acompañada de giro contralateral (DiChiara et al., 1977; 1979; Schwarcz y Cowle, 1977; Olinas et al., 1978; Arnt y

Scheel-Kruser, 1979; Dewar et al., 1983). Lesiones con ácido kainico en el globo pálido provocan un giro débil espontáneo de 3 a 10 días después de la cirugía. Las lesiones en el núcleo entopeduncular no producen giro espontáneo. La administración sistémica de apomorfina en animales lesionados con ácido kainico, tanto en el globo pálido como el en núcleo entopeduncular, producen giro ipsilateral (Dewar et al., 1983). La lesión en el colículo superior o en la formación reticular produce giro lento después de la administración sistémica de apomorfina (García-Munoz, 1982).

En resumen, algunas funciones de los ganglios basales han sido determinadas tanto por los efectos de lesiones específicas como por resultados conductuales observados al administrar diferentes fármacos, sistémica o localmente en las estructuras de estudio. La administración de 6-OHDA en el cerebro de los animales, ha traído contribuciones significativas al conocimiento de la organización estructural de las vías catecolaminérgicas y ha servido para investigar el papel de estos sistemas en la mediación de varios aspectos fisiológicos, farmacológicos y conductuales. El ácido kainico como herramienta de investigación, ha sido de gran ayuda también para determinar aspectos anatómicos y funcionales de los ganglios basales.

SECCION B

TRABAJO EXPERIMENTAL

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio de los ganglios basales es uno de los temas de interés en la Psicofisiología. Los estudios anatómicos de los ganglios basales han mostrado lo complejo de sus conexiones (Sección I: capítulo 1) y en diversos estudios se ha mostrado que no únicamente participan en los aspectos motores de la conducta sino también en procesos de aprendizaje (Prado-Alcalá et al., 1973; Grinbers-Zylberbaum et al., 1979; Villablanca y Olmstead, 1982; Prado-Alcalá y Wise, 1984). Sin embargo, desde el siglo pasado, en base a observaciones clínicas, se conoce la relación que guardan los ganglios basales con la actividad motora. Por ejemplo se conoce la relación que existe entre alteraciones en estas estructuras y las enfermedades motoras, como el Parkinson y la corea de Huntington. Se relaciona también a los ganglios basales con enfermedades que tienen como base la actividad motora, pero que guardan una estrecha relación con procesos conductuales complejos, como son entre otras, la parálisis cerebral y la hiperactividad. Por otro lado, el estudio de los ganglios basales, no sólo se relaciona con funciones motoras, sino con funciones cognitivas y con desórdenes mentales, lo cual enmarca aún más la importancia de la investigación sobre estas estructuras, sus relaciones con el sistema nervioso y la conducta.

En la enfermedad de Parkinson, se ha observado una pérdida de la transmisión dopaminérgica en el sistema de los ganglios basales, debido a la degeneración de las células productoras de dopamina que se encuentran en la sustancia nigra (Hornskiewics, 1973). El interés y la necesidad por conocer y controlar los mecanismos que producen este tipo de enfermedades, han dado origen a modelos de animales. La 6-OHDA es una neurotoxina que destruye selectivamente a las neuronas catecolaminérgicas (Sección I: capítulo 4). La inyección de 6-OHDA, en la vía nigro-estriatal, produce degeneración celular y una disminución de la dopamina estriatal, características muy similares a las encontradas en la enfermedad de Parkinson. Al inyectar la 6-OHDA en la sustancia nigra de la rata, ésta tiene una conducta motora muy especial, llamada conducta de giro, que viene siendo la manifestación motora en el animal debida al desequilibrio en la

transmisión dopaminérgica en los ganglios basales. Esta conducta se ha considerado como el modelo animal para el estudio neurofisiológico, neurofarmacológico y neuroquímico de la enfermedad de Parkinson (Sección I: capítulo III).

Este estudio abrió una amplia gama de posibilidades para el análisis de nuevos fármacos a utilizar en el tratamiento del Parkinson, la esquizofrenia y la acinesia tardía. También, amplió la información que se tenía sobre el funcionamiento de las estructuras involucradas. Dentro de toda esa gama de posibilidades que se pueden contemplar dentro del campo de la investigación de la conducta de giro, sobresale el estudio farmacológico de algunos desórdenes mentales y su relación con la neurotransmisión (Stille y Christ, 1978; Lander, 1983; Javory-Asid and Asid, 1980; Bacopoulos et al., 1978).

Recientemente, ha surgido el interés de estudiar otras estructuras cerebrales, a parte de la sustancia nigra, involucradas en la conducta de giro (García-Muñoz et al., 1983; De Anda y García-Muñoz, 1983; Ahlenius et al., 1982; Nicolau et al., 1979; Scheel-Kruser et al., 1980; Zainos et al., 1984). Con este enfoque se le ha dado otro énfasis al modelo de la conducta de giro. Esta investigación se ha llevado a cabo, no sólo con el fin de diferenciar entre la acción de algunos fármacos, sino también para estudiar cómo está interrelacionada la actividad de diferentes estructuras durante la locomoción (Glick et al., 1976; Pycoc, 1980). La locomoción en círculos, inducida por agentes que estimulan al receptor dopaminérgico, se produce en mayor o menor grado al lesionar estructuras que componen los ganglios basales (Sección I: capítulos 1 y 3) o que se relacionan con ellos (i.e. colículo superior, formación reticular pontina, tálamo ventromedial); esto es lo que se conoce como el modelo de la conducta de giro (Sección I: capítulo 3). Este paradigma, presenta la ventaja de limitar el sistema para poder estudiar aquellas estructuras activadas al alterar la transmisión dopaminérgica y a su vez inducir una conducta observable, cuantificable y susceptible de alteración experimental.

Siguiendo esta aproximación, recientemente se ha reportado que los

núcleos de la habénula, al ser lesionados, inducen la conducta de giro en la rata hacia el lado contralateral al sitio de la lesión. Este giro es inducido por la estimulación al receptor dopaminérgico, con apomorfina (Ahlenius et al., 1982). La porción lateral del complejo habénular, parece ser la más involucrada en la conducta de giro (Ahlenius et al., 1982). Esta área presenta una diversidad de conexiones aferentes y envía un gran contingente de fibras a los núcleos del rafe (Herkenham y Nauta, 1977) (Sección I: capítulo 1). Por otro lado, existe evidencia de que las porciones dorsal y medial de los núcleos del rafe participan en la expresión de la conducta de giro (Giambalvo and Snodgrass, 1978; Nicolsou et al., 1979; Waddington y Crow, 1979; Blackburn et al., 1980). Estos dos núcleos tienen relación directa con los ganglios basales (Sección I: capítulo 1) y contienen células que producen serotonina (Sección I: capítulo 2). Por otro lado, se han realizado diferentes estudios, en base a los cuales se ha suserido un papel regulador de los núcleos del rafe, en la transmisión dopaminérgica nigro-estriatal (Pasquier et al., 1977; Rommelspacher y Strauss, 1980). Se ha suserido que la regulación sea de tipo inhibitor en esa transmisión (Dras et al., 1976; Fibiger y Miller, 1977).

Se ha demostrado que la manipulación experimental del núcleo de la habénula lateral, altera la transmisión serotoninérgica en los ganglios basales (Soubrié et al., 1981; Reisine et al., 1982; 1984; Nishikawa y Scatton, 1984). En estos estudios se ha visto que, el área de la habénula lateral se encuentra inervada por la vía dopaminérgica mesohabénular (Skaserbers et al., 1984), y que la administración de dopamina dentro de la habénula lateral reduce la liberación de serotonina en la sustancia nigra. Este efecto fue bloqueado por antagonistas al receptor a dopamina (Reisine et al., 1984). Un efecto similar fue obtenido sobre la liberación de serotonina nigral después de la estimulación eléctrica de la habénula lateral y en ambos casos los efectos fueron bloqueados por la aplicación directa de bloqueadores a Gaba (picrotoxina) en el rafe dorsal (Reisine et al., 1984). Esto susiere que el efecto de la dopamina es mediado por la acción gabaérgica de la conexión habénula lateral-rafe dorsal, provocando una inhibición de las neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal que inerven

a la sustancia nigra (Skaserbers et al., 1984). Por otro lado, se ha observado que la administración local de serotonina en la sustancia nigra, produce conducta de giro (Oberlander et al., 1981). Estos resultados hacen pensar que debido a que la habénula lateral se proyecta masivamente a los núcleos del rafe (dorsal y medial), es posible que la habénula controle la actividad de los núcleos del rafe (Wang y Ashajanian, 1977; Speciale et al., 1980), indicando así que los ganglios basales podrían estar siendo modulados por la habénula lateral a través de los núcleos del rafe.

HIPOTESIS

En base a la evidencia experimental se plantea la siguiente hipótesis:

La conducta de giro es inducida al lesionar estructuras que componen los ganglios basales, por agentes que estimulan el receptor dopaminérgico. Por otro lado, la lesión de la habénula lateral aunado con la administración de agonistas dopaminérgicos induce conducta de giro. Los datos anatómicos muestran que los núcleos del rafe son la vía principal de la habénula lateral hacia los ganglios basales.

Se postula que los núcleos del rafe participan en la conducta de giro por la alteración de la transmisión nerviosa de la habénula lateral, lo cual, indicaría que los ganglios basales podrían estar siendo modulados por la habénula lateral a través de los núcleos del rafe. Si es cierto esto, la lesión de los núcleos del rafe modificará la conducta de giro producida por la alteración en la transmisión nerviosa de la habénula lateral.

Para confirmar o refutar la hipótesis, el propósito del trabajo que se desarrolló como tema de tesis, fue estudiar: a) si una lesión específica de las células (que no incluya fibras de paso) de la habénula lateral

produce conducta de giro por la estimulación dopaminérgica. Con esto se trató de reproducir los resultados reportados por Ahlenius et al. (1982); b) si el bloqueo de la actividad dopaminérgica, bloquea tal conducta; c) si la estimulación química del núcleo de la habénula lateral produce conducta de giro y si esta respuesta está mediada por la actividad de los núcleos del rafe.

II. DISEÑO

Para llevar a cabo los tratamientos farmacológicos se empleó un diseño de grupos independientes, el cual involucra una disposición de dos condiciones: un grupo control y un grupo experimental. Este diseño es univariable bicondicional en el que se maneja una variable independiente. Este diseño sirve para indicar en una forma tentativa, si hay algún efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente y para poder evaluar con cierto grado de certeza la efectividad del tratamiento farmacológico (Castro, 1980).

En los experimentos realizados, la variable independiente correspondió a la administración de fármacos y la variable dependiente correspondió a los efectos conductuales producidos por estos fármacos. Las principales características del diseño de grupos independientes aplicadas a los experimentos realizados fueron: 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 actividad de los núcleos del rafe, producía algún efecto sobre la conducta de giro producida por desequilibrio en la transmisión de la habénula lateral (Diagrama 1 y 2).

DIAGRAMA 1

DISPOSICION DE LOS GRUPOS EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL

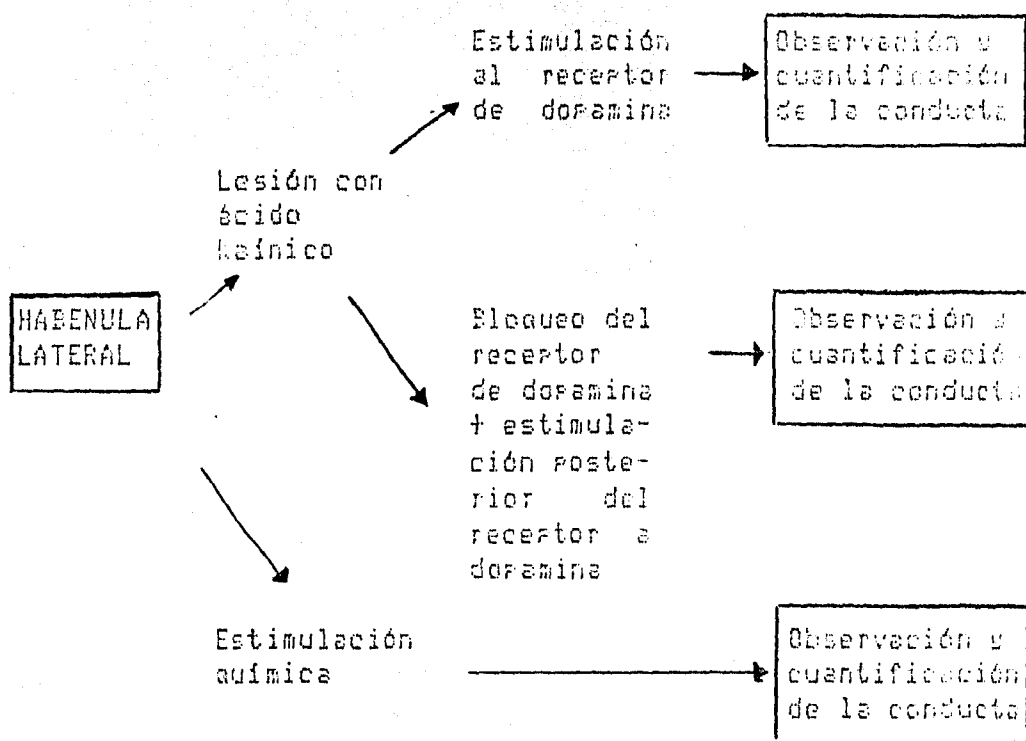
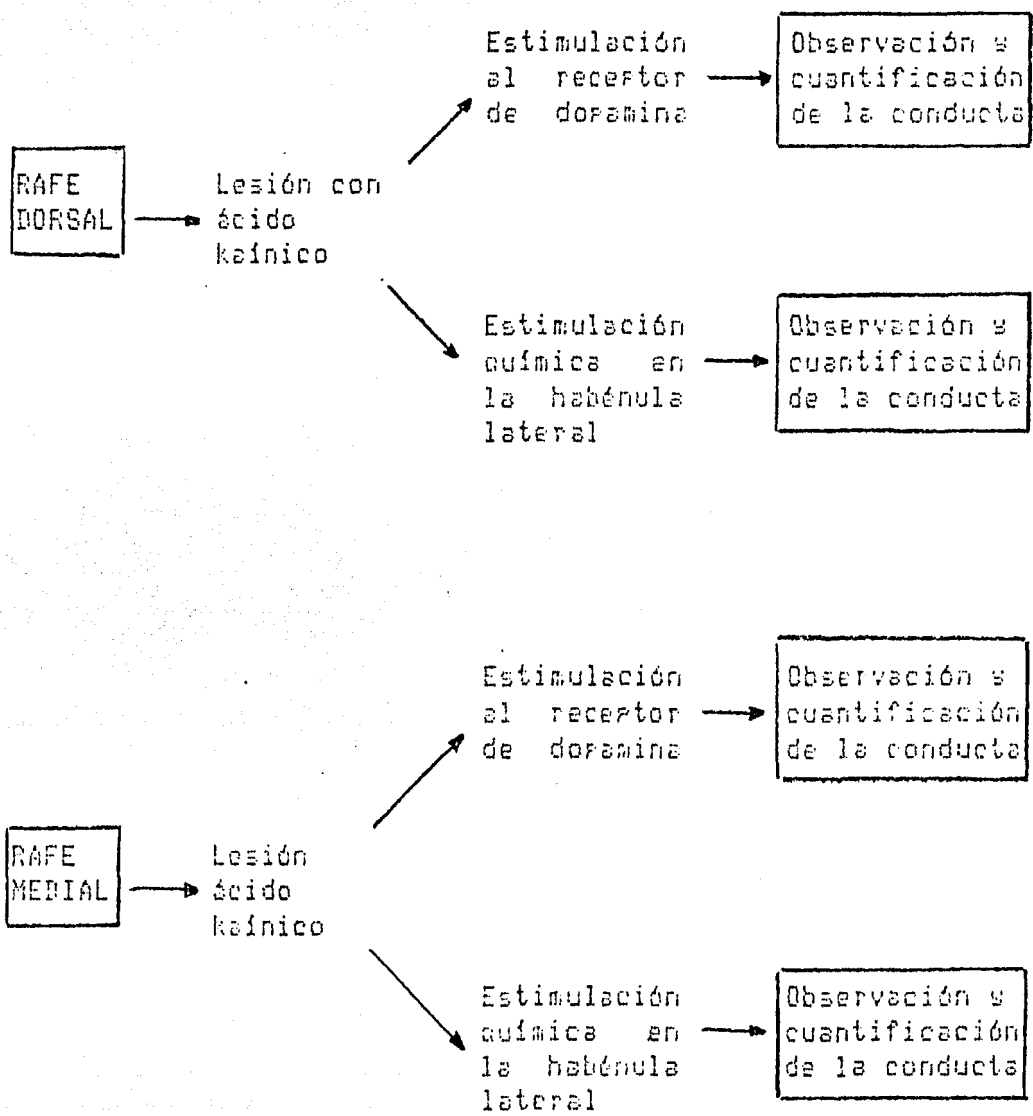


DIAGRAMA 2

DISPOSICION DE LOS GRUPOS EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL



De acuerdo a los conceptos citados anteriormente se realizaron los siguientes experimentos:

1. Dos grupos de animales para analizar si la lesión específica del núcleo de la habénula lateral produce conducta de giro. En el primer grupo o grupo experimental, los animales recibieron una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente neurotóxico), en el núcleo de la habénula lateral. Se dejó una semana como período post-operatorio, al término del cual, se observó el efecto de la lesión con la administración intraperitoneal (i.p.) de apomorfina (agonista al receptor de dopamina) y se cuantificó la conducta. En el segundo grupo o grupo control, se dividió a los animales en dos subgrupos. El subgrupo I, recibió una microinyección intracraneal unilateral de solución de buffer fosfatos, ajustado a pH 7.1, en el núcleo de la habénula lateral. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio, al término del cual se observó el efecto de la falsa lesión con la administración i.p. de apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas. En el subgrupo II, solamente se le administró i.p. apomorfina a animales intactos y se procedió a registrar las conductas emitidas.

2. Dos grupos de animales para estudiar si la lesión de todo el núcleo de la habénula lateral produce conducta de giro. El primer grupo o grupo experimental, recibió dos microinyecciones intracraneales unilaterales de ácido kaínico (como agente neurotóxico): en la porción anterior y en la porción posterior del núcleo de la habénula lateral. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio, al término del cual, se observó el efecto de la lesión de todo el núcleo, con la administración i.p. de apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas. El segundo grupo de animales o grupo control solamente recibió una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente neurotóxico) en el núcleo de la habénula lateral. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio, al término del cual, se observó el efecto de la lesión parcial del núcleo de la habénula lateral con la administración i.p. de apomorfina, cuantificando las conductas emitidas.

3. Dos grupos de animales para estudiar si la interrupción de la actividad dopaminérgica bloquea la conducta de giro producida por la lesión del núcleo de la habénula lateral. El grupo experimental recibió una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente neurotóxico) en el núcleo de la habénula lateral. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio; al término del cual, se observó el efecto del bloqueo dopaminérgico con la administración i.p. de haloperidol (bloqueador del receptor de dopamina). Media hora después de la administración de este agonista, se administró por la misma vía, apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas. El grupo control recibió una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente neurotóxico) en el núcleo de la habénula lateral. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio; al término del cual, se observó el efecto de la lesión con la administración i.p. de apomorfina y se observaron las conductas emitidas.

4. Dos grupos de animales para analizar si la lesión específica del núcleo del rafe dorsal produce conducta de giro. En el primer grupo o grupo experimental, los animales recibieron una microinyección intracraneal de ácido kaínico (como agente neurotóxico), en el núcleo del rafe dorsal. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio; al término del cual se observó el efecto de la lesión con la administración intraperitoneal (i.p.) de apomorfina (agonista al receptor de dopamina) y se cuantificaron las conductas. En el segundo grupo o grupo control, los animales recibieron una microinyección intracraneal de buffer de fosfatos, ajustado a pH 7.1, en el núcleo del rafe dorsal. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio; al término de la cual se observó el efecto de la falsa lesión con la administración i.p. de apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas.

5. Dos grupos de animales para analizar si la lesión específica del núcleo del rafe medial produce conducta de giro. En el primer grupo o grupo experimental, los animales recibieron una microinyección intracraneal de ácido kaínico (como agente neurotóxico), en el núcleo del rafe medial. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio; al término del

cual se observó el efecto de la lesión con la administración intraperitoneal (i.p.) de apomorfina (agonista al receptor de dopamina) y se cuantificaron las conductas. En el segundo grupo o grupo control, los animales recibieron una microinyección intracraneal de buffer de fosfatos (pH 7.1) en el núcleo del rafe medial. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio, al término de la cual se observó el efecto de la falsa lesión con la administración i.p. de apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas.

6. Dos grupos para analizar si la estimulación del núcleo de la habénula lateral produce conducta de giro. Los animales que integraron el grupo experimental, recibieron una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente despolarizante), en el núcleo de la habénula lateral. Inmediatamente después de la microinyección, se observó el efecto de la estimulación y se cuantificaron las conductas emitidas. El grupo control recibió una microinyección intracraneal unilateral de solución de buffer fosfatos (pH 7.1), e inmediatamente se observaron y se cuantificaron las conductas emitidas.

7. Tres grupos para estudiar si la conducta de giro, producida por la estimulación del núcleo de la habénula lateral, está mediada por la actividad de los núcleos del rafe. Dos grupos fueron asignados para grupos experimentales y el tercero fue el grupo control. El grupo 1 experimental, recibió una microinyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente neurotóxico) en el núcleo del rafe dorsal. Se dejó transcurrir una semana como período post-operatorio, al término del cual, se observó el efecto de la lesión con la administración i.p. de apomorfina y se cuantificaron las conductas emitidas. Un día después, los animales que emitieron conducta cuantificable (i.e. un número determinado de giros en 30 minutos), recibieron en el núcleo de la habénula lateral una microinyección intracraneal unilateral (en el mismo hemisferio que la primera microinyección) de ácido kaínico (como agente despolarizante), e inmediatamente, se procedió a observar y a cuantificar la conducta. En el grupo 2 experimental, se repitió el mismo diseño experimental, pero la lesión se llevó a cabo en el rafe medial. El grupo control recibió una

microinsección unilateral intracraneal de ácido kainico (como agente despolarizante) en el núcleo de la habénula lateral. Inmediatamente se observaron y se cuantificaron las conductas emitidas.

III. METODO

1. Sujetos

En el experimento se utilizaron 45 ratas albino macho de la raza Wistar, proporcionadas por el bioterio del Centro de Investigaciones en Fisiología Celular, en dos rangos de peso: uno de 150-155g y otro de 170-175g. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-obscuridad normal con agua y alimento ad libitum.

2. Fármacos

Se empleó ácido kainico (Sigma) disuelto en buffer de fosfatos, ajustado a pH 7.1, a las siguientes concentraciones: 50 ns/0.1 ul, 1.0 us/0.1ul y 1.0 us/0.3 ul. La razón para usar diferentes concentraciones de ácido kainico fue, en un caso (50 ns/0.1 ul y 0.1 us/0.1 ul) para aprovechar las propiedades neurotóxicas y observar el efecto de una lesión al cabo de 8 días (Ver Cap.IV; Coyle et al., 1978). En el otro caso (1.0 us/0.3 ul), para usarlo como agente despolarizante, ya que este fármaco posee propiedades neuroexcitadoras (McGeer et al., 1978). Para poder establecer esta dosis, se realizó en un grupo piloto la administración de diferentes dosis de ácido kainico (100 ns/0.3 ul; 200 ns/0.3 ul, 500 ns/0.3 ul y 1.0 us/0.3 ul) con el objeto de producir conducta de giro espontánea. La apomorfina (Sigma), agonista del receptor de dopamina, fue disuelta en solución salina estéril (0.9%) y se administró a una dosis de

2.0 mg/kg. El haloperidol (Janssen), antipsicótico o bloqueador del receptor dopaminérgico, se administró en una dosis de 1.0 mg/kg de peso. Xilocaina (Astra) al 1% se infiltró en la piel alrededor de la herida como anestésico local.

3. Cirugía

Después de verificar el peso del animal, se le introdujo a una cámara de anestesia (Figura 1), conectada a un vaporizador de halotano (Fluthane® 5.0%). Por el vaporizador circulaba una mezcla de oxígeno-bióxido de carbono (95-5%) para arrastrar el vapor del anestésico. Después de anestesiado, el animal se sacaba de la cámara de anestesia y se montaba en un aparato estereotáxico (David Kopf). Una vez colocada la rata en el aparato estereotáxico, se procedió a rasurar la cabeza. Una incisión en la línea media exponía el cráneo, se raspaba el periostio y se procedía a identificar las suturas craneales. Las coordenadas estereotáxicas se tomaron con los siguientes puntos de referencia: la sutura Bregma para las coordenadas antero-posterior (AP) y lateral (L) y la superficie del cráneo para la coordenada vertical (V). Los trepanos en el cráneo fueron realizados con un taladro de mesa (Dremel), el en cual se acopló una broca fina para dentista. La localización de las estructuras involucradas en el experimento se llevó a cabo con referencia del atlas estereotáxico de Konis y Klippel (1963).

a) Lesiones en núcleos específicos

Las lesiones que se llevaron a cabo fueron de tipo químico, con ácido kainico (Sigma) en: a) núcleo de la habénula lateral (HL); b) núcleo del rafe dorsal (RD) y c) núcleo del rafe medial (RM). Se preparó la solución de esta neurotoxina a una concentración de 50 ng/0.1 ul y de 0.1 ug/0.1ul. La dosis de 50 ng/0.1 ul, se usó para lesionar las siguientes estructuras: HL, RD y RM. La dosis de 0.1 ug/0.1 ul, se utilizó para lesionar todo el núcleo de la HL.

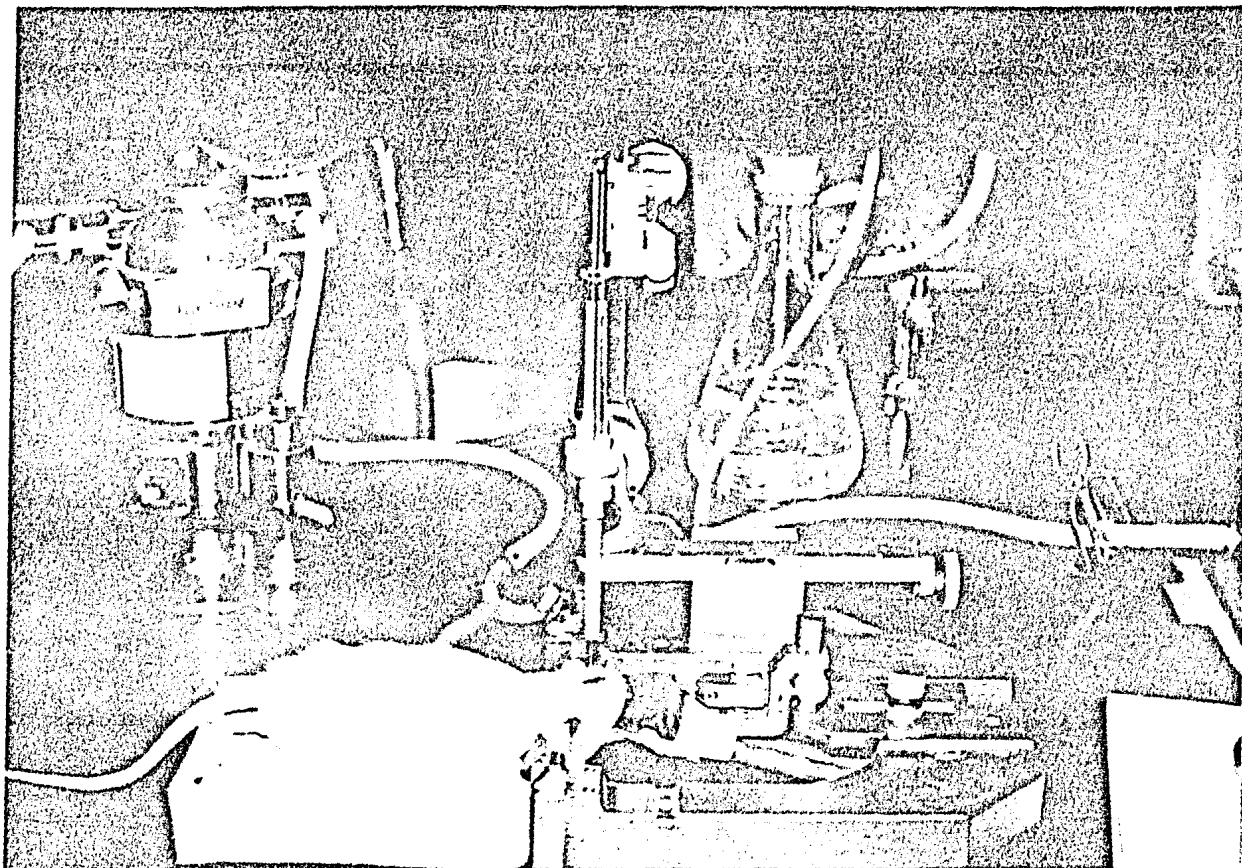


Figura 1. Aparato estereotóxico (David Kopf) y sistema de Anestesia. A la izquierda se observa el vaporizador utilizado durante la cirugía. A la derecha, el aparato estereotóxico. La mezcla haloteno/oxígeno-bióxico de carbono del vaporizador pasa hacia el animal por un tubo latex conectado a una mascarilla de anestesia.

La falsa lesión se llevó a cabo con solución salina estéril (0.9%) en los distintos núcleos ya mencionados. Las coordenadas estereotáxicas con relación al atlas estereotáxico de Konings y Klippel (1963) fueron las siguientes:

ESTRUCTURA	COORDENADAS (milímetros)			PESO (gramos)	ANGULO DE PENETRACION (grados)
	AP	L	V		
Núcleo de la habénula la- teral (HL)	-2.7	-0.6	-4.7	170-175	90
Núcleo de la habénula la- teral, por- ción anterior (HLa)	-2.5	-0.6	-4.6	170-175	90
Núcleo de la habénula la- teral, por- ción poster- ior (HLp)	-2.9	-0.6	-4.7	170-175	90
Núcleo del rafe dorsal (RD)	-7.2	-4.5	-3.9	150-155	46
Núcleo del rafe medial (RM)	-7.2	-5.7	-5.3	150-155	46

b) Estimulación en el núcleo de la habénula lateral

Para la estimulación del núcleo de la habénula lateral en animales con previa lesión, las coordenadas estereotáxicas fueron determinadas para cada animal, de acuerdo a su peso el día de la cirugía.

La estimulación que se efectuó fue de tipo químico, con ácido kaínico. La falsa estimulación se realizó con solución estéril (0,9%). La administración de ácido kaínico y de solución salina estéril se realizaron empleando una microjeringa de 1.0 ul (Hamilton).

c) Administración de fármacos

Tomando en cuenta el tamaño del núcleo y a fin de asegurar que la lesión, la estimulación o el control de las mismas fuera más localizado a los núcleos específicos, la administración de ácido kaínico o de solución salina estéril, se llevó a cabo en dos formas: por medio de una microjeringa (Hamilton, 1.0 ul) y por medio de un sistema de microjeringa (Hamilton, 1.0 ul) y cánula de inyección acopladas (no. 27; diámetro externo de 0.40 mm) (Figura 2). La aguja tenía punta roma, con el objeto de realizar una administración uniforme del ácido kaínico en el núcleo. En el sistema de microjeringa-cánula, la microjeringa estaba acoplada por medio de un tubo de polietileno a una cánula inyectora también con punta roma.

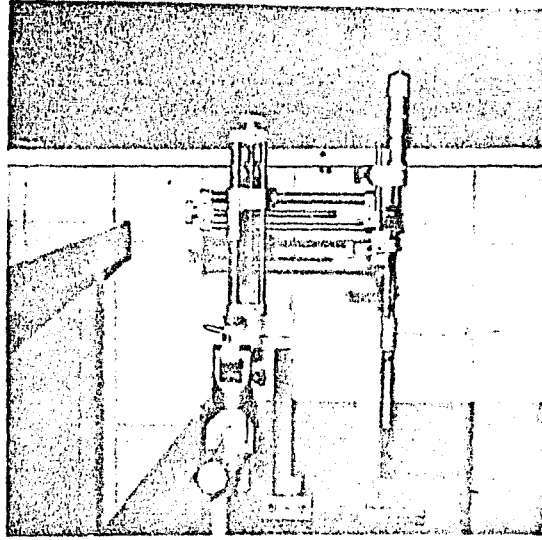
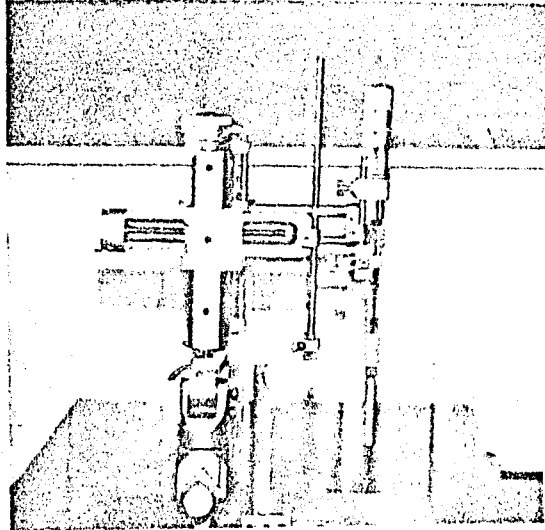
A**B**

Figura 2. Dispositivos de inyección. A) Microinyector de 1,0 ml (Hannigan). B) Sistema de microinyección simple inyectora. En la cámara de la microinyectora existe conectada a la cámara inyectora un tubo de valvulismo. La cámara inyectora (no.27) presenta un diámetro interno de 0,40 mm. En la parte superior de la microinyectora se encuentra un controlador manual (Boris Kopf) empleado para el control de la velocidad de inyección.

A fin de controlar la velocidad de la inyección, se utilizó un micromanipulador manual (David Kopf). El volumen inyectado en cada núcleo fue el siguiente:

ESTRUCTURA	PROCEDIMIENTO	DOSES DEL FARMACO	VOLUMEN INYECTADO	SISTEMA DE INYECCION
HL	Estimulación	1.0 μ s/0.3 μ l	0.3 μ l	MicroJeringa
HL	Lesión	50 ng/0.1 μ l	0.3 μ l	MicroJeringa
HLa	Lesión	0.1 μ s/0.1 μ l	0.2 μ l	MicroJeringa-cánula
HLP	Lesión	0.1 μ s/0.1 μ l	0.2 μ l	MicroJeringa-cánula
RD	Lesión	50 ng/0.1 μ l	0.1 μ l	MicroJeringa-cánula
RM	Lesión	50 ng/0.1 μ l	0.1 μ l	MicroJeringa-cánula

Para permitir la difusión uniforme del fármaco en el núcleo, el volumen inyectado fue administrado a una velocidad de 0.1 μ l/min; el tiempo in situ de la aguja fue de 3 min. Para permitir evitar la salida del fármaco a través del surco dejado por la aguja, la retracción de la misma se realizó a una velocidad de 1.0 mm cada 30 seg.

4. Observaciones conductuales

Para observar el efecto conductual de las manipulaciones farmacológicas realizadas, se empleó un campo abierto circular (49 cms. de diámetro por 32 cms. de alto) con una superficie plana (Figura 3).

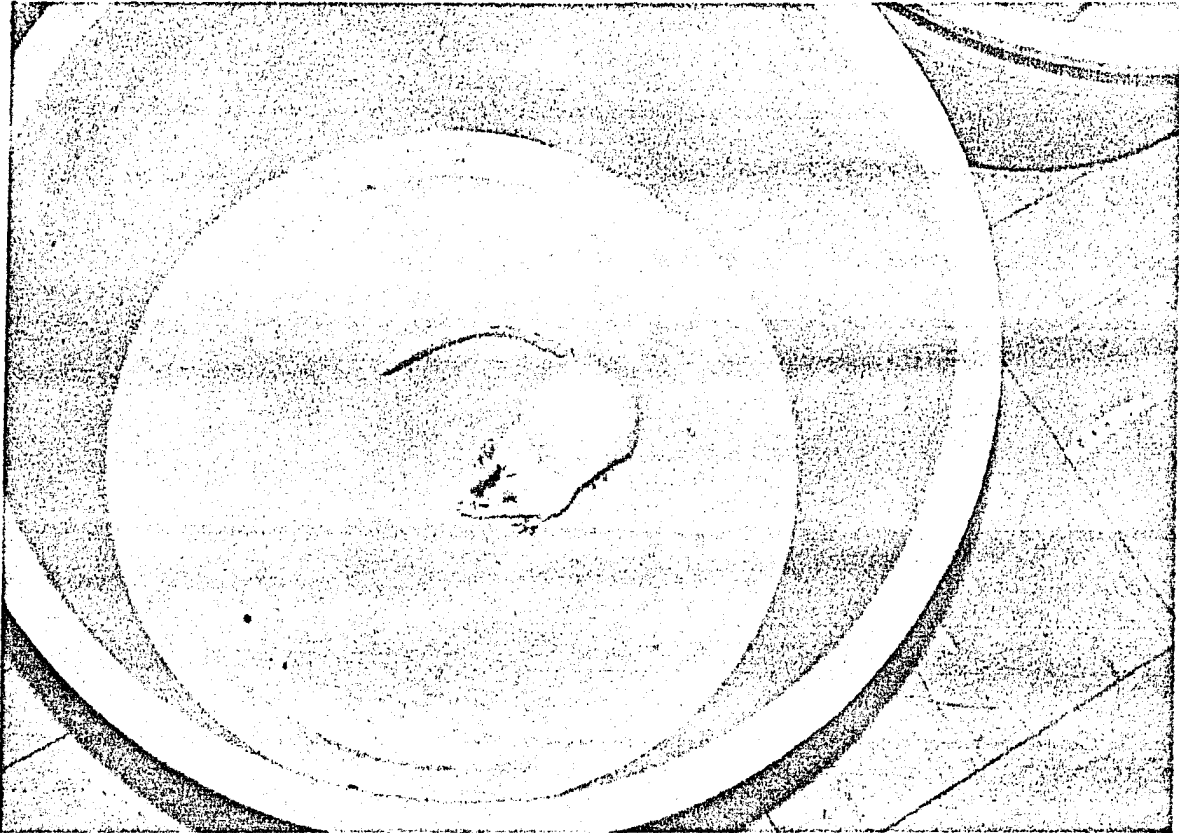


Figura 3. Cazo abierto (49 cm de diámetro x 32 cm de alto) utilizado para la observación de las conductas presentadas por los animales, tanto para los grupos experimentales como para los grupos controles (ver diseño).

La conducta emitida fue definida de acuerdo a la siguiente categoría conductual: Conducta de giro o rotación: el animal camina describiendo círculos (360 grados), en dirección contra o ipsilateral al sitio de la inyección.

La conducta de giro o rotación fue cuantificada a través de un registro de frecuencias, en el cual se registró el número de conductas emitidas en un periodo de observación de 30 min; independientemente de su distribución en este periodo. Para las demás conductas emitidas (como husmeo estereotipado, alzamiento y roimiento) se empleó un registro observacional anecdótico o continuo, el cual consistió en una narración escrita y continua de las conductas emitidas durante un periodo de observación de 30 min; sin tomar en cuenta la frecuencia y la duración de dichas emisiones (Bustos de Ruiz et al., 1980).

Debido a que las conductas mostradas por los animales estuvieron operacionalmente definidas, durante el periodo de observación no se presentaron dificultades para asignar dicha conducta a la categoría conductual previamente definida. Por lo tanto se empleó para ello solamente un observador para cuantificar dicho comportamiento. Para facilitar su labor, el observador empleó un contador manual de laboratorio (Clay Adams) y un reloj digital con alarma (West Bend).

5. Histología

Todos los animales a excepción de los lesionados crónicamente fueron sacrificados al final del registro conductual, mediante una sobredosis de anestesia (Pentobarbital sódico, Smith Kline) y sus cerebros fijados por medio de una perfusión intracardíaca de NaCl (0.9%), seguida de formaldehído (10%). Los cerebros así perfundidos se extrajeron y se colocaron en una solución de formaldehído (10%)/sacarosa (14 y 20 %) por un periodo de 24 a 48 horas. La razón de utilizar dos concentraciones de solución de sacarosa fue para eliminar la mayor cantidad posible de agua que se encuentra dentro del tejido y evitar así la formación de cristales

durante el congelamiento. Secciones de cerebro fueron cortadas por congelación (-20 grados centígrados) en un criostato (Osmon/Iec Division) (figura 4). Se realizaron cortes coronales de un espesor aproximado de 24 a 32 μ m. Los cortes se recibieron dentro del mismo criostato y se acomodaron sobre portabjetos con la ayuda de un pincel (no. 3) de pelo natural. Para evitar el desprendimiento de los cortes al momento de teñirlos, los portabjetos fueron previamente recubiertos con una solución de albúmina (clara de huevo) y propilén glicol (1:1 v/v). Los cortes recién montados se dejaron secar a temperatura ambiente 12 a 24 hr antes de ponerlos al horno a 60-70 grados centígrados durante 10-15 min (Y. Quintana, comunicación personal).

La tinción de los cortes se realizó con la técnica hematoxilina-eosina de Harris (E. Guerrero, comunicación personal). Los cortes se sumersieron en hematoxilina (Merk) durante 1 a 2 min. En seguida se lavaron, para quitar el exceso de hematoxilina al tejido. Después se pasaron los cortes por agua de la llave durante 2 min; para que el color del tejido dado por la hematoxilina virara de un color violeta oscuro a un color violeta claro. En seguida, los cortes fueron sumersidos en agua destilada durante 2 min; con el objeto de parar el viraje. Los cortes fueron deshidratados con alcohol etílico al 50%; durante 3 min y luego pasados 15 seg por eosina (Merk). Posteriormente fueron deshidratados gradualmente en soluciones de alcohol etílico al 76% y 100% (2 min en cada uno). Antes de aclarar en Xilol, los cortes se sumersieron en alcohol/xilol (a partes iguales). Los cortes se fijaron para su conservación con resina sintética (Sigma) disuelta en xilol.

La verificación histológica se llevó a cabo mediante la observación de los cortes teñidos al microscopio de luz (Zeiss) (Amplificación 12.5 x 2.5). Se utilizó como referencia el atlas estereotáxico de Konis y Klippel (1963). Tomando como base fotocopias de este atlas, se elaboraron dibujos correspondientes a las áreas de inyección, lesión y estimulación, que sirvieron posteriormente para elaborar los esquemas finales que se muestran en las figuras de la sección de resultados.

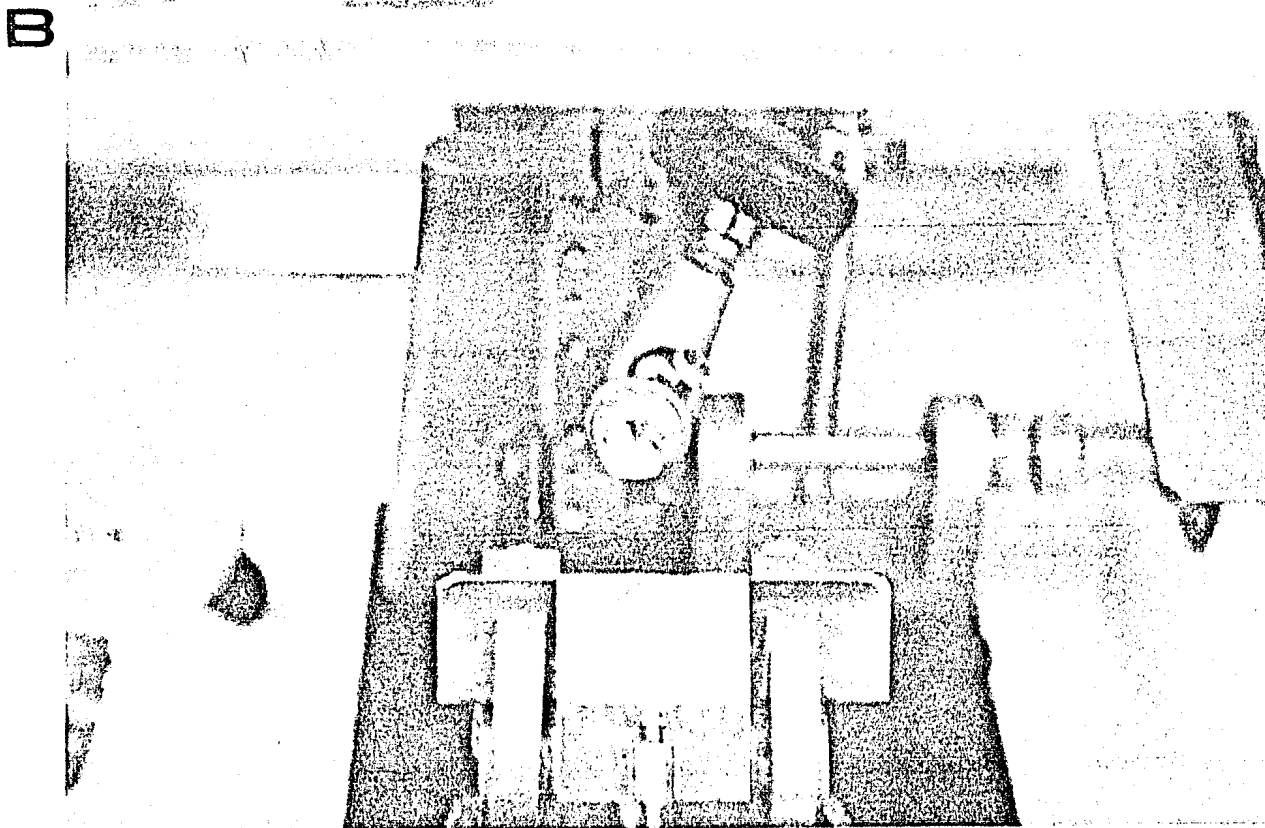
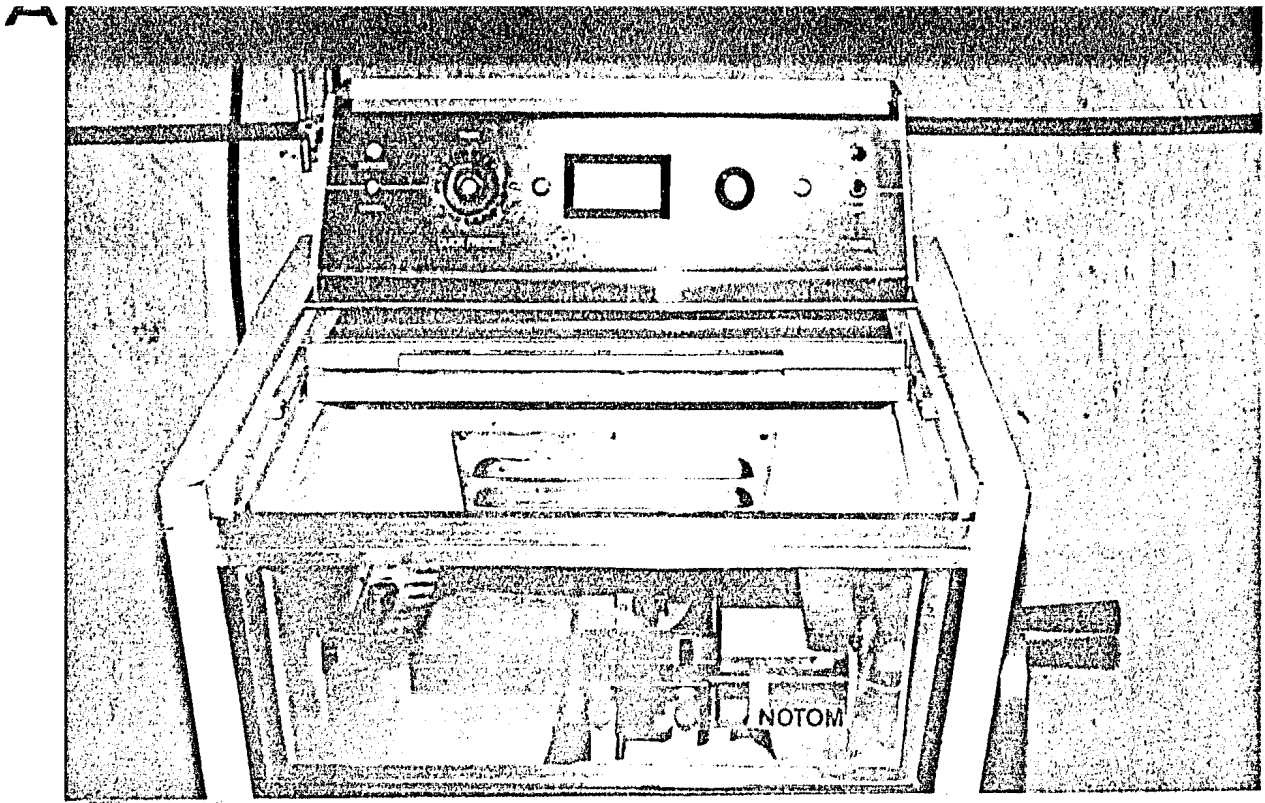


Figura 4. A) Criostato utilizado para realizar cortes coronales (de 14 a 32 μ m). B) montaje del cerebro de rata para ser cortado.

6. Análisis estadístico

Se utilizó un diseño estadístico de grupos independientes (Hays, 1973). También, los resultados fueron comparados utilizando la prueba 't' para muestras pequeñas (Levin, 1979). La variabilidad de los resultados se expresó en todos los grupos como error estándar de la media (E.E.M.).

IV. PROCEDIMIENTO

1. LESION EN NUCLEOS ESPECIFICOS

a) Procedimiento Quirúrgico

El animal era pesado e introducido a una caja de acrílico, conectado al vaporizador de halotano. Cuando el animal estaba anestesiado, era sacado de la caja de anestesia y colocado en el aparato estereotáxico. Se procedía entonces a iniciar la cirugía, rasurando la cabeza del animal y realizando una incisión sobre la piel del cráneo en dirección rostro-caudal. Se raspaba el periostio y se localizaba la sutura Bresnau, que sirvió como referencia para las coordenadas estereotáxicas. De acuerdo a las coordenadas para el núcleo específico que se estuviera trabajando, se hacía el trépano en el hueso parietal o temporal derecho. Se rompía la membrana duramadre y la aguja de la microjeringa o de la cánula era introducida hasta el núcleo en estudio.

b) Administración de fármacos

Por medio del dispositivo de inyección (Figura 2), el ácido kaínico (como agente neurotóxico) o la solución salina eran administradas a una velocidad aproximada de 0.1 μ l/1 min. La aguja de la microjeringa o de la cánula permanecía in situ durante 3 minutos, permitiendo la difusión de las sustancias. Inmediatamente después, la aguja era retraída del sitio de inyección a una velocidad de 1 mm/30 seg. Finalizada la administración de estas sustancias, el animal era suturado y retirado del aparato estereotáxico y colocado en su caja para su recuperación post-operatoria. Antes de ser colocado en su caja, se infiltraba xilocaína en las orejas, en la cabeza y en el cuello, para evitar dolor por efectos post-operatorios inmediatos.

c) Observación conductual

Después de una semana de período post-operatorio, al animal lesionado se le administraba i.p. apomorfina (agonista al receptor de dopamina; 2.0 mg/kg) con el propósito de inducir la conducta de giro (véase capítulo III, sección A). Después de recibir la inyección de apomorfina, el animal era colocado en el campo abierto para su observación conductual. El animal que presentaba un determinado número de giros en 30 minutos, según el núcleo lesionado, era seleccionado para que a las 24 horas recibiera una inyección i.p. de haloperidol (bloqueador al receptor dopaminérgico 1.0 mg/kg) y media hora después, otra inyección por la misma vía de apomorfina (2.0 mg/kg). En este caso también, los animales eran colocados en el campo abierto y observados durante 30 min.

2. MICROINYECCION UNILATERAL AGUDA

a) Procedimiento quirúrgico. El animal era sometido al procedimiento quirúrgico descrito anteriormente.

b) Administración de fármacos. La administración se llevó a cabo siguiendo el procedimiento de administración de fármacos descrito anteriormente. Después de retirar al animal del aparato estereotáxico, se le coloca en un campo abierto e inmediatamente de la recuperación de los efectos de la anestesia, se procedía a registrar la conducta. Antes de ser colocado en el campo abierto, se infiltraba xilocaína en las orejas, en la cabeza y en el cuello, para evitar dolor por los efectos post-operatorios inmediatos.

c) Observación conductual. Una vez realizada la administración del ácido kaínico o de la solución salina, el animal era inmediatamente colocado en un campo abierto para su observación conductual durante 30 minutos (ver evaluación del giro, pag. 51). Después del registro al animal se le administraba i.p. una sobredosis de pentobarbital sódico y era perfundido. Después, el cerebro era extraído para el tratamiento histológico.

V. RESULTADOS

1- Histología

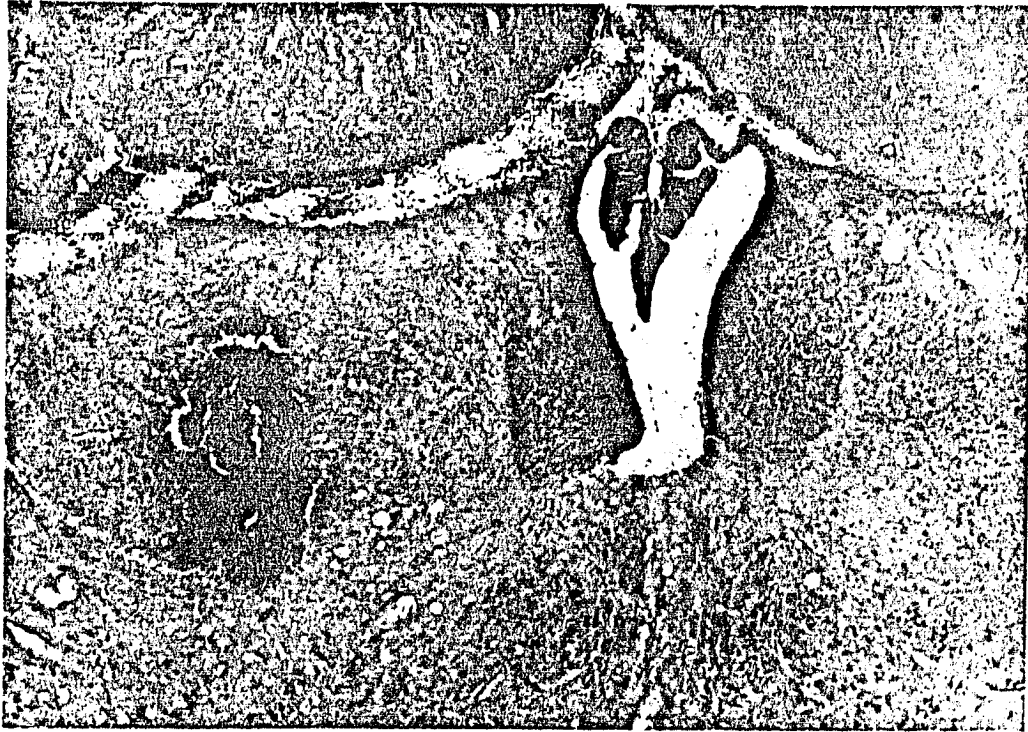
La verificación histológica de los cortes reveló varios aspectos importantes: 1) el sitio de inyección para HL (entre A 4230 y A 3430 μm), para RD (entre A 350 y P 100 μm) y para RM (A 620 y P 480 μm) (Figura 5); 2) las características morfológicas observadas por efecto de la lesión con ácido kaínico, que se manifiestan en ausencia de somas neuronales y en algunos casos en los que se llegaron a encontrar núcleos, éstos eran excéntricos (síntoma de degeneración neuronal) y un aumento en la cantidad de ella presente en el área de la lesión; 3) el área de difusión del ácido kaínico (utilizado como agente neuroexcitador) dentro del núcleo. Ya que el ácido kaínico es incoloro, el área de difusión se determinó con la ayuda de un colorante inerte, azul de pontamina, el cual se agregaba al buffer de fosfatos; y 4) la administración de fármacos fuera de estos sitios no indujo efectos conductuales significativos, ya que los animales no presentaron alteración conductual alguna (véase método).

2.- Lesión en el núcleo de la habénula lateral (Ver diseño: experimentos 1, 2 y 3)

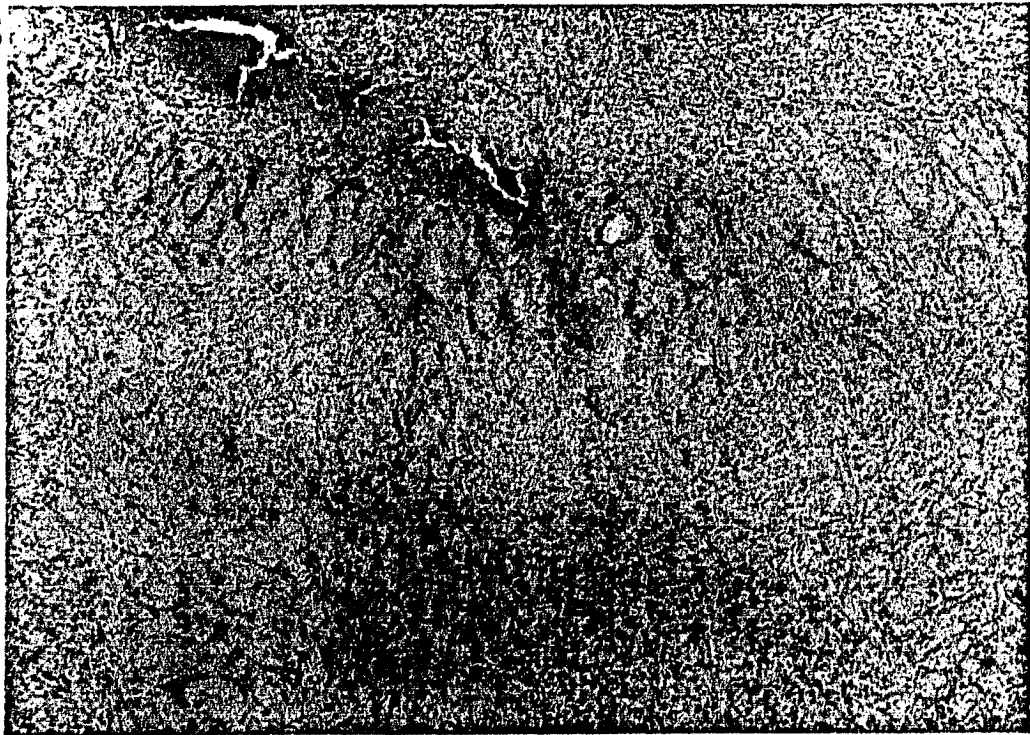
La inyección intracraneal unilateral de solución salina estéril (grupo control 1) como procedimiento control de lesión junto con la administración i.p. de apomorfina una semana después, no produjo efectos motores significativos en HL ($n=5$; X de giro contralateral = 12.80 ± 5.94 ; X de giro ipsilateral = 7.60 ± 3.14). Los giros presentados a ambos lados en este grupo se deben a la conducta exploradora del animal, producida por la administración de apomorfina. La administración i.p. de apomorfina en

Figura 5. Cortes coronales de cerebro de rata, teñidos con la técnica de hematoxilina-eosina, que muestran el sitio de inyección para HL (A), para RD (B) y para RM (C).

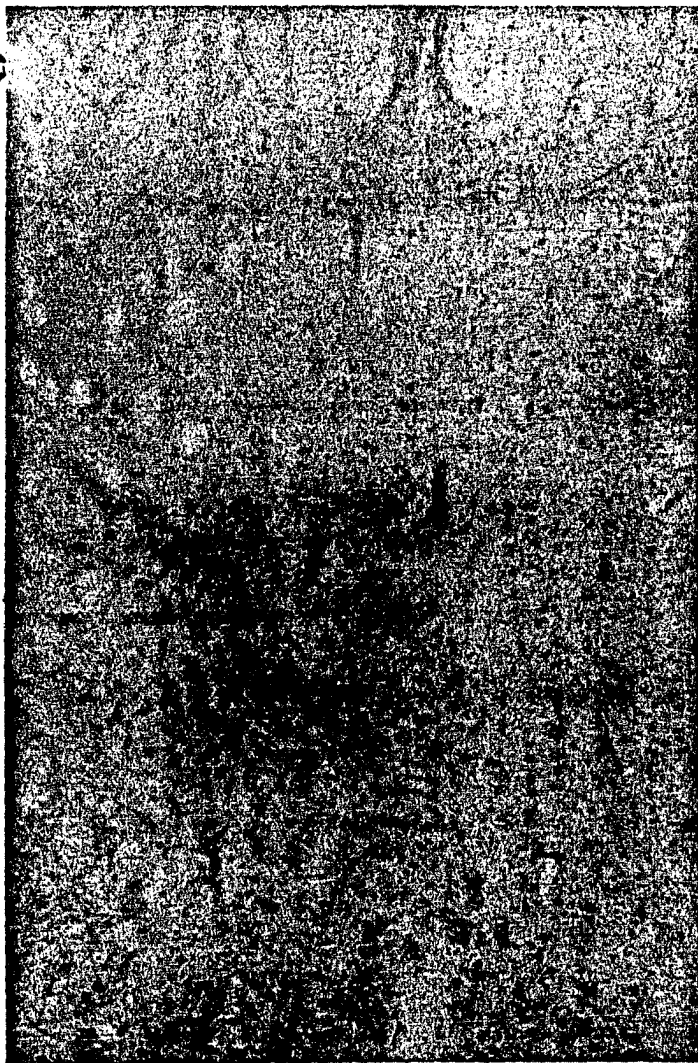
A



B



C



animales intactos (grupo control 2), tampoco produjo efectos motores significativos ($n=5$; \bar{X} de giros hacia el lado izquierdo = 10.0 ± 3.50 ; \bar{X} de giros hacia el lado derecho = 9.60 ± 1.25). La conducta motora presentada por este grupo, se debió a la conducta exploradora del animal, acompañada de otras conductas como husmeo estereotipado, roimiento y levantamientos de las patas delanteras. Estas conductas fueron producidas por la administración i.p. de apomorfina.

La administración intracerebral unilateral de ácido kainico (como agente neurotóxico) en HL, como procedimiento de lesión crónica y a la semana la administración i.p. de apomorfina, produjo giro en dirección contralateral al sitio de la lesión ($n=5$; $\bar{X}=59.60 \pm 2.15$). El número de giros producidos por el efecto de la lesión con ácido kainico fue significativo ($p < 0.001$) con respecto al número de giros en 30 min del grupo control (tabla I; figuras 6 y 7).

No se presentó giro espontáneo después de la administración de ácido kainico con la dosis utilizada ($50 \text{ ng}/0.1 \text{ ul}$) para provocar la lesión del núcleo. Por otra parte, la conducta de giro que se presentó por la lesión de HL cuando se estimuló el receptor dopaminérgico, fue la siguiente: giro de tipo abierto (como la que se ilustra en la figura III-1b), y sin mostrar asimetría postural ni torsión de cuello o cabeza. Además, durante la conducta de giro, se presentaron otros tipos de conductas (i.e. piloerección, husmeo estereotipado, movimiento de la cabeza a ambos lados, roimiento) que pueden ser atribuidas a los efectos propios de la administración i.p. de apomorfina, y no a un efecto propio de la lesión del núcleo. Por otro lado, se trató de cambiar la dirección contralateral del giro, manipulando a la rata manualmente, pero el animal lo cambiaba hacia la dirección original (ver fig. 7). Los animales cuyo sitio de inyección se localizó en un plano anterior a A 4620 μm , o en un plano posterior a A 3430 μm (fuera de HL), no mostraron efectos motores significativos.

La lesión de todo el núcleo de HL ($n=5$; \bar{X} de giros contralaterales = 60.3 ± 3.15) no tuvo diferencias significativas al compararlo con el grupo

TABLA I

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION I.P. DE AFORMORFINA
 EN RATAS LESIONADAS O CON FALSA LESION EN EL
 NUCLEO DE LA MARENULA LATERAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERAL	IPSILATERAL
CONTROL 1	7.6 ± 3.14	12.80 ± 5.93
CONTROL 2	10.0 ± 3.50	9.60 ± 1.25
EXPERIMENTAL	59.6 ± 2.15*	0.00 ± 0.00

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

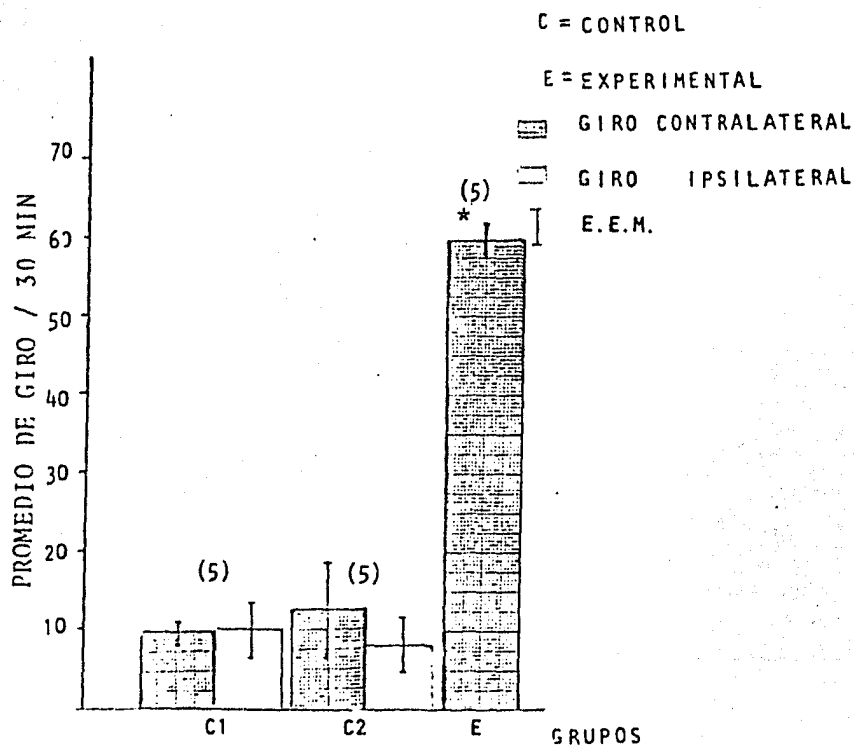
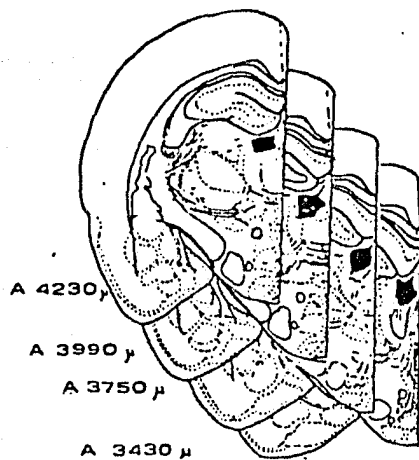


Figura 6. Efecto de la administración i.v. de apomorfina en ratas lesionadas con ácido láctico en HL (grupo experimental); en ratas con falsa lesión en HL (grupo control 1) y en ratas intactas (grupo control 2). Los sitios de inyección intracraneal unilateral en μ ta y en las siguientes figuras fueron sobrepuestos en dibujos tomados del atlas de Konis and Klippel como se observa en las áreas sombreadas. Los paréntesis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo.
* $P < 0.001$ con respecto al grupo control

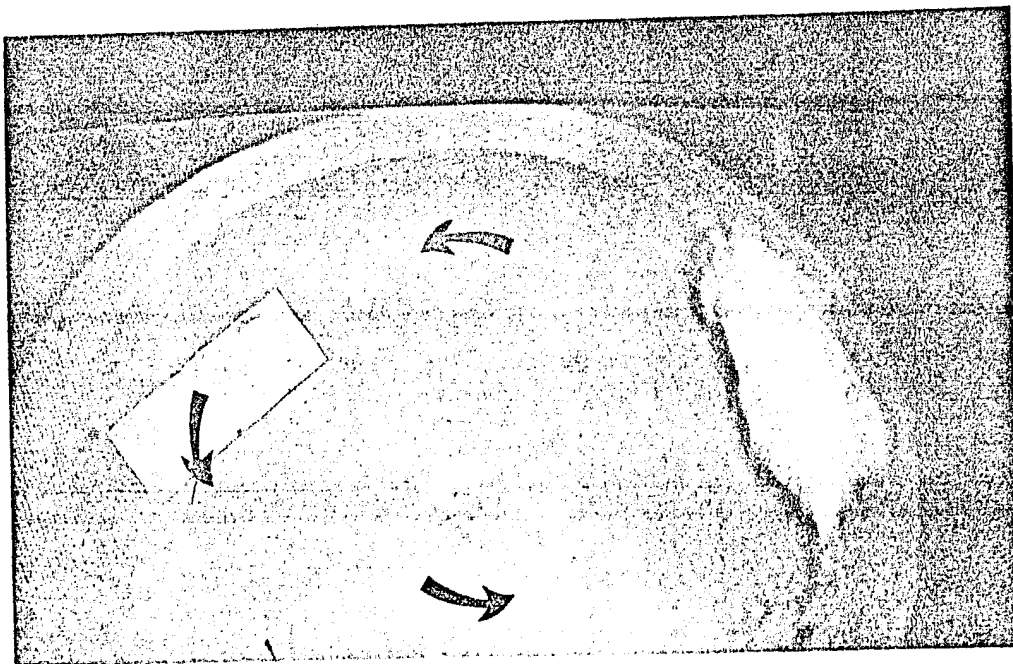
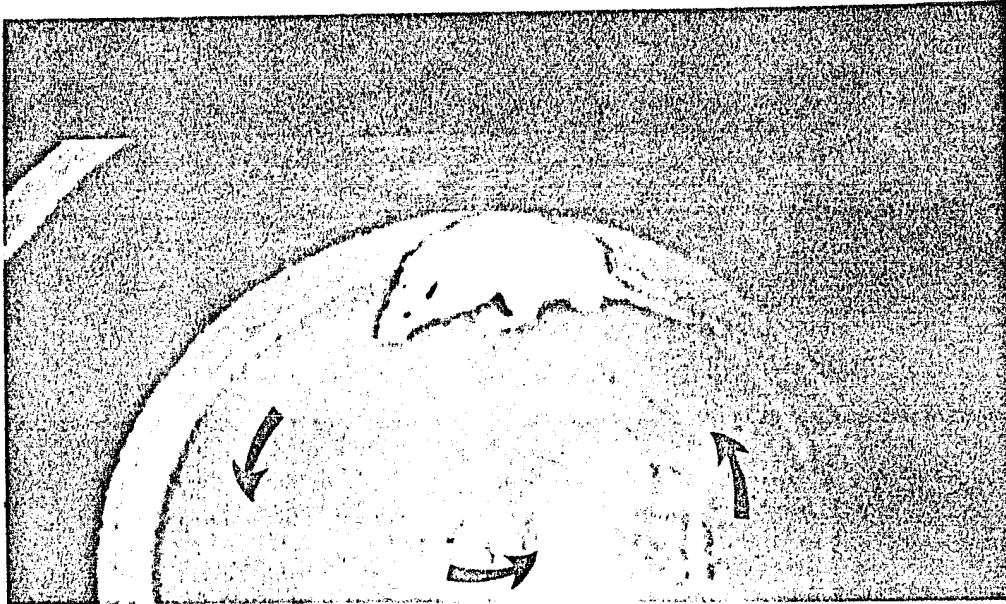


Figure 7. Aniast lesionado en HL, presentando conducta de giro contralateral como consecuencia de la administración i.v. de promorfina. La flecha representa la continuidad del giro del animal.

TABLA IA

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION I.P. DE APOMORFINA EN RATAS
 LESIONADAS EN TODO EL NUCLEO DE LA HABENULA LATERAL

GRUPOS	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	59.6 ± 2.15	0.00 ± 0.00
EXPERIMENTAL	60.3 ± 3.15	0.00 ± 0.00

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

TABLA IB

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION I.P. DE HALOPERIDOL EN
RATAS LESIONADAS EN EL NUCLEO DE LA HARENULA LATERAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	59.6 ± 2.15	0.00 ± 0.00
EXPERIMENTAL	0.0 ± 0.00*	0.00 ± 0.00

* $P < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

control, es decir, que la lesión parcial del núcleo como la lesión total del núcleo se obtuvo giro contralateral (tabla IA).

La administración i.p. de haloperidol y posteriormente apomorfina en ratas lesionadas en HL, bloqueó todo giro producido anteriormente por la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas en HL (tabla IB).

3. Lesión en los núcleos del rafe. (Ver diseño: exp. 4 y 5)

La inyección intracraneal de solución salina estéril (grupo control), como procedimiento crónico y a la semana la inyección i.p. de apomorfina no produjo efectos motores significativos tanto en el RD ($n=5$; \bar{X} de giros contralaterales = 4.40 ± 1.50 ; \bar{X} de giros ipsilaterales = 23.20 ± 9.52) (Tabla II; figura 8), como en RM ($n=5$; \bar{X} de giros contralaterales = 11.80 ± 7.11 ; \bar{X} de giros ipsilaterales = 11.21 ± 9.21) (tabla III; figura 10). Los giros presentados en estos grupos se deben a la conducta exploradora del animal, producida por la administración de apomorfina.

La inyección intracraneal de ácido kaínico (como agente neurotóxico) en RD como procedimiento crónico y a la semana la administración i.p. de apomorfina (grupo experimental), produjo un marcado giro ipsilateral ($n=4$; $\bar{X} = 60.75 \pm 5.25$). Este efecto fue significativo ($P < 0.001$) con respecto al grupo control. Se presentó también giro contralateral ($\bar{X} = 0.75 \pm 0.75$), no significativo ($P < 0.001$) comparado con el grupo control. (Tabla 2; figura 8 y 9)

Se presentó conducta de giro espontánea después de la administración del ácido kaínico hacia el lado ipsilateral de la inyección. Este tipo de conducta espontánea duró aproximadamente 2 horas y después de ese tiempo el animal recuperó su conducta motora normal. La conducta de giro que se produjo por la lesión cuando se estimuló el receptor dopaminérgico, fue la siguiente: giro de tiro abierto (ver figura III-1b), y sin mostrar ninguna

asimetría corporal ni torción de cuello y cabeza. Además, esta conducta se encontró acompañada de otras conductas (i.e. piloerección, roimiento, husmeo estereotipado y movimiento de la cabeza a ambos lados). Por otro lado, se trató de cambiar la dirección ipsilateral del giro, manipulando a la rata manualmente, pero el animal regresaba a la dirección original.

La inyección intracraneal de ácido kaínico en el rafe medial, como procedimiento crónico y a la semana la administración i.p. de apomorfina produjo un marcado giro contralateral ($n=5$; $X = 113.20 \pm 12.62$) (tabla 3; figura 10 y 11). El efecto de la lesión con ácido kaínico fue significativo ($p < 0.001$) con respecto al grupo control.

La administración de ácido kaínico en el núcleo produjo conducta de giro espontánea que duró aproximadamente 2 horas; transcurrido ese tiempo, el animal mostró la conducta motora habitual. La conducta de giro producida por la lesión del núcleo cuando se estimuló el receptor dopaminérgico, fue la siguiente: giro abierto (ver fig. III-1), sin mostrar asimetría postural ni torción de cuello o cabeza y mostrando mayor actividad en la locomoción. Además, la conducta de giro fue acompañada por otro tipo de conductas (i.e. piloerección, roimiento, husmeo estereotipado, movimiento de la cabeza a ambos lados). Este tipo de conductas que acompañan a la conducta de giro pueden ser atribuidas a un efecto propio por la administración de apomorfina. Por otro lado se intentó cambiar la dirección del giro contralateral, manipulando a la rata manualmente, pero el animal regresaba a la dirección original.

4. Estimulación del núcleo de la hipófisis lateral. (Ver diseño: experimento 6)

La inyección intracraneal unilateral de solución salina estéril (grupo control) no produjo efectos motores significativos en HL A 3990 μm ($n=5$; X de giros contralaterales = 2.80 ± 0.37 ; X de giros ipsilaterales = 1.60 ± 0.24) (tabla IV; figura 12). Los giros presentados se debieron a la

TABLA II

EFECTO DE LA ADMINISTRACION I.P. DE APOMORFINA
EN RATAS LESIONADAS O CON FALSA LESION EN EL
NUCLEO DEL RAJE DORSAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	4.40 ± 1.50	23.20 ± 9.20
EXPERIMENTAL	0.75 ± 0.75	60.75 ± 5.25*

* $P < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

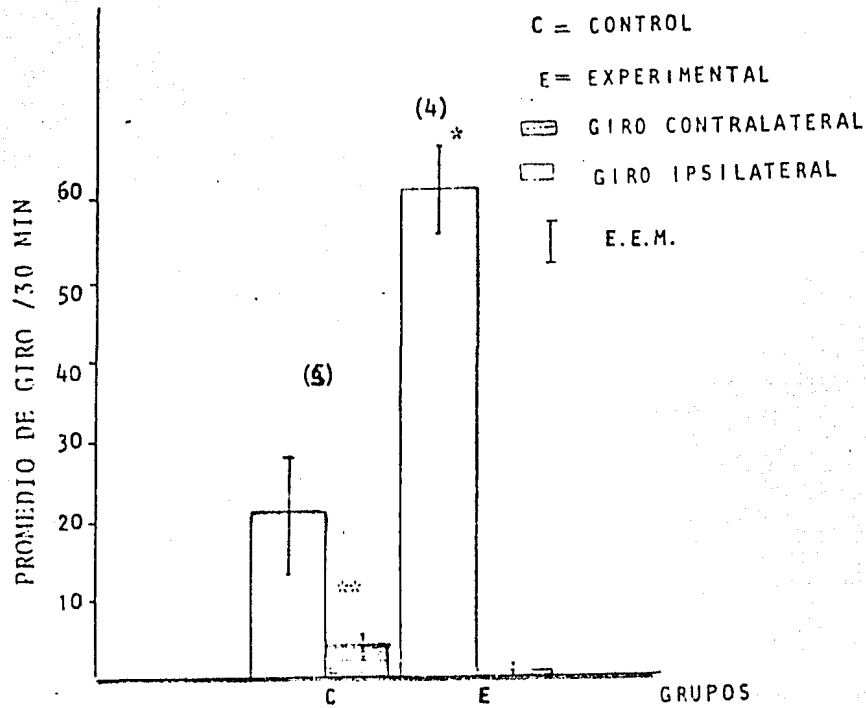
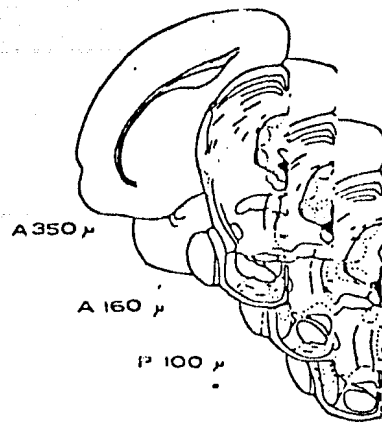


Figura 8. Efecto de la administración i.p. de morfina en ratas lesionadas con ácido kainico en RA (grupo experimental) y en ratas con falsa lesión (grupo control) en el mismo núcleo. Los paréntesis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo.

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

** No obstante que se observan diferencias entre la X de giros del grupo control, no existe suficiente evidencia para considerarlos estadísticamente significativos.

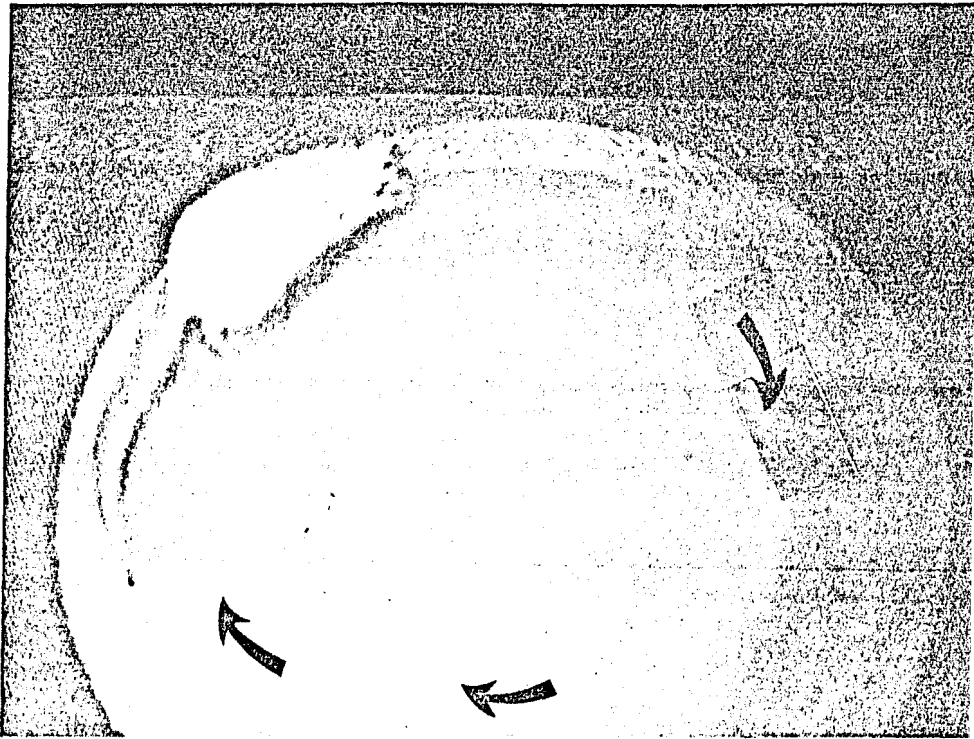
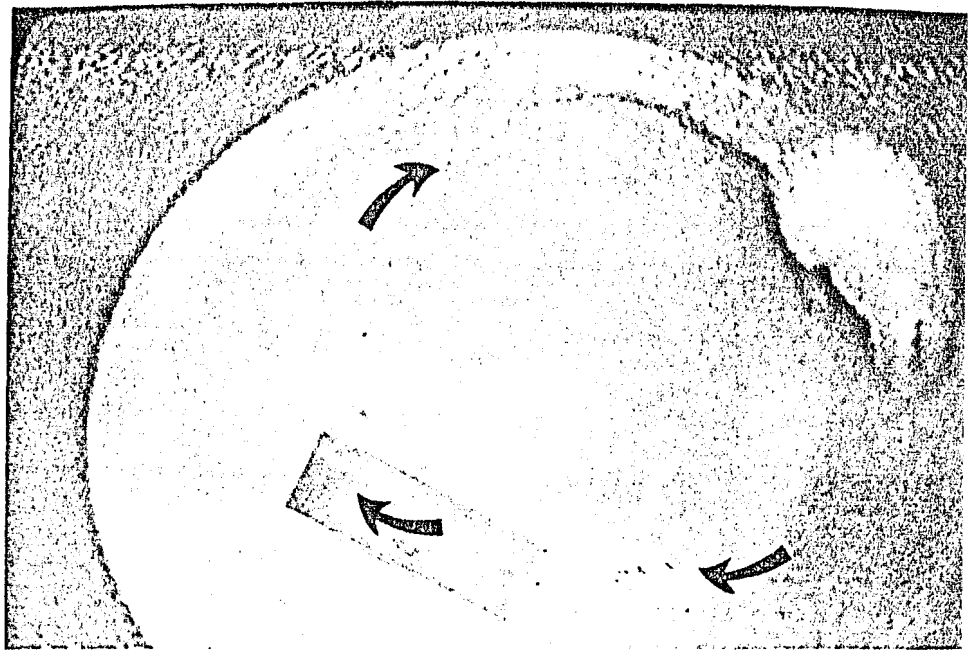


Figura 9. Animal lesionado en RB; presentando conducta unilateral como consecuencia de la administración de amorfina.

TABLA III

EFFECTO DE LA ADMINISTRACION I.P. DE APOMORFINA
 EN RATAS LESIONADAS O CON FALSA LESION EN EL
 NUCLEO DEL RAPE MEDIAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	11.80 ± 7.11	11.20 ± 9.21
EXPERIMENTAL	113.20 ± 12.62%	0.00 ± 0.00

* $P < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

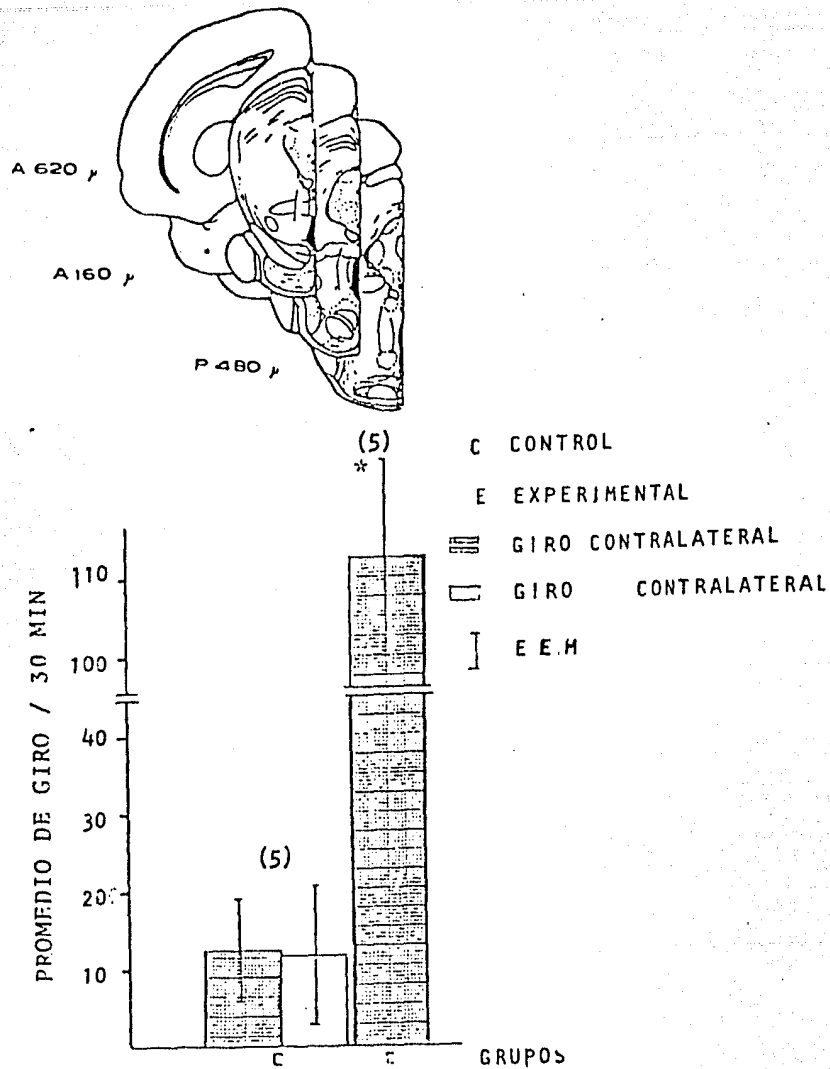


Figura 10. Efecto de la administración i.v. de morfina a ratas lesionadas con ácido kainico en RM (grupo experimental) y a ratas con falsa lesión (grupo control) en el mismo núcleo. Los parentésis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo.

* $P < 0.001$ con respecto al grupo control

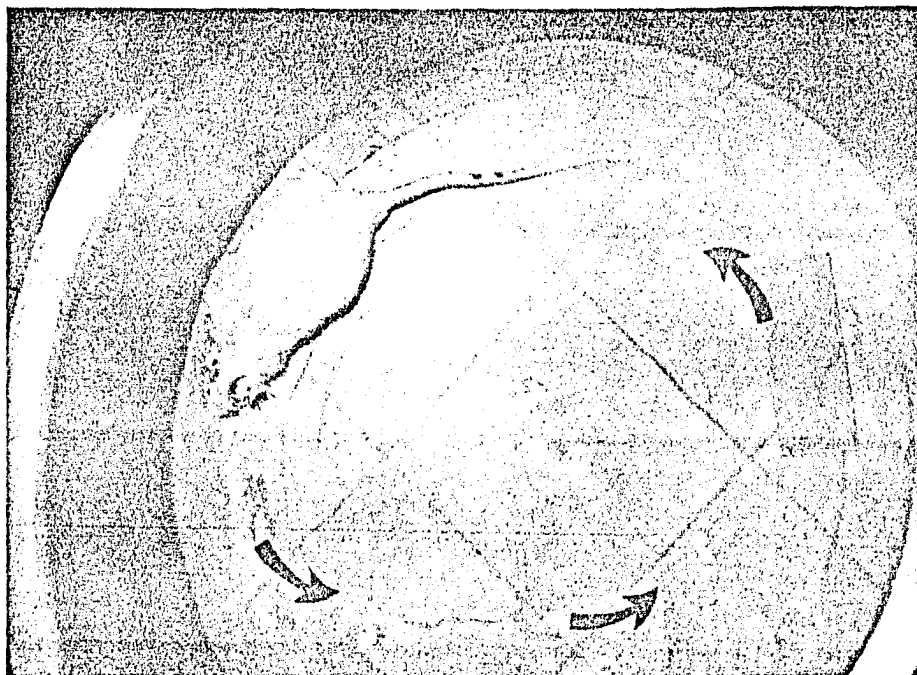


Figura 11. Animal lesionado en RM, presentando conducto de giro contralateral como consecuencia de la administración i.p. de apomorfina.

conducta exploradora del animal.

Como se mencionó en el método, para poder establecer una dosis de ácido kaínico, que produjera conducta de siro espontánea al administrarlo intracranalmente, se probaron diferentes dosis de ácido kaínico (100 ng/0.3 ul, 200 ng/0.3 ul, 500 ng/0.3 ul y 1.0 us/0.3 ul). Las tres primeras dosis, no indujeron conducta motora significativa mientras que, la última (1.0 us/0.3 ul) sí produjo conducta de siro.

La inyección unilateral de ácido kaínico en HL (como agente despolarizante) (grupo experimental) produjo un intenso siro ipsilateral (n=5; $X = 376.39 \pm 16.2$) Tabla IV; figura 12 y 13). El efecto de la administración de ácido kaínico fue significativo ($P < 0.001$) con respecto al grupo control. Además, los animales en este grupo, mostraron una acentuada asimetría corporal contralateral combinada con torsión de cuello y cabeza ipsilateral al sitio de estimulación.

La conducta de siro presentada por estimulación de HL, fue la siguiente: siro espontáneo producido inmediatamente después de haberse recuperado el animal de los efectos del anestésico utilizado (aproximadamente de 1 a 2 min después de haber desmontado a la rata del aparato estereotáxico, (ver sección B: Procedimiento). El siro presentado fue de tipo corto (ver figura III-1a), pero a partir de los 15 min aproximadamente se iba abriendo cada vez más hasta presentar un siro amplio (ver figura III-1b). Este siro era acompañado por una asimetría corporal contralateral y torsión del cuello y cabeza que se incrementaba con el tiempo (aproximadamente a los 17 min del registro se marcaba más la asimetría y la torsión). La torsión del cuello llegó a ser tan severa al paso del tiempo (aproximadamente 23 min del tiempo del registro) que tocaba con la parte lateral del hocico, fosa nasal y ojo contralateral el piso del escenario conductual. La asimetría corporal y la torsión del cuello y cabeza se asudizaba cuando el animal interrumpía el siro. Dos animales fueron dejados por espacio de 1 a 2 horas, con el fin de registrar la conducta durante más tiempo. Estos animales siguieron presentando la conducta de siro, pero en menor frecuencia, y ésta era acompañada por una

TABLA IV

EFFECTO DE LA ESTIMULACION EN EL NUCLEO DE LA
HABENULA LATERAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIRO	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	2.80 ± 0.37	1.60 ± 0.24
EXPERIMENTAL	0.00 ± 0.00	376.39 ± 16.20

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

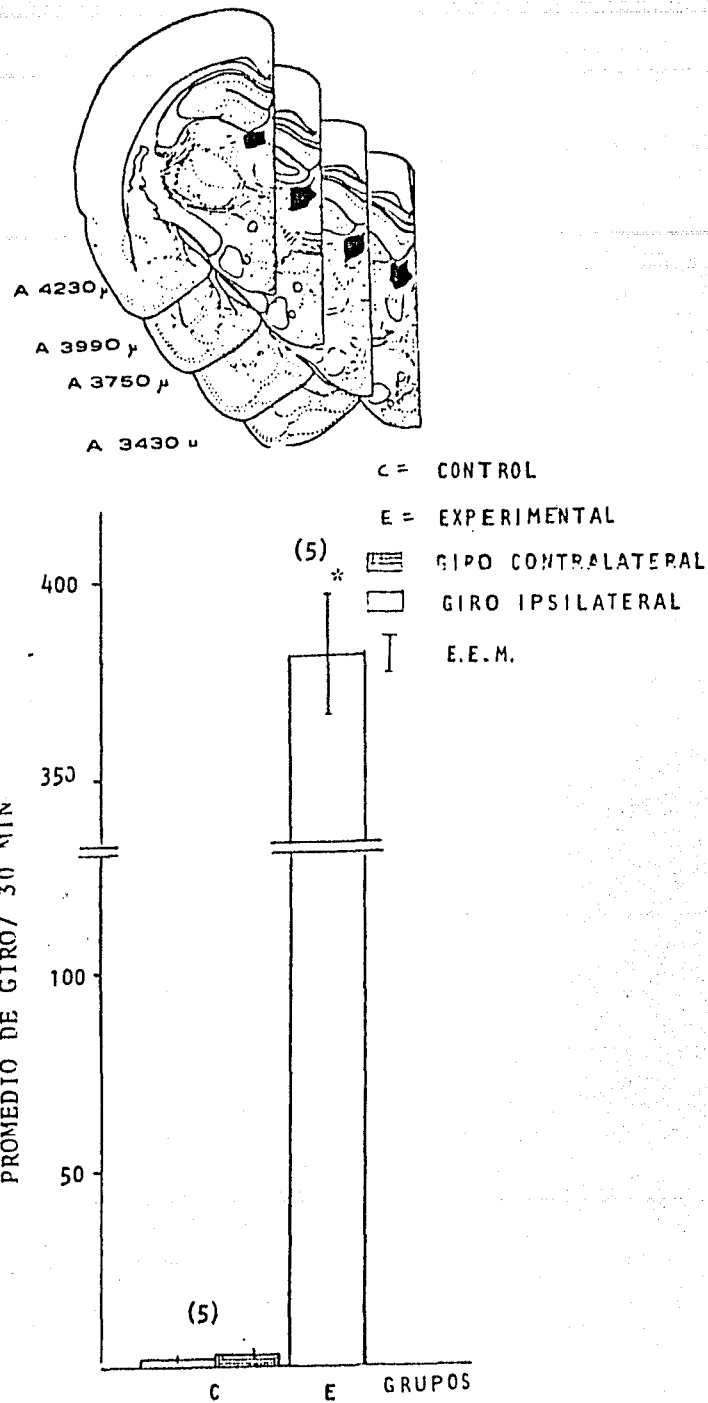


Figura 12. Efecto de la administración intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente despolarizante) (grupo experimental) y la administración intracraneal unilateral de solución salina estéril (grupo control). Los paréntesis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo. * $P < 0.001$ con respecto al grupo control

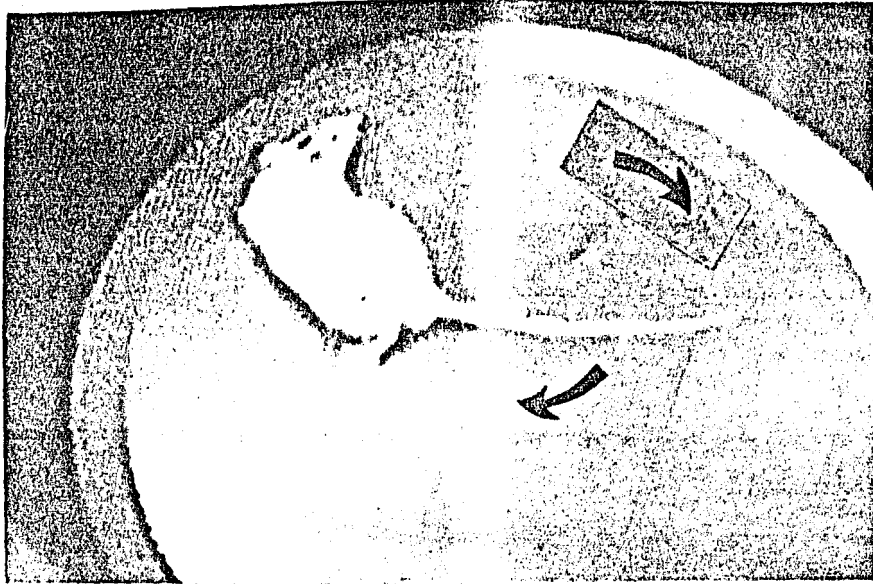


Figura 13. El animal muestra conducta de giro ipsilateral producida por la estimulación con electrodos binoculares sobre la corteza frontal en el lado derecho (ver flechas) en distintos momentos del registro conductual: Foto A) en los primeros 15 min; y foto B) en los últimos 15 min.

marcada asimetría corporal y la severa torsión del cuello y cabeza, descrita anteriormente.

5. Estimulación en el núcleo de la habénula lateral en animales lesionados en los núcleos del rafe (Ver diseño; experimento 7).

La inyección intracraneal unilateral de ácido kaínico (como agente despolarizante) (grupo control) produjo efectos motores marcados por la estimulación de HL, mostrando un fuerte giro ipsilateral ($n=5$; $X= 376.39 \pm 15.39$) (tabla V y VI; figuras 14 y 16).

Tomando en cuenta, el efecto de la estimulación en la HL, se pensó entonces, en cuáles podrían ser los núcleos más involucrados en tal conducta. La posibilidad de que los núcleos del rafe estuvieran involucrados en tal conducta, estaba apoyada por estudios bioquímicos y anatómicos. Entonces, se decidió realizar una lesión del núcleo del rafe dorsal con ácido kaínico (como agente neurotóxico) y a la semana estimular con ácido kaínico (como agente despolarizante) en HL. En estas condiciones se encontró una marcada disminución, del 98.48%, en el giro ipsilateral producido por la estimulación de HL en animales intactos ($n=4$; $X= 5.75 \pm 3.61$). Este efecto fue significativo ($P < 0.001$) con respecto al grupo control. Los animales mostraron también, la asimetría corporal y torsión observada en los animales del grupo control (tabla VI; figuras 14 y 15).

El giro que se observó con todas sus variantes fue semejante al que se describió anteriormente (inciso 4), pero a una frecuencia baja y muy variable, es decir, no continuo. La dirección del giro presentó variantes, es decir, se produjo giro espontáneo por la estimulación de la habénula lateral a ambos lados (fig. 15).

Para estudiar el papel que jugaba el núcleo del rafe medial en esta conducta, se lesionó el núcleo y a la semana se estimuló HL. En esta

TABLA V

EFECTO DE LA ESTIMULACION EN EL NUCLEO DE LA
 HABENULA LATERAL EN ANIMALES LESIONADOS EN
 EL NUCLEO DEL RAJE DORSAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	0.00 ± 0.00	376.39 ± 16.20
EXPERIMENTAL	15.75 ± 14.76	5.75 ± 3.61*

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

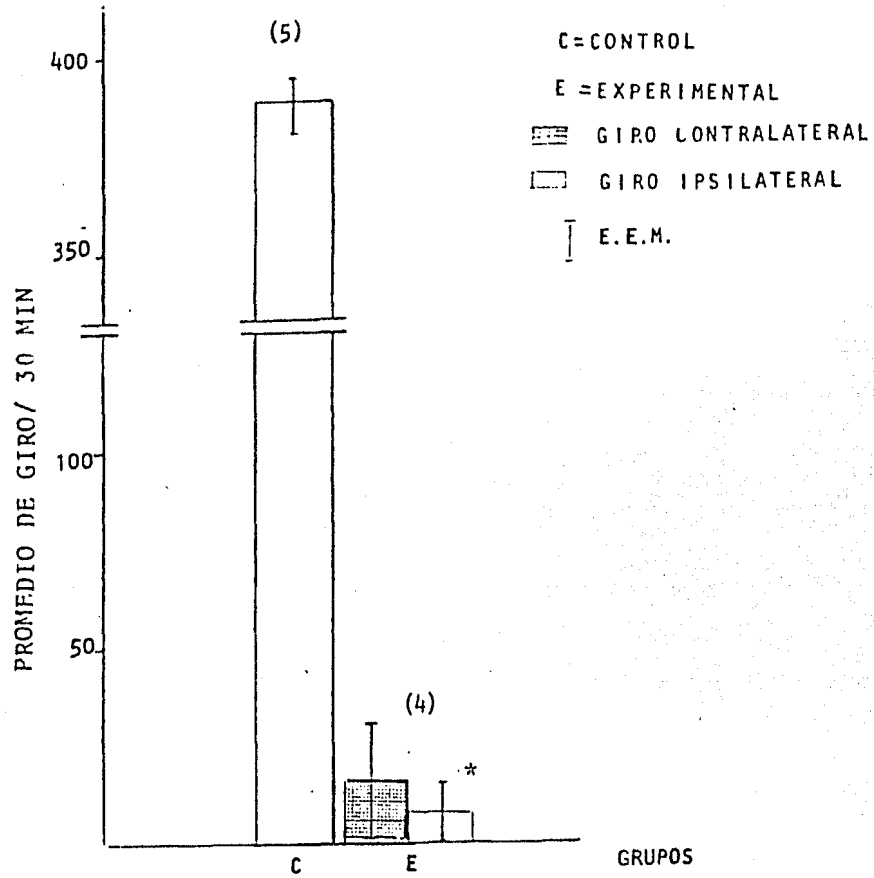
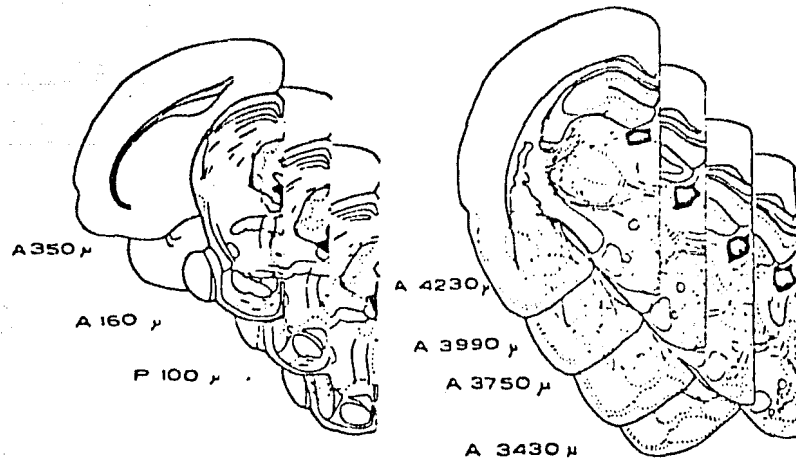


Figura 14. Efecto de la estimulación en HL con ácido kaínico (como agente despolarizante) en ratas con previa lesión en RD (grupo experimental 1) y en ratas intactas (grupo control). Los paréntesis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo.

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

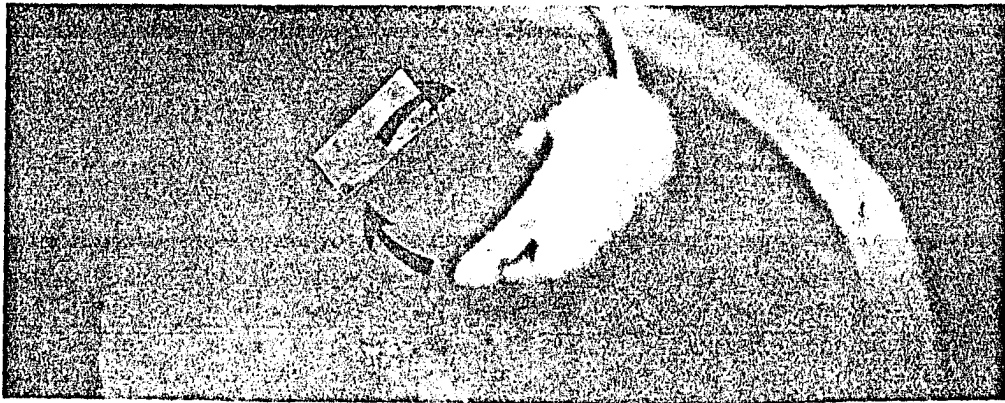


Figura 15. Anisil inclinado en RB e estimulado en HL, presentando
una inclinación en la conducta de dive producida por la estimulación con
un estímulo (como ejemplo de clarificación) en HL. La foto fue tomada
dentro de los primeros 15 minutos del sesión conductual.

TABLA VI

EFFECTO DE LA ESTIMULACION EN EL NUCLEO DE HABENULA
LATERAL EN ANIMALES LESIONADOS EN EL NUCLEO DEL
RAFE MEDIAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
CONTROL	0.00 ± 0.00	376.39 ± 16.20
EXPERIMENTAL	0.20 ± 0.20	0.20 ± 0.20*

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

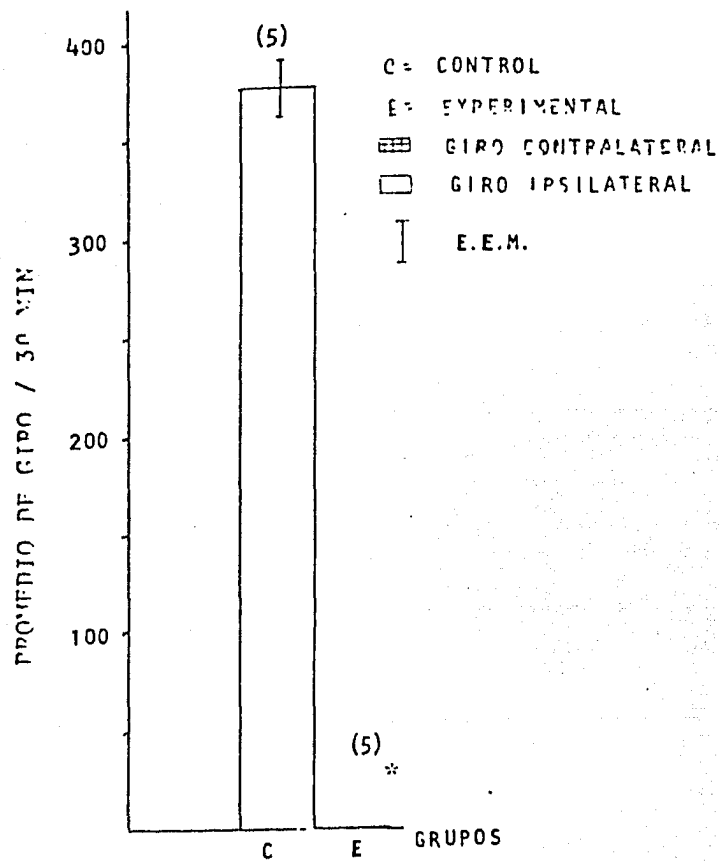
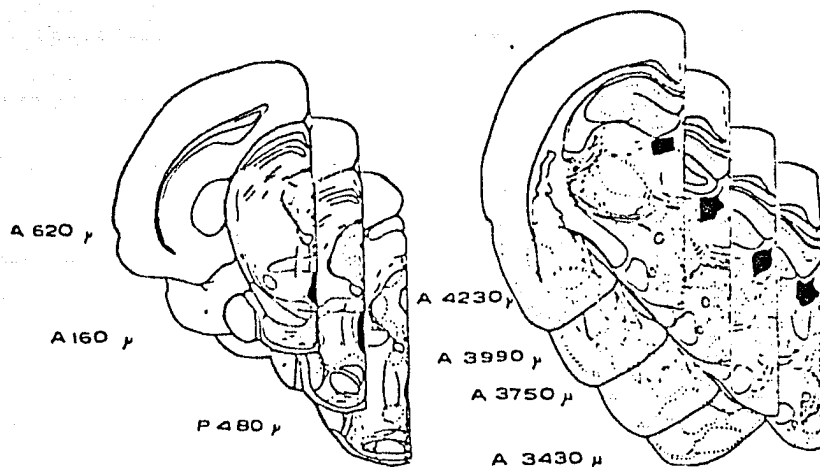


Figura 16. Efecto de la estimulación en HL con ácido kaínico (como agente despolarizante) en ratas con previa lesión en RM (grupo experimental 2) y en ratas intactas (grupo control). Los paréntesis que se encuentran arriba de las columnas indican el número de animales por cada grupo.

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control.

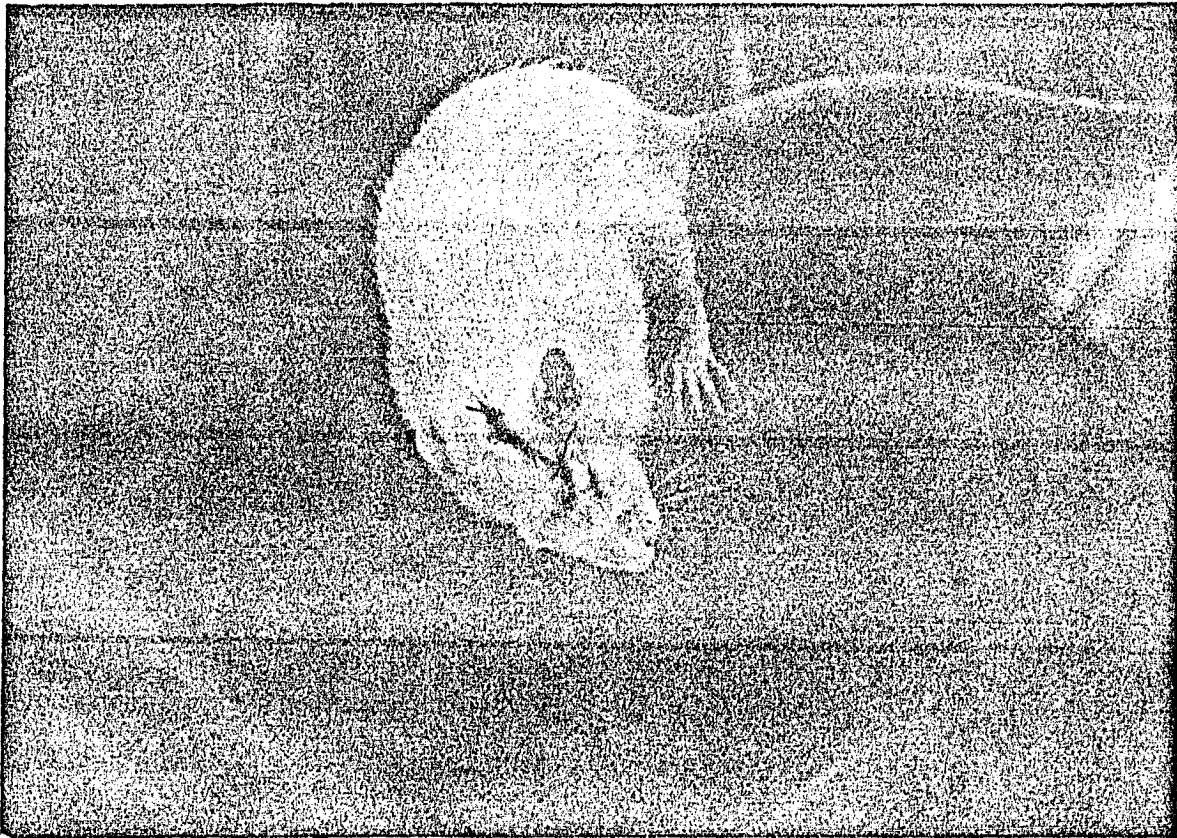


Figura 17. Animal con lesión RN y estimulación en HL. En este caso, se presenta la abolición casi total de la conducta de sínc producida por la estimulación con tónico técnico (como esente despolerizante) en HL. Sin embargo, la posición asimétrica con torsión de la cabeza y la contracción de la extremidad ipsilateral posterior ipsilateral se mantienen.

condición se encontró la abolición completa (99.95%) del giro producido por la estimulación de HL en animales intactos ($n=5$; $X=0.20 = 0.20$). Este efecto fue significativo ($p<.0001$) con respecto al grupo control (tabla VI; figuras 16 y 17). El giro se abolió completamente en 4 animales y solamente se presentó un giro hacia cada lado en un animal. Sin embargo, la asimetría corporal y la torsión del cuello (descritas anteriormente en el inciso 4) se manifestaron con todas sus variantes al transcurso del tiempo (figura 17).

TABLA VII

RESUMEN DE DATOS OBTENIDOS POR EFECTO DE LA
ADMINISTRACION I.P. DE APOMORFINA EN RATAS
LESIONADAS CON ACIDO KAINICO

NUCLEO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERAL	IPSILATERAL
HABENULA LATERAL	59.6 ± 2.15*	0.00 ± 0.00
RAFE DORSAL	0.00 ± 0.00	60.75 ± 5.25*
RAFE MEDIAL	113.20 ± 12.64*	0.00 ± 0.00

* $p < 0.001$ con respecto al grupo control correspondiente.

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

TARLA VIII

RESUMEN DE DATOS OBTENIDOS POR EFECTO DE
LA ESTIMULACION CON ACIDO KAINICO EN
EL NUCLEO DE LA HABENULA LATERAL

GRUPO	PROMEDIO DE GIROS	
	CONTRALATERALES	IPSILATERALES
INTACTOS	0.00 ± 0.00	376.39 ± 16.20*
LESION EN RAFE DORSAL	15.75 ± 14.77	5.75 ± 3.61*
LESION EN RAFE MEDIAL	0.00 ± 0.00	0.20 ± 0.20*

* $P < 0.001$ con respecto al grupo control correspondiente

Los resultados fueron expresados como la media ± el error estándar de la media (E.E.M.) en 30 minutos de observación.

SECCION C

DISCUSION Y CONCLUSION

DISCUSION

Los resultados presentados en este trabajo muestran dos puntos importantes: 1) La lesión específica de HL, RD y RM, produce conducta de giro al estimular el receptor dopaminérgico (ver tabla VII); y 2) en la expresión de la conducta de giro producida por la estimulación de HL, intervienen los núcleos del rafe (ver tabla VIII).

Los estudios llevados a cabo hasta el momento en lo que se refiere a la conducta de giro producida por la estimulación del receptor dopaminérgico en animales lesionados en los núcleos de HL, RD o RM, consisten en trabajos encaminados a examinar la conducta motora como consecuencia de lesiones en esas estructuras y la relación que guardan con la transmisión dopaminérgica (Nicolaou et al., 1979; Blackburn et al., 1980; Ahlenius et al., 1982). En este trabajo, la estimulación del receptor de dopamina, por medio de la administración i.p. de apomorfina, en ratas lesionadas con ácido kainico en HL, produjo actividad motora en círculos, en dirección contralateral al lado de la lesión (tabla I; figura 6 y 7). Estos resultados concuerdan con un estudio previo realizado por Ahlenius et al., (1982), donde se lesionó HL electrolíticamente y se obtuvo giro contralateral cuando se administró sistémicamente apomorfina. La diferencia básica de este estudio con el nuestro, radica en el tipo de lesión realizada; las lesiones electrolíticas presentan el inconveniente de la extensión de la lesión, ya que la corriente eléctrica puede afectar tanto fibras de paso y terminales aferentes así como a las estructuras adyacentes. En cambio, el ácido kainico destruye cuervos celulares que se

encuentran en el área inyectada respetando fibras de paso y terminales aferentes (Sección A: capítulo 4). Al hacer una lesión específica podemos estar seguros que el efecto conductual que obteníamos es debido a las manipulaciones experimentales que estamos realizando. La conducta de giro producida por apomorfina es bloqueada con la administración de haloperidol (tabla IB); lo que sugiere que al bloquear la actividad dopaminérgica se bloquea la conducta motora en círculos, y que esta conducta esté posiblemente siendo mediada por mecanismos dopaminérgicos (Understedt, 1971c).

En ocasiones el ácido kaínico se inyectaba accidentalmente fuera de HL; sin embargo, las inyecciones localizadas fuera del área no indujeron ninguna alteración motora cuantificable por la estimulación al receptor de dopamina. Se descarta entonces la posibilidad de que los efectos observados, sean debidos a otros núcleos cerebrales adyacentes. La administración de solución salina como falsa lesión, no produjo conductas motoras significativas al estimular el receptor dopaminérgico. La administración i.p. de apomorfina en ratas intactas, tampoco produjo actividad motora significativa.

Para determinar si la lesión total de HL, produce los mismos efectos que una lesión más reducida se lesionó el núcleo en dos coordenadas antero-posteriores (ver Sección A: método). Los resultados obtenidos mostraron que no existen diferencias significativas entre la conducta producida por la lesión parcial y la lesión total del núcleo (tabla IA). Este hallazgo sugiere que no existen áreas específicas dentro del núcleo de HL que pudieran estar mediando la conducta de giro producida por la estimulación al receptor dopaminérgico o que el área específica se lesiona tanto con una lesión parcial como una lesión total de HL. La HL se divide en porción medial y porción lateral; y sus conexiones anatómicas (tanto eferentes como aferentes) y los neurotransmisores que se encuentran involucrados son diferentes para cada porción (ver Sección A: capítulos 1 y 2). Por ejemplo, HL recibe sus principales vías aferentes del núcleo entopeduncular a la porción lateral de HL y del hipotálamo lateral a la porción medial de HL. Por otro lado, las principales eferentes de HL

proyectan a RD y RM (ver Sección A: capítulo 1). Se ha establecido la existencia de numerosos neurotransmisores contenidos en HL distribuidos en forma heterogénea, como el GABA, la dopamina, la acetilcolina, la noradrenalina y la sustancia P (ver Sección A: capítulo 2). Se ha demostrado por estudios anatómicos que HL recibe una entrada del área ventral tegmental (VTA) (Versteed et al., 1976; Phillipson and Griffith, 1980; Phillipson and Peacock, 1982). La evidencia bioquímica indica que esta proyección es dopaminérgica (Kizer et al., 1976) y además que se encuentra confinada principalmente a la parte medial y caudal de HL (Skaserberg et al., 1984). Se ha reportado también, la presencia de receptores a dopamina en HL (Phillipson and Peacock, 1982; Skaserberg et al., 1984) y se han hallado cambios en la actividad metabólica en HL, debidos a la administración de drogas dopaminérgicas (McCulloch et al., 1980). Quizá la destrucción del HL (parcial o total) afecta una región común. Podría proponerse que las lesiones unilaterales de HL, destruyen la población de células con receptores a dopamina, por lo que, cuando se estimula con agonistas al receptor dopaminérgicos, se podría estar produciendo un desequilibrio en la transmisión dopaminérgica en HL; es que se estimula más la región contralateral a la lesión. Este desequilibrio se puede traducir conductualmente, en conducta de giro (Understedt, 1971b). Quizá el giro producido por la lesión de HL es inducido directamente por el desequilibrio producido en la transmisión de la vía meso-habenular y no por un desequilibrio producido indirectamente en la vía nigroestriatal. Para controlar este aspecto y poder dilucidar si HL altera indirectamente a través de los núcleos del rafe, a los ganglios basales, se decidió estimular HL. Se determinó que la estimulación de HL produce conducta de giro (tabla IV).

Recientemente algunos estudios han resaltado la importancia de HL en la modulación de las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe. Como ya se mencionó, la evidencia anatómica indica que HL se proyecta masivamente a los núcleos del rafe (Sección A: capítulo 1). Por lo que, la vía habénula lateral-núcleos del rafe podría influenciar la actividad serotoninérgica de los núcleos del rafe, como ha sido sugerido por estudios bioquímicos y electrofisiológicos (Wang and Ashajanian, 1976; Necker et

al., 1978; Sobrié et al., 1981; Nishikawa and Scatton, 1982; Reisine et al., 1982; 1984). La estimulación eléctrica de la habénula lateral produce la supresión de la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas en RD (Wang and Ashajanian, 1977). Este efecto es suprimido por la administración i.v. de antagónicos del GABA, como la picrotoxina, sugiriendo de este modo, que el GABA es el neurotransmisor de la vía habénulo-rafe (Wang and Ashajanian, 1977). Estudios bioquímicos han reportado un incremento de la concentración de ácido 5-hidroxiindolacético (un metabolito de la serotonina) en RD por lesión electrolítica de la HL (Speciale et al., 1980). Se propone que HL controla la transmisión serotoninérgica en los ganglios basales (Soubrié et al., 1981; Reisine et al., 1982; 1984). Por ejemplo, la aplicación directa de dopamina en HL produce un decremento en la liberación de serotonina en la sustancia nigra, efecto que es bloqueado por antagónicos del receptor dopaminérgico (Reisine et al., 1984). Además, la aplicación de KCl en HL produce un incremento en la liberación de serotonina en los ganglios basales (Soubrié et al., 1981). Sin embargo, se ha reportado que la estimulación eléctrica provoca un decremento en la liberación de serotonina en el estriado y en la sustancia nigra (Reisine et al., 1982). Quizá esta discrepancia se deba a los sitios estimulados en ambos casos, o a alguna otra diferencia metodológica, por ejemplo, el KCl induce en los primeros dos minutos, un aumento en el disparo neuronal y después, una prolongada depresión en la actividad celular (Reisine et al., 1982).

Con la estimulación de HL posiblemente lo que ocurre es que se despolarizan las células y estas producen potenciales de acción que viajan a lo largo de sus axones. El mayor contingente eferente de HL es hacia los núcleos del rafe (Sección A: capítulo 1), de ahí que desearíamos saber la participación de otros núcleos en la expresión de la conducta de giro por estimulación de HL. De hecho, la estimulación del rafe produce conducta de giro que se ha propuesto sea mediada a través de su conexión con los ganglios basales.

Existen reportes que tratan de aclarar el papel que juega la inervación serotoninérgica proveniente de los núcleos del rafe hacia los

sanslios basales en la conducta motora (Costall and Naylor, 1974; Giambalvo and Snodgrass, 1978; Nicolaou et al., 1979; Waddington and Crow, 1979; James and Starr, 1980). La inervación serotoninérgica al estriado parece derivarse principalmente del rafe dorsal (ver Sección A; capítulo 1); los estudios farmacológicos apoyan la idea que la vía sea de naturaleza inhibitoria. Se ha reportado que las microinyecciones de serotonina en el estriado de ratas, produce conducta de giro contralateral (Costall and Naylor; James and Starr, 1980). Además, la conducta producida por la administración de serotonina es similar a la que se produce por agonistas dopaminérgicos. Esta conducta inducida por serotonina se disminuye con la administración de haloperidol (James and Starr, 1980), lo que apoya la idea de una acción indirecta de la serotonina sobre el receptor a dopamina. Esto ha sugerido que las funciones de la serotonina y de la dopamina estén estrechamente relacionadas (Costall and Naylor, 1974; Samanin and Garattini, 1976) y que pueden actuar cooperativamente sobre mecanismos estriatales (Waddington and Crow, 1979).

La inervación de serotonina a la sustancia nigra proviene del rafe dorsal y del rafe medial (ver Sección A; capítulo 1). Se ha propuesto que las vías rafe-nigral inhiban tónicamente la actividad de las neuronas dopaminérgicas, ya que las lesiones no sólo bajan el contenido de serotonina, sino que incrementan el metabolismo de la dopamina nigral (Giambalvo and Snodgrass, 1978; Nicolaou et al., 1979). James y Starr (1980) reportaron que las microinyecciones unilaterales de serotonina en la sustancia nigra de la rata, producen giro ipsilateral. Se ha propuesto en base a estos resultados, que la actividad serotoninérgica produce reducción homolateral en la actividad dopaminérgica nigro-estriatal. En este trabajo, con el fin de corroborar la participación de los núcleos del rafe en la conducta de giro (Nicolaou et al., 1979; Blackburn et al., 1980), se hizo una lesión pequeña y localizada con ácido kainico en RD o en RM (figura 5). Posteriormente se estimuló el receptor dopaminérgico y se observó que los animales presentan la conducta de giro descrita (tabla 2 y 3; figuras 8, 9, 10 y 11). Los efectos conductuales fueron debidos a la lesión del ácido kainico en los núcleos del rafe únicamente, ya que los sitios de inyección localizados fuera de las áreas correspondientes a los

núcleos del rafe (dorsal y medial), no indujeron ninguna alteración motora cuantificable subsecuente a la estimulación al receptor de dopamina. La administración de solución salina como falsa lesión en los núcleos del rafe, no produjo conductas motoras significativas al estimular el receptor dopaminérgico. Nuestros datos confirman estudios en los que se han realizado lesiones en los núcleos del rafe (dorsal y medial) usando técnicas electrolíticas (Nicolaou et al., 1979) y neurotóxicas (i.e. 5-7 dihidroxitriptamina) (Blackburn et al., 1980). Los animales lesionados en RD cuando reciben estimulación del receptor dopaminérgico, se presentan siro lento y abierto ipsilateral al lado de la lesión; sin que el animal muestre asimetría corporal. En cambio, la conducta observada al estimular el receptor de dopamina con apomorfina en animales lesionados en RM, fue de siro abierto contralateral al lado de la lesión y con una frecuencia de actividad motora alta. En este grupo, tampoco se presentó asimetría corporal. En resumen, el efecto de las lesiones de los núcleos del rafe en la conducta de siro es ceueto y sin asimetría postural: el RD produce siro ipsilateral y RM produce siro contralateral (tabla 2 y 3; figuras 8, 9, 10 y 11).

Se ha reportado que la destrucción de RM se acompaña de una hiperactividad espontánea y de un incremento de respuestas locomotoras (i.e. siro) a agonistas dopaminérgicos (Srebo and Lorens, 1975). Para explicar este mecanismo de siro, se ha sugerido que RM normalmente ejerce una influencia inhibitoria tónica sobre sistemas que contienen dopamina (Nicolaou et al., 1979). En apoyo a esta hipótesis se ha observado que las lesiones unilaterales en RD reducen las funciones serotoninérgicas y elevan la utilización de la dopamina en la sustancia nigra ipsilateral. Por otro lado, se ha observado que las lesiones en RM decremantan la función serotoninérgica e incrementan la utilización de dopamina en el estriado ipsilateral (Nicolaou et al., 1979). Estos datos experimentales han llevado a sugerir que las neuronas serotoninérgicas originadas en RM, normalmente ejercen una inhibición tónica sobre las neuronas dopaminérgicas de la vía nigro-estriatal. La lesión de las aferentes serotoninérgicas a la sustancia nigra produce un incremento en la actividad de la vía nigro-estriatal ipsilateral, un incremento en el metabolismo de la dopamina

estriatal y por consiguiente una conducta de giro contralateral (Giambalvo and Snodgrass, 1978). En cambio, la lesión ipsilateral de las aferentes serotoninérgicas que van al estriado produce un incremento en el metabolismo de la actividad de la dopamina estriatal y una subsecuente conducta de giro ipsilateral.

Resumiendo, hasta aquí se ha discutido la participación de HL en la conducta de giro. La relación que guarda la HL con los núcleos del rafe y cómo la actividad de los núcleos del rafe parece afectar la actividad de los ganglios basales. La evidencia que este trabajo aporta a favor de la importancia de la vía hipófisis-rafe, es que la lesión tanto de RD como de RM, disminuyen significativamente la conducta de giro producida por la estimulación de HL (tablas 5 y 6; figuras 14 y 16). Queda ahora por discutir cómo se podría proponer, en base a la información que aporta la literatura, una vía anatómico-funcional para explicar el que la actividad de los ganglios basales se traduzca en mayor o menor actividad motora.

La estimulación de HL produce conducta de giro en mayor proporción que la manipulación de la estimulación farmacológica del receptor dopaminérgico. Esto se debe posiblemente a que la estimulación farmacológica sólo altera a un determinado neurotransmisor y la estimulación de HL altera un mayor número de neuronas provocando una respuesta más acentuada. Se encontró que esta conducta producida por la estimulación de HL se acompaña de una asimetría corporal y de una marcada torsión del cuello (Fig. 13). Se podría sugerir que intervienen dos componentes motores distintos: uno, relacionado con la actividad de locomoción y el otro, relacionado con aspectos de la postura y de equilibrio. Se podría sugerir también, que estos dos componentes motores estén interactuando de una manera directa en tal conducta, sin embargo ya que la lesión de RD y RM no modifica los cambios posturales (Figs. 15 y 17), podría decirse que los núcleos del rafe, sólo afectan la expresión locomotora. En este sentido ya se ha indicado que al lesionar estructuras relacionadas con los ganglios basales (i.e. núcleo ventromedial del tálamo, formación reticular mesencefálica, colículo superior) se pueden diferenciar ambos componentes de la conducta de giro: locomoción contra

postura. Por ejemplo, DiChiara (1981) reportó que la inyección unilateral intratálámica de muscimol es capaz de bloquear el giro producido por la inyección intranigral de muscimol, pero que no tiene efecto sobre la postura. Este dato indica que las lesiones o la manipulación farmacológica del tálamo influyen en la conducta de giro por interferencia con el componente locomotor, más que con el componente postural. Quizá entonces, no sólo interviene el área ventral tegmental (VTA) y HL, en la conducta de giro producida por lesión de HL cuando es estimulado el receptor dopaminérgico, sino que también, otras estructuras que están involucradas en funciones extrapiramidales (i.e. núcleos del rafe, sustancia nigra, cuerpo estriado, núcleos talámicos). Para tratar de proponer un posible circuito que explique la conducta de giro producida por el desequilibrio en la transmisión de HL, se tendrían que analizar todas las salidas posibles de HL hacia estructuras que quizá a través de una serie de eslabones, lleven a la activación de la médula espinal. Como ya se mencionó HL se proyecta y recibe conexiones del VTA. Existen evidencias en las cuales se demuestra que, la lesión de HL induce a una activación de las neuronas dopaminérgicas de la vía mesocórtico-frontal, sugiriendo que HL podría regular a las neuronas de la vía dopaminérgica mesocórtico-frontal (Lisoprawski et al., 1980). Por otro lado, tenemos que la HL se proyecta masivamente al rafe (ver Sección A: Capítulo 1). Los núcleos del rafe (medial y dorsal) a su vez, proyectan a la sustancia nigra y al estriado (ver Sección A: capítulo 1) y además participan en la neurotransmisión de estas estructuras (ver Sección A: capítulo 2). Al tratar de establecer cuál es la vía de salida para la conducta de giro producida por el desequilibrio de la transmisión en HL a través de los núcleos del rafe, se podría proponer una vía directa hacia la médula espinal. La evidencia anatómica descarta esa posibilidad, no se ha demostrado una vía directa hacia la médula espinal proveniente de los núcleos del rafe (dorsal y medial) (ver Sección A: capítulo 1), aunque para otros núcleos del rafe (i.e. pontino) si se tiene cierta evidencia que apoye tal conexión (Robillier et al., 1976). Descartando entonces, la posible vía directa a la médula espinal, se puede enfocar la atención hacia la conexión que los núcleos del rafe tienen con los ganglios basales (Sección A: capítulo 1). El núcleo del rafe dorsal proyecta al cuerpo estriado y a la sustancia

nigra (Pasquier et al., 1977; Jacobs et al., 1978; Azmitia and Sesal, 1978; Azmitia, 1978; Fibiger and Miller, 1977; Van der Kooy and Hattori, 1980), mientras que el núcleo del rafe medial proyecta principalmente a la sustancia nigra (Jacobs et al., 1978; Azmitia and Sesal, 1978; Azmitia, 1978; Kanazawa et al., 1976). Analizando las conexiones eferentes de la sustancia nigra nos encontramos con la vía nigroestriatal. Esta vía ha sido muy estudiada desde numerosos puntos de vista (Sección A: capítulo 1 y 2) y además, la concentración de dopamina en el estriado (Sección A: capítulo 2) corresponde a la más alta del cerebro. Por otra parte, se ha demostrado que la información estriatal dependiente de la dopamina encuentra salida a través de la vía estriado-nigral y nigro-talámica (Wright et al., 1978; Garcia-Munoz, 1983b). La estimulación de los receptores a dopamina en el estriado producen un incremento en la frecuencia de descarga de las células del tálamo ventromedial (Patiño, 1985) que es bloqueado sólo por lesiones de la sustancia nigra, susiriendo así que la información proveniente de ciertas áreas del estriado hace relevo en la sustancia nigra en camino hacia el tálamo (Patiño, 1985). Se propone así, que la actividad del estriado modula la actividad del tálamo ventromedial a través de la sustancia nigra y no a través del núcleo entopeduncular o del globo pálido, los cuales también conectan con el núcleo ventromedial del tálamo. Estas evidencias señalan al estriado y al núcleo ventromedial del tálamo (VMT) como posibles estructuras que forman parte de las vías de salida para la conducta de giro producida por el desequilibrio de HL. El tálamo ventromedial constituye un núcleo longitudinalmente elongado, comprendiendo la porción medial del complejo talámico ventral (Brodal, 1981). El VMT recibe eferentes del globo pálido, del núcleo entopeduncular, del cerebelo (Kultas-Ilinsky et al., 1980) y de la sustancia nigra reticulada (Beckstead et al., 1979). Por otro lado, el VMT manda eferentes a la corteza cerebral motora, al estriado, a la sustancia gris central y al colículo superior principalmente. Existen entonces evidencias anatómicas y electrofisiológicas (Kultas-Ilinsky et al., 1980; Beckstead et al., 1979; Garcia-Munoz et al., 1983b; Patiño, 1985) que apoyarían la idea del VMT como una estructura reguladora en la conducta de giro producida por el desequilibrio de la HL, quizá sea el VMT a través de su conexión con la corteza motora el que media la acción final sobre la

médula espinal (Schwarz et al., 1984).

El estriado además, proyecta al núcleo entopeduncular (Sección A; capítulo 1) y éste a su vez proyecta a HL. Se debe estudiar la participación de este núcleo en la conducta locomotora en relación con HL. Se ha reportado que la administración de muscimol (agonista a GABA) en el núcleo entopeduncular, produce locomoción y conducta estereotipada (Scheel-Kruser et al., 1981), lo que sugiere su participación en las respuestas motoras mediadas por los ganglios basales.

Se podrían proponer entonces, dos posibilidades para poder explicar la conducta de giro producida por el desequilibrio de HL: 1) un circuito cerrado integrado por HL- núcleos del rafe- sustancia nigra- estriado- núcleo entopeduncular- HL, que regresaría otra vez a HL. Sin embargo, este circuito por ser cerrado no da una idea precisa de cuáles serían las salidas para la conducta de giro. 2) Un circuito en el que intervenga el VMT, dando la posibilidad de crear un sistema quizá más complejo, en cual estén implicadas estructuras que puedan intervenir en la conducta de giro producida por el desequilibrio de HL. Este circuito estaría integrado por HL- núcleos del rafe- sustancia nigra- estriado- VMT- corteza cerebral- médula espinal.

Quizá el resultado más relevante de este trabajo es el bloqueo de la expresión de la conducta de giro producido por la estimulación de HL, al lesionar los núcleos del rafe. Queda por dilucidar aún la participación propuesta de los ganglios basales como eslabones de salida para tal conducta. Sería interesante además, tratar de establecer el tipo de modulación que posiblemente recibe la información al pasar a través de cada eslabón. Ya que HL recibe aferentes tanto del sistema límbico como de estructuras extrapiramidales, se le ha propuesto como una región integradora de circuitos límbicos y extrapiramidales, quizá la conducta de giro observada al estimular HL es tan sólo una expresión motora que no refleja cabalmente la modulación que HL ejerce sobre los ganglios basales.

CONCLUSIONES

La estimulación del receptor dopaminérgico en animales lesionados unilateralmente en HL, RD o en RM induce conducta de giro. Se ha reportado la presencia de receptores a dopamina en HL y una inervación importante del área ventral mesencefálica a la HL, por lo que quizá el giro en animales lesionados en esta estructura, sea inducido directamente por el desequilibrio en la transmisión de la vía dopaminérgica habenular. Mientras que posiblemente en animales lesionados en RD o RM sea mediado por el desequilibrio en la vía nigro-estriatal.

La estimulación con ácido kaínico en HL produce conducta de giro ipsilateral al lado de la lesión, acompañada de asimetría corporal y rigidez del cuello. Con la lesión tanto de RD como de RM, se observa una disminución significativa en el número de giros inducidos por la estimulación de HL. Se propone que los núcleos del rafe forman un eslabón en una serie de estructuras que intervienen en la expresión de la conducta de giro. Además, se propone que la HL ejerce su acción motora principalmente a través de los núcleos del rafe (dorsal y medial), los cuales a su vez, desempeñan un papel modulador en tal conducta. Se propone en base a la evidencia experimental, al VMT como estructura reguladora en un posible circuito que media la expresión locomotora del giro en general.

Se propone como posible camino a seguir en la investigación, el estudiar el papel que juegan otras estructuras cerebrales (i.e. estriado, sustancia nigra, tálamo ventromedial) en la conducta de giro producida por la estimulación de HL, a fin de poder corroborar las hipótesis propuestas.

BIBLIOGRAFIA

B I B L I O G R A F I A

- Ashajanian, G.K. and Wang, R. (1977). Habenular and other midbrain raphe afferents demonstrated by a modified retrograde tracing technique. *Brain Res.*, 122: 299-242.
- Ahlenius, S. andén, N-E. and Grabowska-Andén, M. (1982). Apomorphine-induced ipsilateral turning in the rat with unilateral lesions of the parafascicular nucleus. *Exp. Brain Res.*, 47: 270-276.
- Andén, N-E., Dahlstrom, A., Fuxe, K. and Larsson, K. (1966). Functional role of the nigro-striatal dopamine neurons. *Acta Pharm. Tox.*, 24: 263-274.
- Anlezark, G., Psychock, C.J. and Meldrum, B. (1976). Ergot alkaloids as dopamine agonist: Comparison in two rodent models. *Eur. J. Pharmacol.*, 37: 295-302.
- Arnt, J. and Scheel-Kruser, J. (1979). Gabaergic and Glyceric mechanisms within the substantia nigra: Pharmacological specificity of dopamine independent contralateral turning behavior and interactions with other neurotransmitters. *Psychopharmacology*, 62: 267-277.
- Azmitia, E.C. (1978). The serotonin-producing neurons of the midbrain median and dorsal raphe nuclei. In: *Handbook of Psychopharmacology*, S.D. Iversen, L.L. Iversen and S.H. Snyder (Eds.) Plenum Press, New York, 9:233-314.
- Azmitia, E.C. and Segal, M. (1978). An autoradiographic analysis of the differential ascending projections of the dorsal and median raphe nuclei in rat. *J. Comp. Neurol.* 179: 641-668.
- Bacopoulos, M.G., Bustos, C., Redmond, D.E., Baulu, J. and Routh, R.H. (1978). Regional sensitivity of the primate brain dopaminergic neurons to haloperidol: Alteration following chronic treatment. *Brain Res.*, 157:396-401.
- Barbin, G., Garbarg, M., Lorenz-Cotes, C., Palacios, C.M., Follard, H. and Schwartz, J.C. (1977). Biochemical mapping of histaminergic pathways and cell in brain. *Intl. Soc. Neurochem. Abstract*, 6: 443.
- Reckstead, R.M., Domesick, V.B. and Nauta, W.J.H. (1979). Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the

rat. Brain Res., 175: 191-217.

Blackburn, T.P., Foster, G.A., Heagy, C.G. and Kame, J.D. (1980). Unilateral 5-7 dehydroxytryptamine lesions of the dorsal raphe nucleus (DRN) and rat rotational behaviour. Eur. J. Pharm., 67:427-438.

Bobillier, P., Seguin, S., Petitjean, F., Silvert, D., Touret, M., and Jouvety, M. (1976). The raphe nuclei of the cat brain stem: A topographical atlas of their efferent projections as revealed by autoradiography. Brain Res., 113: 449-486.

Breese, G.R. and Traylor, 1970. Effect of 6-hydroxydopamine on brain norepinephrine and dopamine: Evidence for selective degeneration of catecholamine neurons. J. Pharmacol. Exp. Ther., 174: 413-420.

Breese, G.R., (1975). Chemical and immunochemical lesions by specific neurotoxic substances and antisera. In: Handbook of Psychopharmacology. L.L. Iversen, S.D. Iversen and Snyder, S.H. (Eds.) Plenum Press, New York and London, 1:137-189.

Brodal, A. (1981). Neurological Anatomy in relation to clinical medicine. Oxford University Press, Oxford, 211-293.

Bunney, B.S. and Ashajanian, G.K. 1976. The precise localization of nigral afferents in the rat as determined by a retrograde tracing technique. Brain Res., 117: 423-435.

Bustos de Ruiz, O., López Rodríguez, M.E., Ibañez, G.D. and Bustos Azuazo, M. (1980). Curso de prácticas de tercer nivel: Social unidimensional. Coordinación de laboratorios. Fac. de Psicología, U.N.A.M., 166-177.

Butcher, S.G., Butcher, L.L., and Cho, A.K. (1976). Modulation of acetylcholine in the rat by dopamine and 5-hydroxytryptamine afferents. Life Sci. 18: 733-744.

Carlsson, A. (1978). Antipsychotic drug, neurotransmitters and schizophrenia. Amer. J. Psychiat., 135: 164-172.

Carpenter, B.M. (1981). Anatomy of the corpus striatum and brain stem integrative systems. In: Handbook of Physiology, section I, vol. II Motor Control. J.M. Brookhart and V.B. Mountcastle (Eds.), American Physiological Society, 947-995.

Carter, D.A. and Fibiger, H.C. 1978. The projection of the entopeduncular nucleus and globus pallidus in the rat as demonstrated by autoradiography of horseradish peroxidase histochemistry. J. Comp. Neurol., 177: 113-124.

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

Catania, A.C. (1976). Investigación contemporánea en conducta

operante. Trillas, México, 423-457.

Clavier, R.M., Atmadja, S. and Fibiger, H.C. (1976). Nigrothalamic projections in the rat. As demonstrated by orthograde and retrograde tracing techniques. Brain Res. Bul., 1: 379-384.

Conrad, L.C.A., Leonard, C.M. and Pfaff, D.W. (1974). Connections of the medial and dorsal raphe nuclei in the rat: an autoradiographic and degeneration study. J. Comp Neurol., 156: 179-206.

Costall B., Marsden, C.D., Naylor, R.J. and Peacock, C.J. (1976). The relationship between striatal and mesolimbic dopamine dysfunctions and the nature of circling response following 6-hydroxydopamine and electrolytic lesions of the ascending dopamine systems of the rat brain. Brain Res., 119: 87-113.

Costall, B. and Naylor, R.J. (1974). Specific asymmetric behaviour induced by the direct chemical stimulation of neostriatal dopaminergic mechanisms. N-S. Arch Pharmacol., 285:83-98.

Cosley, J.T., McGeer, E.G., McGeer P.L. and Schwarcz, R. (1978). Neostriatal injection: A model for Huntington's chorea. In: Kainic acid as a tool in Neurobiology. E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.) Raven Press, New York, 137-160.

Cosley, J.T. and Schwarcz, R. (1976). Lesion of striatal neurones with Kainic acid provides a model for Huntington's chorea. Nature, 263:244-246.

Cross, A.R. and Waddington, J.L. (1979). Behavioural and neurochemical studies on the striatonigral GABA pathway. Br. J. Pharmacol., 66: 477-478

Cuello, A.C., Emson, P.C., Paxinos, G. and Jessell, T. (1978). Substance P containing cholinergic projections from the habenula. Brain Res., 149: 413-429.

Cuello, A.C. and Kanazawa, I. (1978). The distribution of substance P immunoreactive fibers in the rat central nervous systems. J. Comp. Neurol., 178: 129-156.

Cuello, A.C. and Paxinos, G. (1978). Evidence for a long leu-enkephalin strio-pallidal pathway in the rat. Nature 271: 178-180.

Dahlstrom, A. and Fuxe, K. (1964). Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. Acta Physiol. Scand., 62 (suppl.232): 1-55.

Davies, J. and Tansiroach, P. (1978). Neuropharmacological studies on the nigro-striatal and raphe-striatal system in the rat. Eur. J. Pharmacol., 51:91-100.

- De Anda, R. y Garcia-Muñoz, M. (1983). Proyecciones del núcleo parafascicular del tálamo: Un estudio anatómico-conductual. XXVI Congreso Nacional. Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas. 51.
- Deniau, J.M., Hammond-Le Guader, C., Feser, J. and McKenzie, J.S. (1977). Bilateral projections of nigro-collicular neurones: An electrophysiological study in the rat. *Neurosci. Lett.*, 5: 45-53.
- Deniau, J.M., Leckner D. and Feser, J. (1978). Effect of substantia nigra stimulation on identified neurons in the VL-VA thalamic complex: comparison between intact and chronically decorticated cats. *Brain Res.*, 145: 27-35.
- DeVito, J.L., Andersen, M.E. and Walsh, K.E. (1980). A horseradish peroxidase study of efferent connections of globus pallidus in macaca mulatta. *Exp. Brain Res.*, 32:65-73.
- Dewar, D., Jenner, P. and Marsden, D.C. (1983). Lesions of the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra alter dopamine mediated circling behaviour. *Exp. Brain Res.*, 52: 281-292.
- DiChiara, G., Olinas, M., Del Fiocco, M., Spano, P.F. and Tagliamonte, A. (1977). Intrastriatal kainic acid is evidence that striatal non-dopaminergic neurons control posture. *Nature*, 268: 743-745.
- DiChiara, G., Porceddu, M.L., Morelli, M., Mulas, M.L. and Gessa, G.L. (1979). Substantia nigra as an out-put station for striatal dopaminergic response: role of a gaba-mediated inhibition of pars reticulata neurones. *N-S. Arch. Pharmac.*, 306:153-159.
- DiChiara, G., Porceddu, M.L., Imperato, A. and Morelli, M. (1981). Role of Gaba neurons in the expression of striatal motor functions. In: *Gaba and the Basal Ganglia*. Adv. in Biochem. Psychopharm. Vol. 30. G. DiChiara and G.L. Gessa (Eds.). Raven Press, 129-163.
- Dray, A. (1979). The striatum and substantia nigra: A comment on their relationship. *Neurosci.*, 4:1407-1439.
- Dray, A. (1981). Serotonin in the basal ganglia: functions and interactions with other neuronal pathways. *J. Physiol.*, 77:393-403.
- Dray, A., Gonser, T.J., Oakley, N.R. and Tanner, T. (1976). Evidence for the existence of a raphe projection to the substantia nigra in rat. *Brain Res.*, 113: 45-57.
- Dray, A., Davies, J., Oakley, N.R., Tongroach, P. and Vellucci, S. (1978). The dorsal and medial raphe projections to the substantia nigra in rat: electrophysiological, biochemical and behavioural observations. *Brain Res.*, 151:431-442.
- Faull, R.L.M. and Mehler, W.R. (1978). The cells of origin of nigrothalamic and nigrostriatal projections in the rat. *Neurosci.*, 3: 989-1002.

Faureby, A. (1970). The structural and biochemical basis of movement disorders in treatment with neuroleptic drugs in extrapyramidal diseases. *Comp. Psychiat.*, II: 205-225.

Fibiger, H.C. (1978). Kainic acid lesions of the striatum: A pharmacological and behaviour model of Huntington's disease. In: *Kainic acid as a tool in Neurobiology*, E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.), Raven Press, New York, 161-176.

Fibiger, H.C. and Miller, J.J. (1977). An anatomical and electrophysiological investigation of the serotonergic projection from dorsal raphe nucleus to the substantia nigra in the rat. *Neurosci.*, 2:975-987.

Finley, J.C.W., Maderdrut, J.L. and Petrusz, P. (1981). The immunocytochemical localization of enkephalin in the CNS of the rat. *J. Comp. Neurol.*, 198: 541-565.

Fonnun, F., Grofova, I. and Rinvik, E. (1978a). Origin and distribution of glutamate decarboxylase in the nucleus subthalamicus of the cat. *Brain Res.*, 153: 370-374.

Fonnun, F., Gottesfeld, Z. and Grofova, I. (1978b). Distribution of glutamate decarboxylase, choline acetyltransferase and aromatic aminoacid decarboxylase in the basal ganglia of normal and operated rats. Evidence for striato-pallidal, striato-entopeduncular and striato-nigral GABAergic fibers. *Brain Res.*, 143:125-138.

Fox, C.A. and Refolds, J.A. (1975). The radial fibers in the globus pallidus. *J. Comp. Neurol.*, 159: 177-200.

Garcia-Munoz, M., Patino, P., Aguilar, R. and Arbuthnott, G. (1982). Participation of projections from substantia nigra reticulata to the lower brain stem in turning behaviour. *Exp. Neurology*, 78: 380-390.

Garcia-Munoz, M. (1983). Los ganglios basales y la voluntad sin control. *Ciencia y desarrollo*, 53: 97-104.

Garcia-Munoz, M., Patino, P., Aguilar, R. and Arbuthnott, G.W. (1983). The anatomical substrate of turning behaviour seen after lesions in the nigrostratal dopamine system. *Neurosci.*, 8: 87-95.

Giambalvo, C.T. and Snodgrass, S.R. (1978). Effect of p-chloroamphetamine and 5-7 hidroxydopamina on rotation and dopamine turnover. *Brain Res.*, 149: 453-467.

Glick, S.D., Jerussi, T.P. and Fleisher, L.N. (1976). Turning in circles: The neuropharmacology of rotation. *Life Sci.*, 18:889-896.

Gottesfeld, Z., Massari, V.J., Muth, E.A. and Jacobowicz, D.M. (1977). Stria medullaris: A possible pathways containing GABA-ergic afferents to the habenula lateralis. *Brain Res.*, 141: 353-356.

Gottesfeld, Z. and Jacobowitz, D.M. (1978). Cholinergic projections of the diagonal band to the interpeduncular nucleus of the rat brain. *Brain Res.*, 144: 329-332.

Gottesfeld, Z. and Jacobowitz, D.M. (1979). Cholinergic projections from the septo-diagonal band area to the habenular nuclei. *Brain Res.*, 176:391-394.

Gottesfeld, Z., Brando, C. and Wu J-Y. (1981). Immunocytochemical of glutamate decarboxylase in the deafferented habenula. *Brain Res.*, 176: 391-394.

Grinberg-Zylberbaum, J., Garcia, M., Prieto, G., Prado-Alcalá, R., y Brust-Carmona, H. (1979). 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 del Aprendizaje*. J. Grinberg-Zylberbaum (Ed.), Trillas, México, 2:179-189.

Grofová, I. and Rinvik, E. (1970). An experimental electron microscopic study on the striatonigral projection in the cat. *Exp. Brain Res.*, 11:249-262.

Guyenet, P.G. and Ashajanian, G.K. (1978). Antidromic identification of dopaminergic and other output neurons of the rats substantia nigra. *Brain Res.*, 150: 69-84.

Halaris, A.E., Jones, B.E. and Moore, R.Y. (1976). Axonal transport in the serotonin neurons of the midbrain raphe. *Brain Res.*, 107:555-574.

Hamilton, L.W. (1976). Basic limbic system anatomy of the rat. Plenum Press, New York, 63-72.

Hays, W.L. (1973). *Statistics for social science*. Holt, Rinehart and Winston, Inc., New York, 389-431.

Herkenham, M. and Nauta, W.J.H. (1977). Afferent connections of the habenular nuclei in the rat; a horseradish peroxidase study with a note on the fiber of passage problem. *J. Comp. Neurol.*, 173: 123-146.

Herkenham, M. and Nauta, W.J.H. (1979). Efferent connections of the habenular nuclei in the rat. *J. Comp. Neurol.*, 189: 19-48.

Hornykiewicz, C. (1973). Parkinson's disease: from brain homogenate to treatment. *Fed Proc.* 32: 83-90.

Hzuska, R.E. and Silberserld, E.K. (1980). Cortical neurochemical change after intrastriatal injections of kainic acid. *Brain Res.*, 191:572-576.

Iwahori, N. and Mizuno, N. (1981). A golgi study on the globus

pallidus of the mouse. J. Comp. Neurol. 197:29-43

Iwahori, N. (1977). A Golgi study on the habenular nucleus of the cat. J. Comp. Neurol., 171: 319-344.

Jackson, A. and Crossman, A.R. (1981). Basal ganglia and other afferents projections to peribrachial region in the rat: A study using retrograde and anterograde transport of horseradish peroxidase. Neurosci., 6: 1537-1549.

James, T.A. and Starr, M.S. (1980). Rotational behaviour elicited by 5HT in the rat: evidence for an inhibitory role of 5HT in the substantia nigra and corpus striatum. J. Pharm. Pharmacol., 32: 196-200.

Jayaraman, A. (1980). Anatomical Evidence for cortical projection from the striatum in the cat. Brain Res., 195: 29-36.

Jayaraman, A. (1983). Topographic organization and morphology of peripallidal and pallidal cells projecting to the striatum in cats. Brain Res., 275: 279-286.

Jacobs, B.L., Foote, S.L. and Bloom, F.E. (1978). Differential projections of neurons within the dorsal raphe nucleus of the rat: Horseradish peroxidase (HRP) study. Brain Res., 147: 149-153.

Javory-Asid, F. and Asid, Y. (1980). Is the mesocortical dopamine system involved in Parkinson's disease? Neurology, 30:1326-1330.

Jessel, T.M., Emson, P.C., Pinos, G. and Cuello, A.C. (1978). Topographic projections of substance P and GABA pathways in the strio and pallidonigral systems: A biochemical and immunohistochemical study. Brain Res., 152:487-478.

Jungberg, T.L. and Ungerstedt, U. (1976). Sensory inattention produced by 6-hydroxydopamine-induced degeneration of ascending dopamine neurons. Exp. Neurol. 53: 585-600.

Jonsson, G. (1980). Chemical neurotoxins as denervation tools in Neurobiology. Ann. Rev. Neurosci., 3, 169-187.

Kanazawa, I., Miyata, Y., Toyokura, Y. and Otsuka, M. (1973). The distribution of Gaba in the human substantia nigra. Brain Res., 51: 363-365.

Kanazawa, I., Emson, P. and Cuello, A.C. (1977). Evidence for existence of substance P-containing fibers in the striato-nigral and pallido-nigral pathways in the rat brain. Brain Res., 119: 447-453.

Kilpatrick, I.C. and Starr, M.S. (1981). The nucleus tementi pedunculo pontis and circling in the rat. Neurosci. Lett., 26: 11-16.

Kilpatrick, I.C., Collinsridge, G.L. and Starr, M.S. (1982). Evidence for the participation of nigrostriatal Gaba neurons in striatal and nigral-derived circling in the rat. *Neurosci.*, 7: 207-222.

Kizer, J.S., Palkovits, M. and Brownstein, M.J. (1976). The projections of the A9, A9 and A10 dopaminergic cell bodies: Evidence for a nigral hypothalamic-median eminence dopaminergic pathway. *Brain Res.*, 108:363-370.

Kultes-Ilinsky, K., Illinsky, I.A., Young, P.A. and Smith, K.R. (1980). Ultrastructure of descending cerebellothalamic terminals in the ventromedial nucleus of the cat. *Exp. Brain Res.*, 38:125-135.

Lander, M. (1983). Dependence of benzodiazepines. *J. Clin. Psychol.*, 44:121-127.

Levin, J. (1979). Fundamentos de estadística en la investigación Social. Harla, México, 121-149.

Lewin, K. (1970). Teoría de campo. En: Teorías y sistemas contemporáneos en Psicología. B.B. Wolman (Ed.). Martínez Roca, Barcelona, 523-586.

Lindvall, O. and Bjorklund, A. (1974). Organization of catecholamine neurons in the rat CNS. In: Chemical Pathways in the brain. Handbook of Psychopharmacology. L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder (Eds.). Plenum Press, New York, 139-231.

Lisoprawski, A., Herve, D., Blanc, J., Glowinski, J. and Tassin, J.P. (1980). Selective activation of the mesocortico-frontal dopaminergic neurons induced by lesion of the habenula in the rat. *Brain Res.*, 183: 229-234.

Ljungdahl, A., Hokfelt, T. and Nilsson, G. (1978). Distribution of substance P-like immunoreactivity in the Central Nervous System of the rat - I cell bodies and nerve terminals. *Neurosci.*, 3:861-943.

López Antónnez, L. (1979). Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. Limusa, México, 544-557.

Mason, S.T. and Fibiger, H.C. (1978). Kainic acid lesions of the striatum: Behavioural sequelae similar to Huntington's chorea. *Brain Res.*, 155: 313-329.

McCulloch, J., Savaky, H.E. and Sokoloff, L. (1980). Influence of dopaminergic systems on the lateral habenula of the rat. *Brain Res.*, 194: 117-124.

McGeer, P.L. and McGeer, E.G. (1976a). 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: 65-79.

- McGeer, E.G. and McGeer, P.L. (1976b). Duplication of biochemical changes of Huntington's disease by intrastriatal injections of glutamic and kainic acids. *Nature*, 263: 517-519.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., Sherer, U. and Sinsh, K. (1977). A glutamatergic corticostriatal path? *Brain Res.*, 128: 369-373.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G. and Hattori, T. (1978). Kainic acid as a tool in Neurobiology. In: *Kainic acid as a tool in Neurobiology*, E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.), Raven Press, New York, 123-138.
- McGeer, P.L., McGeer, E.G., Hattori, T. and Vincent, S.R. (1979). Kainic acid neurotoxicity and Huntington's disease. In: *Adv. in Neurology*, T.N. Chase et al., (Eds.), Raven Press, New York, 23:577-591.
- McGeer, E.G., Staines, W.A. and McGeer, P.L. (1984). Neurotransmitter in the basal ganglia. *J. Can. Neurol. Sci.* 11: 89-99.
- Meyer, D.K., Bienfeld, M.C., Oertel, W.H. and Brownstein, M.J. (1982). Origin of cholecystokinin-containing fibers in the caudate-putamen. *Sci.*, 215: 187-188.
- Nagy, J.I., Carter, D.A., Lehmann, J. and Fibiger, H.C. 1978a. Evidence for a GABA-containing projection from the entopeduncular nucleus to the lateral habenula in the rat. *Brain Res.*, 145: 360-364.
- Nagy, J.I., Carter, D.A. and Fibiger, H.C. 1978b. Anterior striatal projections to the globus pallidus, entopeduncular nucleus and substantia nigra in the rat: The GABA connection. *Brain Res.*, 158: 15-29.
- Nagy, J.I., Vincent, S.R., Lehmann, J., Fibiger, H.C. and McGeer, E.G. (1978c). Use of kainic acid in the localization of enzymes in the substantia nigra. *Brain Res.*, 149: 431-441.
- Nakamura, S., Engel, J. and Goldstein, M. (1978). Blockade of lersotrile or amphetamine induced turning behaviour by haloperidol and clozapine. *Comm. Psychopharmacol.*, 2: 185-190.
- Neckers, L.M., Speciale, S.G. and Wyatt, R.J. (1978). Serotonin turnover in raphe nuclei: Effect of habenula lesions. *Fed Proc.*, 37:923.
- Nicolaou, N.M., Garcia-Munoz, M., Arbuthnott, G.W. and Eccleston, D. (1979). Interactions between serotonergic and dopaminergic systems in rat brain demonstrated by small unilateral lesions of the raphe nuclei. *Eur. J. Pharmacol.*, 57: 295-305.
- Nishikawa, T. and Scatton, B. (1984). The inhibitory GABAergic

influence on the striatal serotonergic neurons depends upon the habenulo-raphe pathways. *Brain Res.*, 304:157-161.

Oberlander, C., Hunt, P.F., Dumont, C. and Boisser, J.R. (1981). Dopamine independent response to unilateral intranigral injections of serotonin. *Life Sci.*, 28:2595-2601.

Olinas, M.C., De Montis, G.M., Concu, A., Tagliamonte, A. and DiChiara, G. (1978). Intranigral kainic acid: Evidence for nigral non-dopaminergic neurons controlling posture and behaviour in a manner opposite to the dopaminergic ones. *Eur. J. Pharmacol.*, 49: 223-232.

Palkovits, M., Saavedra, J.M., Jacobowitz, D.M., Kizer, J.S., Zaborsky, J. and Brownstein, M.J. (1977). Serotonergic innervations of the forebrain: effect of lesions on serotonin and tryptophan hydrolase level. *Brain Res.*, 130:121-134.

Park, M.R., Falls, W.M. and Kitai, S.T. (1982). An intracellular HRP study of the rat globus pallidus. I. Responses and light microscopic analysis. *J. Comp. Neurol.* 211: 284-294.

Pasquier, D.A., Kemfer, T.L., Forbes, W.B. and Morgane, P.J. (1977). Dorsal raphe, substantia nigra and locus coeruleus: interconnections with each other and the neostriatum. *Brain res. Bull.*, 2:323-339.

Patiño, F. (1985). Tesis para obtener el grado de Maestría en Investigación Biomédica Básica. Centro de Investigaciones en Fisiología Celular. U.N.A.M.

Phillipson, O.T. (1980). Identification of neurons of origin providing the dopamine innervation of lateral habenula. *J. Physiol.*, 303:71-72.

Phillipson, O.T. and Griffith, A.C. (1980). The neurons of origin for mesohabenular dopamine pathways. *Brain Res.*, 197: 213-218.

Phillipson, O.T. and Pycocock, C.J. (1981). Dopamine neurons of ventral tegmental area project to both medial and lateral habenula. *J. Anat.*, 133:127.

Phillipson, O.T. and Pycocock, C.J. (1982). Dopamine neurones of the ventral tegmentum project to both medial and lateral habenula: Some implications for habenular functions. *Exp. Brain Res.*, 45:89-94.

Pickel, V.M., Tong, H.J. and Reis, D.J. (1976). Monoamine synthesizing enzymes in the central dopaminergic, noradrenergic and serotonergic neurons. *J. Histochem. Cytochem.*, 24:792-806.

Pieri, M., Schaffner, R., Pieri, L., Da Prada, M. and Haefely, W. (1978). Turning in MFB-lesioned rats and antagonism of neuroleptic-induced catalepsy after lisuride and LSD. *Life Sci.*, 22: 1615-1622.

- Prado-Alcalá, R., Grinberg-Zylberbaum, J., Álvarez-Leefmans, J. and Brust-Carmona, H. (1973). Suppression of motor conditionings by injection of 3M HCl in caudate nuclei of cats. *Physiol. and Behav.*, 10:59-64.
- Prado-Alcalá, R. and Wise, A. (1984). Brain stimulation reward and dopamine terminal fields. I. Caudate, putamen, nucleus accumbens and amygdala. *Brain Res.* 297: 265-274.
- Peacock, C.J., Tarsy, D. and Marsden, C.D. (1975). Inhibition of circling behaviour by neuroleptic drugs in mice with unilateral 6-hydroxydopamine lesion of striatum. *Psychopharmac.* 45: 211-219.
- Peacock, C.J. (1980). Turning behaviour in animals. *Neurosci.* 5:461-514.
- Peacock, C.J. and Phillipson, D.T. (1984). A neuroanatomical and neuropharmacological analysis of basal ganglia output. In: *Handbook of Psychopharmacology*, L.L. Iversen, S.D. Iversen and S.H. Snyder (Eds.); Plenum Press, New York, 18:193-278.
- Reisdale, C.W. and Graybiel, A.M. (1981). The fronto-striatal projection in the rat and homogenates established by acetylcholinesterase histochemistry. *Brain Res.*, 208: 259-266.
- Reisine, T.D., Soubrié, P., Artsud, F. and Glowinsky, J. (1982). Involvement of the lateral habenula-dorsal raphe neurons in the differential regulation of striatal and nigral serotonergic transmission in cats. *J. Neurosci.*, 2:1062-1071.
- Reisine, T.D., Soubrié, P., Ferron, A., Blas, C., Romo, and Glowinski, J. (1984). Evidence for a dopaminergic innervation of the cat lateral habenula: its role in controlling serotonin transmission in the basal ganglia. *Brain Res.*, 308:281-288.
- Rinvik, E. and Grofová, I. (1970). Observations of the fine structure of substantia nigra in the cat. *Exp. Brain Res.*, 11: 229-248.
- Rommelspacher, H. and Strauss, S. (1980). Efferent of lesions of the raphe nuclei on the activity of catecholaminergic and serotonergic neurons in various brain regions of the rat in vivo. *J. Neurol. Trans.*, 49:51-62.
- Robinson, S.E. (1982). Effect of specific serotonergic lesions and cholinergic neurons in the hippocampus, cortex and striatum. *Life Sci.*, 32:345-353.
- Rosenblueth, A. (1980). El método científico. *Prensa Médica Mexicana, México*, pp. 70-75.
- Sachs, C. (1973). Development of the blood-brain barrier for 6-hydroxydopamine. *J. Neurochem.*, 20: 1753-1760.

- Samerin, R., Quattrone, A., Peri G., Ledinsky, H. and Consolo, S. (1978). Evidence of an interaction between serotonergic and cholinergic neurons in the corpus striatum and hippocampus of the rat brain. *Brain Res.*, 151:75-82.
- Samerin, R. and Gerattini, S. (1976). The serotonergic system in the brain and its possible functional connections with other systems. *Life Sci.*, 17:1201-1210.
- Sanberg, P.R., Lehmann, J. and Fibiger, H.C. (1978). Impaired learning and memory after kainic acid lesions of the striatum: A behavioral model of Huntington disease. *Brain Res.*, 149: 546-551.
- Schwarcz, R. and Coyle, J.T. (1977). Neurochemical sequelae of kainate injections in corpus striatum and substantia nigra of the rat. *Life Sci.*, 20: 431-436.
- Schwarcz, J.H. (1981). Chemical basis of synaptic transmission. In: *Principles of Neural Science*. E.R. Kandel and J.H. Schwarcz (Eds.). Elsevier, Amsterdam; 106-120.
- Schwarcz, R., Fuxe, K., Agnati, L.F., Hokfelt, T. and Coyle, J.T. (1979). Rational behavior in rats with unilateral striatal kainic acid lesions: a behavioural model for studies on intact dopamine receptor. *Brain Res.*, 170:495-495. LE; Schwarcz, M., Sontag, K.H. and Wand, P. (1984). Non-dopaminergic neurones of the reticular part of substantia nigra can exert static fusiform action onto flexors in cat. *J. Physiol.*, 354:333-344.
- Scheel-Kruger, J., Arnt, J., Møgelund, G., Olinas, M., Przewlocka, B., and Cristensen, A.V. (1980). Behavioral functions of GABA in basal ganglia and limbic system. *Brain Res. Bull.*, 5: 261-267.
- Shepherd, S.H. (1983). *Neurobiology*. Academic Press, New York, 32-55.
- Shinozaki, H. (1978). Discoveries of novel actions of kainic acid and related compounds. In: *Kainic acid as a tool in Neurobiology*. E.G. McGeer, J.W. Olney and P.L. McGeer (Eds.), Raven Press, New York, 17-36.
- Skaserbers, G., Lindvall, O. and Bjorklund, A. (1984). Origin, course and termination of the mesohabenular dopamine pathway in the rat. *Brain Res.*, 207:99-108.
- Skinner, B.F. (1975). *La conducta de los organismos*. Fontanela, Barcelona, 17-59.
- Skinner, B.F. (1977). *Ciencia y Conducta Humana*. Fontanela, Barcelona, 42-52.
- Soubrié, P., Reisine, T., Artaud, F. and Glowinski, J. (1981). Role of the habenula in modulating nigral and striatal in vivo

[3H]serotonin release in the cat. *Brain Res.*, 222:192-197.

Speciale, S.G., Neckers, L.M. and Wyatt, R.J. (1980). Habenular modulation on the raphe indolamine metabolism. *Life Sci.*, 27:2367-2372.

Srebo, R. and Lorens, S.A. (1978). Behavioral effects of selective midbrain raphe lesion in the rat. *Brain Res.*, 89:303-325.

Stille, G. and Christ, W.L. (1978). Dopaminergic transmission and mental disease. *Triangle*, 17:13-19.

Taber, E., Brodal, A. and Walberg, F. (1960). The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion. *J. Comp. Neurol.*, 114:161-188.

Tjornhammar, M-L., Schwarcz, R., Bartfai, T. and Fuxe, K. (1979). Guanylate cyclase activity increase after kainic acid lesion of the rat striatum. *Brain Res.*, 171:567-572.

Tye, N.C., Horsman, L., Wright, F.C., Large, B.T. and Pullar, I.A. (1977). Two dopamine receptors: supportive evidence with the rat rotational model. *Eur. J. Pharmacol.*, 45: 87-90.

Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxydopamine induced degeneration of the central monoamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 5: 107-110.

Ungerstedt, U. (1971a). Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, 367(8):1-48.

Ungerstedt, U. (1971b). Postsynaptic supersensitivity after 6-hydroxydopamine system. *Acta Physiol. Scand.*, 367(82): 69-73.

Ungerstedt, U. (1971c). Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol. Scand.*, 367(82): 49-68.

Ungerstedt, U. and Arbuthnott, G.W. (1970). Quantitative recordings of rotational behaviour in rats after 6-hydroxydopamine lesions of the nigrostriatal dopamine system. *Brain Res.*, 24: 485-493.

Uno, M. and Yoshida, M. (1975). Monosynaptic inhibition of thalamic neurons produced by stimulation of the pallidal nucleus in cats. *Brain Res.*, 99: 377-390.

Uretsky, N.J. and Iversen, L.L. (1970). Effect of 6-hydroxydopamine on catecholamine neurones in the rat brain. *J. Neurochem.*, 17: 269-278.

Van der Kooy, D. and Carter, D.A. (1981). The organization and striatal afferents of the efferents of the entopeduncular nucleus and adjacent areas in the rat. *Brain Res.*, 211: 15-30.

Van der Kooy, D., Hattori, T., Shannack, K. and Hornykiewicz, O. (1981b). The pallidal subthalamic in the rat anatomical and biochemical studies. *Brain Res.*, 204:253-268.

Versteeg, D.H.G., Van der Ginsten, J., DeLong, W. and Palkovit, M. (1976). Regional concentrations of noreadrenaline and dopamine in rat brain. 113:563-574.

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

Wang, R.Y. and Ashajanian, C.K. (1977). Physiological evidence for habenula a major link between forebrain and midbrain raphe. *Sci.*, 197:89-91.

Waddington, J.L. and Crow, T.J. (1979). Rotational responses to serotonergic and dopaminergic agonists after unilateral dihydroxytryptamine lesions of the medial forebrain bundle: Co-operative interactions of serotonin and dopamine in neostriatum. *Life Sci.*, 25:1307-1314.

Weiss, M. and Pellet, J. (1982). Raphe-Cerebellum Interaction. I. Effects of cerebellar stimulation and harmaline administration on single unit activity of midbrain raphe neurons in the rat. *Exp. Brain Res.*, 48: 163-170.

Wilson, C.J. and Phelan, K.D. (1982). Dual topographic representation of neostriatum in the globus pallidus of rats. *Brain Res.*, 243: 354-359.

Wright, A.K., Arbuthnott, G.W., Tulloch, I.F., Garcia-Munoz, M. and Nicolson, N. (1977). Are the striato-nigral fibers the feedback pathway? In: *Psychobiology of the Striatum*. A.R. Cools et al., (Eds.), Elsevier, Amsterdam, 31-50.

Wright, A.K. and Arbuthnott, G.W. (1980). Non-dopamine contains efferents of substantia nigra: the pathways to the lower brainstem. *J. Neural Trans.*, 47: 221-226.

Yoshida, M., Rabin, A. and Anderson, M. (1972). Monosynaptic inhibition of pallidal neurons by axon collateral of caudato-nigral fibers. *Exp. Brain Res.*, 15: 333-347.

Zainos, A., De Anda, R., Chavez, L. and Garcia-Munoz, M. (1984). Turning behaviour, barrel rolling and sensory neglect induced by picrotoxin in the thalamus. *Exp. Neurol.*, 83: 534-547.

RELACION DE FIGURAS, TABLAS Y DIAGRAMAS

RELACION DE TABLAS, FIGURAS Y DIAGRAMAS

-TABLAS-

SECCION A

1. Figura I-1. Principales vías aferentes y eferentes de la habénula.
2. Figura I-2. Esquemas de la distribución anatómica de los núcleos del rafe.
3. Figura I-3. Aferentes del núcleo del rafe dorsal y del núcleo del rafe medial.
4. Figura I-4. Principales eferentes del núcleo del rafe dorsal.
5. Figura I-5. Principales eferentes del núcleo del rafe medial.
6. Figura I-6. Esquema de la sección frontal del un cerebro humano, mostrando las principales conexiones y relaciones de los ganglios basales.
7. Figura I-7. Vías eferentes del cuerpo estriado.
8. Figura I-8. Aferentes al globo pálido y al núcleo entopeduncular.
9. Figura I-9. Eferentes nigrales.
10. Figura II-1. Principales neurotransmisores involucrados en el núcleo de la habénula lateral.
11. Figura II-2. Esquema de la principales vías que contienen serotonina en el sistema nervioso central de la rata.
12. Figura II-3. Principales neurotransmisores involucrados en los ganglios basales.
13. Figura III.1. Ejemplos de postura y de conducta de giro.

SECCION B

14. Figura 1. Aparato estereotáxico y sistema de anestesia.

15. Figura 2. Dispositivos de inyección.
16. Figura 3. Campo abierto utilizado para la observación de la conductas presentadas por los animales.
17. figura 4. Criostato para realizar cortes coronales.
18. Figura 5. Cortes coronales del cerebro de rata.
19. Figura 6. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas con ácido kainico en el núcleo de la habénula lateral.
20. Figura 7. Animal lesionado en el núcleo de la habénula lateral.
21. Figura 8. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas con ácido kainico en el núcleo del rafe dorsal
22. Figura 9. Animal lesionado en el núcleo del rafe dorsal.
23. Figura 10. Efecto de la administración i.p. de aporfina en ratas lesionadas con ácido kainico en el núcleo del rafe medial.
24. Figura 11. Animal lesionado en el núcleo del rafe medial.
25. ;Figura 12. Efecto de la administración intracraneal unilateral de ácido kainico en el núcleo de la habénula lateral.
26. Figura 13. Animal estimulado en el núcleo de la habénula lateral.
27. Figura 14. Efecto de la estimulación en el núcleo de la habénula lateral en animales lesionados en el núcleo del rafe dorsal.
28. Figura 15. Animal lesionado en el núcleo del rafe dorsal y estimulado en el núcleo de la habénula lateral.
29. Figura 16. Efecto de la estimulación en el núcleo de la habénula lateral en animales lesionados en el núcleo del rafe medial.
30. Figura 17. Animal lesionado en el núcleo del rafe medial y estimulado en el núcleo de la habénula lateral.

-TABLAS-

1. TABLA I. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas o con falsa lesión en el núcleo de la habénula lateral.
2. TABLA IA. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas en todo el núcleo de la habénula lateral.
3. TABLA IB. Efecto de la administración i.p. de haloperidol en ratas lesionadas en el núcleo de habénula lateral.
4. TABLA II. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas o con falsa lesión en el núcleo del rafe dorsal.
5. TABLA III. Efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas o con falsa lesión en el núcleo del rafe medial.
6. TABLA IV. Efecto de la estimulación en el núcleo de la habénula lateral.
7. TABLA V. Efecto de la estimulación en el núcleo de la habénula lateral en animales lesionados en el núcleo del rafe dorsal.
8. TABLA VI. Efecto de la estimulación en el núcleo de la habénula lateral en animales lesionados en el núcleo del rafe medial.
9. TABLA VII. Resumen de datos obtenidos por efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas con ácido kainico.
10. TABLA VIII. Resumen de datos obtenidos por efecto de la administración i.p. de apomorfina en ratas lesionadas con ácido kainico.

-DIAGRAMAS-

1. DIAGRAMA 1. Disposición de los grupos en diseño experimental.
2. DIAGRAMA 2. Disposición de los grupos en diseño experimental.