

80  
2ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE PSICOLOGIA

EL SISTEMA PREFRONTAL Y LA ALTERNANCIA  
ESPACIAL DIFERIDA, EFECTOS DE LA ADMINISTRACION  
SISTEMICA DE UN ANTAGONISTA DOPAMINERGICO.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADA EN PSICOLOGIA  
P R E S E N T A  
ALICIA ELIZABETH HERNANDEZ ECHEAGARAY

Director de Tesis: Dr. Simón Brailowsky.



Cd. Universitaria,  
México, D. F.

1992.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

## ABREVIATURAS

Acetilcolina	ACH
Adenosina-monofosfato	AMP
Complejo amigdalino	CA
Corteza cingulada	CC
Corteza entorrinal	CE
Corteza motora	CM
Corteza parietal	CP
Corteza prefrontal	CPF
Corteza premotora	CPM
Corteza temporal	CT
Dopamina	DA
Dopaminérgicas	DAs
Desviación estandar	D.S.
Electroencefalograma	EEG
Error estandar	E.S.
Núcleo dorsomedial talámico	DM
Formación hipocampal	FH
Acido gama-amino-butírico	GABA
Hipotálamo	H
Locus coeruleus	LC
Núcleo acumbens	NA
Núcleo (cuerpo) estriado	NE
Núcleos del rafe	NR
Núcleo reticular talámico	nR
Sistema colinérgico basal del cerebro anterior	SCCA
Sustancia nigra	SN
Tegmento mesencefálico ventral	VMT
Area ventral tegmental	VTA

## RESUMEN.

En los mamíferos, la corteza prefrontal forma parte del sistema integrador de la conducta. Esta región cerebral recibe una vasta inervación de estructuras subcorticales como el núcleo dorsomedial talámico y del área ventral tegmental.

Las fibras provenientes de VTA son dopaminérgicas, su lesión (ó destrucción) ocasiona déficits en tareas conductuales como la respuesta diferida y la alternancia espacial diferida en humanos, primates no-humanos, y roedores.

Con base a estos antecedentes, el objetivo de este trabajo fué evaluar en roedores, los efectos de la administración sistémica de un antagonista dopaminérgico (el haloperidol), en la retención y en la adquisición de una tarea de alternancia espacial, empleando para ello un laberinto en T.

Se hace una revisión bibliográfica de las alteraciones que se observan después de una lesión prefrontal, del papel que desempeña el sistema dopaminérgico telencefálico en algunas conductas asociadas a la función prefrontal, así como del empleo de neurolépticos para bloquearlo.

Se aborda la metodología empleada presentándose los resultados y la discusión.

Se llevaron a cabo dos experimentos en los que se administró el mismo fármaco (haloperidol) en igual dosis(0.1mg/kg). El primero se diseñó para observar los efectos del haloperidol sobre la ejecución de una tarea de alternancia espacial previamente aprendida, no observándose alteraciones en la ejecución de la tarea, cuando se compara con el grupo al cual se le dió el vehículo del fármaco (ácido ascórbico). El objetivo del segundo experimento fué indagar si el haloperidol alteraba la adquisición de una tarea de alternancia espacial. El haloperidol tampoco produce efectos deletereos sobre la adquisición de la tarea cuando se le compara con el grupo control.

En ambos experimentos, se observó un incremento en las latencias con las que se realiza la tarea.

Los resultados se discuten en términos de las alteraciones motoras encontradas, sugiriéndose que se deben a una alteración producida por el fármaco en el sistema nigroestriatal y la especificidad del haloperidol por el receptor dopaminérgico D2.

La ausencia de efectos cognitivos del haloperidol se discute en términos de dosis eficaces a nivel de subtipos de receptores dopaminérgicos y su localización diferencial en estructuras córticales vs subcorticales.

## INDICE

<b>I</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
	-El síndrome prefrontal	2
<b>II</b>	<b>ORGANIZACION ANATOMICA</b>	
	<b>DE LOS LOBULOS FRONTALES</b>	<b>5</b>
	-Corteza Prefrontal	5
	-Delimitación	5
	-Anatomía macroscópica	6
	-Aferentes	6
	-Eferentes	10
<b>III</b>	<b>FUNCIONES DE LA CORTEZA PREFRONTAL</b>	<b>11</b>
	<b>ESTUDIOS CONDUCTUALES</b>	
	-Tareas de respuesta diferida	11
	-Estudios Electrofisiológicos	15
	-Estudios de lesión	16
	-Estudios de la modulación neuroquímica de la actividad prefrontal	17
<b>IV</b>	<b>LA DOPAMINA EN LAS FUNCIONES PREFRONTALES</b>	<b>18</b>
	-Generalidades sobre el sistema dopaminérgico cerebral	.19
	- Funciones de los sistemas telencefálicos	20
	- Neuroquímica de los sistemas dopaminérgicos	23

<b>-Acción de los neurolépticos sobre mecanismos dopaminérgicos</b>	<b>25</b>
<b>- Clasificación de neurolépticos</b>	<b>28</b>
<b>- Empleo de bloqueadores dopaminérgicos en el estudio de las funciones prefrontales</b>	<b>29</b>
<b>- Efectos de la administración de haloperidol</b>	<b>30</b>
<b>V TRABAJO EXPERIMENTAL</b>	
<b>ANTECEDENTES ESPECIFICOS</b>	<b>32</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>32</b>
<b>HIPOTESIS</b>	<b>32</b>
<b>MATERIALES Y METODO</b>	<b>33</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>41</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>49</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>51</b>

***Hubiera deseado comenzar  
esta historia a la manera  
de las cuentos de hadas,,  
para quienes comprenden la vida  
habría parecido mucho más cierto.***

**Antoine de Saint- Exupery  
"El principito".**

## INTRODUCCION

Todos los organismos vivos incluidos los humanos, están sujetos en todo momento a una gran cantidad de estímulos ambientales.

La respuesta integrada a estos estímulos requiere de la organización temporal de la conducta. Las respuestas observables son los actos motores, precedidos por la programación cerebral que integra la información que le está llegando al organismo.

Algunas estructuras cerebrales juegan un papel determinante en el análisis y procesamiento de las señales para esta organización.

En los mamíferos, los lóbulos frontales forman parte del sistema integrador que permite ajustar la conducta a las demandas internas y externas al organismo. Entre las funciones asociadas a los lóbulos frontales están las llamadas funciones "corticales superiores", la regulación del alertamiento y el tono a través de la activación de la formación reticular del tallo cerebral (Bianchi, 1895; Luria, 1966). El interés sobre la participación de los lóbulos frontales en las tareas cognitivas y en la conducta social data de hace más de 100 años (ver Goldman-Rakic, 1984).

Los primeros datos que se tuvieron de esta zona cerebral, provienen del área clínica (Milner, 1964; 1975). Desde mediados del siglo XIX, se observaron dificultades cognitivas y emocionales en sujetos que presentaban una lesión en los lóbulos frontales. Harlow, en 1848, describe cambios de personalidad en un paciente que había sufrido una lesión frontal. Este, presentaba vacilación, caprichos, pobre planeación e impulsividad incontrolable como consecuencia del accidente, signos totalmente ajenos a su personalidad antes de la lesión (ver Fuster, 1989).

Los tumores, las lobotomías (Milner, 1964), así como los accidentes vasculares, infecciosos y degenerativos de esta región cerebral permitieron la descripción de las alteraciones frontales (Fuster, 1989). Tal fué el caso de las lesiones sufridas por muchos soldados en la segunda guerra mundial descritas por el investigador soviético A.R. Luria, quien detalló minuciosamente diferentes cuadros neurológicos postlesión (Luria, 1966). Brenda Milner, en 1964, reporta que de un grupo de 71 pacientes quirúrgicos, aquellos en

que la región dorsolateral de la corteza prefrontal había sido retirada, presentaban problemas en la memoria de corto plazo, realizando errores de tipo perseverativo.

Los pacientes con lobotomías muestran problemas en la ejecución de movimientos dirigidos (Kolb y Milner., 1981), en la organización de respuestas secuenciadas (Petrides y Milner., 1982a; Milner, 1982) y en la planeación de estrategias (Smith y Milner., 1984).

El estudio experimental de la función de la corteza frontal se ha llevado a cabo principalmente en monos. Jakobsen demostró que el daño prefrontal producía alteraciones en la ejecución de tareas de respuesta diferida, pero no tenía efectos evidentes sobre la discriminación visual o sobre la actividad motora; la lesión de otras áreas corticales no producía estos déficits (ver Rosenkilde, 1983). Bianchi (1895) había reportado que en estudios realizados en monos y perros donde la corteza prefrontal había sido mutilada, había una incapacidad para llevar a cabo procesos complejos y se presentaban alteraciones colaterales en los movimientos rotatorios del cuerpo, distorsiones oculomotoras y visuales.

Todos estos hallazgos han sugerido que el área prefrontal regula un tipo de conducta en la cual no están involucradas las respuestas motoras "per se", mecanismos visuales, motivacionales ó procesos de aprendizaje en general (Rosenkilde, 1983), ya que la lesión de la corteza prefrontal no causa un déficit motor o sensorial evidente, ni hay alteraciones en el coeficiente intelectual (C.I.) (ver Milner, 1982), sino que en estos pacientes disminuye la habilidad para planear y organizar sus actividades diarias (Petrides y Milner., 1982b).

### **Síndrome Prefrontal**

A partir de los hallazgos clínicos y experimentales se ha llegado a la conclusión de que la patología prefrontal depende de la extensión y la localización de la lesión, pudiendo presentarse alteraciones predominantemente conductuales, cognitivas o afectivas. Al conjunto de estas alteraciones se le conoce como el síndrome prefrontal (Stuss y Benson., 1984).

A continuación se hace una breve descripción de los cuadros psicofisiológicos y neurológicos que caracterizan al síndrome prefrontal, tomando como base la clasificación realizada por Fuster (1989), haciendo hincapié en aquellos que

involucran procesos de integración temporal de la conducta como la atención y la memoria espacial y a corto plazo.

**Alteraciones en la atención:** El desorden que más prevalece en los sujetos con daño prefrontal es un déficit en la atención. Existe una tendencia a distraerse porque no se suprime el "ruido de fondo" y por lo tanto los estímulos relevante no son tomados en cuenta; esto tampoco permite concentrarse en un estímulo particular durante un determinado tiempo, afectándose la ejecución de tareas aritméticas sin la ayuda gráfica, ó aquellas que requieren de gran meditación (Milner, 1964; Goldman-Rakic et al., 1983; Milner y Petrides., 1984; Fuster, 1989).

Generalmente hay confusión, y alteraciones en la vigilancia (ver Stuss y Benson, 1984). Los pacientes con lesión frontal son menos conscientes de los eventos que los rodean, en particular, si la lesión afecta la porción dorsolateral de la convexidad prefrontal; tienen problemas para realizar tareas de comparación diferida, hay desinterés por el medio ambiente, por la conducta social y disminuye la exploración prevaleciendo la apatía (Fuster, 1989). En monos, gatos, perros y ratas, la lesión de esta región, altera la capacidad para ejecutar tareas de respuesta diferida (Rosenkilde, 1983; Kolb, 1984; Fuster, 1984, 1989).

Otro tipo de alteración que se puede presentar, es la inatención o negligencia. En ella, el sujeto no es consciente de una parte de su cuerpo. Aunque se manifiesta principalmente en pacientes con lesión parietal unilateral (Mesulam, 1981; Fuster, 1989), o con la lesión del cuerpo estriado (Altar et al., 1984), también se ha presentado en pacientes (Fuster, 1989) y en monos con lesión frontal.

**Alteraciones en la motricidad:** Las lesiones prefrontales, aunque no invadan la corteza motora y premotora, pueden inducir desórdenes de la motricidad espontánea, o de la conducta motora dirigida (Fuster, 1981; 1985). Dentro de los desórdenes en la motricidad espontánea puede haber hipocinesia o hipercinesia. La primera se caracteriza por una disminución en la motricidad, puede presentarse en pacientes con una lesión en la región dorsolateral de la corteza prefrontal; la hipercinesia se caracteriza por un aumento excesivo en la motricidad (inquietud e impulsividad) en humanos y en primates no humanos, como consecuencia de una lesión orbitofrontal.

Los **desórdenes de la conducta motora dirigida** se refieren a aquellos que son causados por un déficit cognitivo que impide la organización de la conducta motora. En roedores con una lesión en la corteza frontal medial, se han observado deficiencias en el uso coordinado de los movimientos de los miembros anteriores cuando comen o sostienen un objeto (ver Kolb, 1984).

**Desórdenes de la integración temporal:** Esta alteración se refiere a una incapacidad para iniciar o llevar a cabo nuevas estrategias en una situación dirigida a una meta, así como la incapacidad de planeación a futuro. La mayor distinción entre los déficits que presentan los pacientes con lesión frontal y aquellos con lesión diencefálica o en lóbulo temporal, es que los primeros tienen problemas para la integración de la información espacio-temporal (ver Schacter, 1987).

La lesión frontal puede producir una alteración conocida como perseverancia, la cual es una conducta que se repite constantemente a pesar de que las circunstancias ambientales le indiquen al sujeto que es errónea, dando como resultado un comportamiento de tipo inadaptativo (Fuster, 1989).

**Alteraciones en la memoria:** Comúnmente hay impedimentos en la memoria de corto plazo y en la memoria de trabajo, pero el paciente con lesión frontal no desarrolla un síndrome amnésico. De hecho, el sujeto prefrontal es capaz de adquirir, retener y recordar la información (Taylor et al., 1990) pero es más susceptible a la interferencia (Milner et al., 1985). La corteza prefrontal parece subyacer a la retención temporal de información específica, en su organización y secuenciación (Schacter, 1987).

También pueden producirse alteraciones en el control de la mirada (Milner, 1982; Fuster, 1989) y en la percepción (Milner et al., 1984; Fuster, 1986; 1990).

En resumen, se sabe que los lóbulos frontales son esenciales para el razonamiento abstracto (Fuster, 1989, Goldman-Rakic, 1984), la organización de la conducta en un tiempo y un espacio futuros (Fuster, 1984, Kesner, 1989), la iniciativa, la creatividad y la visión del mundo (Goldman-Rakic et al., 1983, 1984). Su lesión por consiguiente, provoca el conocido síndrome prefrontal, durante el cual hay dificultad para adaptarse a la vida diaria, no sólo por los cambios de personalidad, que pueden ser desde patologías simples como las

perseverancias hasta las demencias de tipo Pickwick y Alzheimer (Fuster, 1989), sino por la incapacidad de organizar las actividades diarias, porque no se pueden ordenar temporalmente los movimientos para llevar a cabo una conducta inmediata o a futuro (Milner et al., 1985).

## **ORGANIZACION ANATOMICA DE LOS LOBULOS FRONTALES**

En el hombre, los lóbulos frontales ocupan la tercera parte de la corteza cerebral y surgen anteriores al sulcus central. No son una estructura unitaria (Goldman-Rakic, 1981). Se les reconocen tres subdivisiones: a) la corteza motora (área 4), b) la corteza premotora (área 6 y 8) y c) la corteza prefrontal (área 8 a 15,46,47 de Brodmann), que en el primate se caracteriza por la presencia de una capa de células granulares (capa IV) (ver Goldman-Rakic, 1987). Las cortezas motora y premotora por su parte, son agranulares; la última se distingue de otras áreas corticales por tener células piramidales gigantes (capas 4 y 5) (Goldman-Rakic 1984). (ver fig. 1)

### **CORTEZA PREFRONTAL**

Una gran cantidad de estudios se han llevado a cabo para dilucidar no sólo la anatomopatofisiología de las alteraciones de los lóbulos frontales, sino los mecanismos que subyacen al funcionamiento normal de ellos. De especial interés ha sido la corteza prefrontal (CPF) por sus características de corteza de asociación, también conocida como "silenciosa", pues su estimulación no produce efectos motores ni sensoriales, como en el caso del área somatosensorial y motora (6,4, 2,3,5,7, de Brodmann) (ver Rosenkilde, 1983).

#### **Delimitación**

La morfología externa de la región frontal varía entre especies por lo que es difícil generalizar la delimitación precisa de la CPF (Leonard, 1969; Rosenkilde, 1983). Sin embargo, dentro de los mamíferos, ciertos surcos pueden ser identificados como homólogos y usados como guía para entender la organización cortical, ya que algunos principios generales se mantienen (Krieg, 1942; Goldman-Rakic, 1981; Fuster, 1989). La región prefrontal de la corteza antiguamente se definió por las fibras de proyección que le llegan del núcleo dorsomedial (DM) del tálamo. Hoy en día se sabe que otras zonas subcorticales

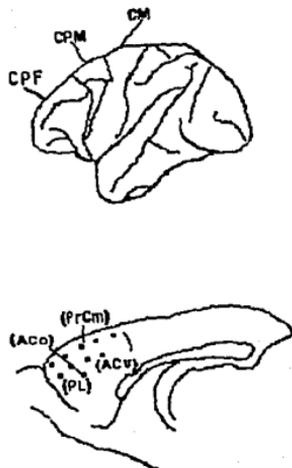


FIG. 1.-

Se muestra la ubicación de la corteza prefrontal en primates y roedores. En el diagrama superior se presenta una vista lateral de las subdivisiones del lóbulo frontal del mono rhesus. En la porción inferior de la figura se muestra el área cortical que recibe la innervación del núcleo dorsomedial talámico (zona punteada) la cual se ha considerado como la región prefrontal de la rata. Se señalan las áreas que conforman la corteza prefrontal medial: Prefróbica (PL), área medial precentral (PrCm), división dorsal del área cingulada anterior (ACd), división ventral del área cingulada anterior (ACv).

(Tomado de Leonard, 1969; Goldman-Rakic, 1982 y Rosenkilde, 1983).

también envían proyecciones a la corteza prefrontal; tal es el caso del área ventral tegmental (VTA) dopaminérgica (Divac et al., 1978; Lindvall et al., 1978; Levitt et al., 1984a,b). Además, el DM no sólo envía axones a esta área de la corteza, sino que también proyecta a otras regiones cerebrales anteriores como son las cortezas cingulada y motora suplementaria (Goldman-Rakic y Porrino, 1985). Inclusive las proyecciones de otros núcleos talámicos se sobrelapan con las del DM en las regiones frontales; tal es el caso de los núcleos talámicos medial, ventral, anterior (Goldman-Rakic y Porrino, 1985; Rosenkilde, 1983), paratenial y posterodorsal (Divac et al., 1978; Kolb, 1990).

En la práctica, se sigue tomando como referencia al DM para establecer su homología con otras especies, y dilucidar su desarrollo filogenético (Kolb, 1984; 1990), debido a la organización puntual que existe en especies superiores (Goldman-Rakic, 1981). Al parecer esta conexión se mantiene a lo largo de la escala filogenética (ver fig. 2a).

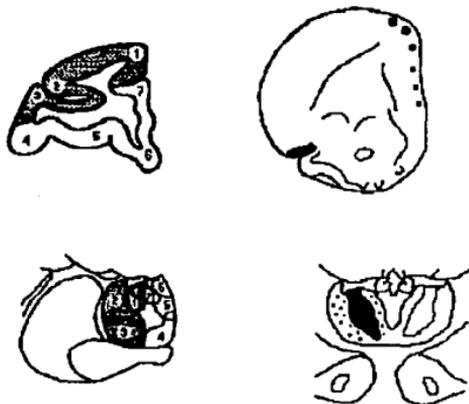
## **ANATOMÍA MACROSCOPICA**

Quizá las características funcionales que presenta la CPF, se deban al tipo de conexiones que mantiene con otras estructuras cerebrales. Esta región junto con sus eferentes al estriado (Fonnum et al., 1981) forman lo que se conoce como el sistema prefrontal. Aquí, nosotros consideraremos a las estructuras aferentes y eferentes de esta zona cerebral, que participan en la organización temporal de la conducta como parte del sistema prefrontal. Funcionalmente hablando, este sistema involucra principalmente a cuatro estructuras quienes se encuentran relacionadas entre sí anatómicamente: la corteza prefrontal, el estriado dorsomedial, el núcleo talámico dorsomedial y el área ventral tegmental.

### **AFERENTES**

#### **Núcleo Dorsomedial Talámico.**

En el hombre (Barr y Kierman., 1986), mono (Goldman-Rakic, 1981; 1985), gato (Musil y Olson., 1988) y rata (Kolb, 1984; 1990; Sesack et al., 1989) el núcleo dorsomedial



**FIG. 2.-** Esquema de las proyecciones del núcleo dorsomedial talámico a la corteza prefrontal en mono rhesus (izquierda) y en rata (derecha). En cortes sagitales a nivel prefrontal (arriba) y talámico (abajo). Obsérvese la organización topográfica que conservan las eferentes talámicas en sus blancos corticales. En las figuras de la izquierda, los números en el corte talámico indican qué área inervan en la corteza; mientras que en la derecha las marcas talámicas indican el área cortical que inervan. (Tomados de Leonard, 1969 y Goldman-Rakic et al., 1985)

talámico proyecta sobre la corteza prefrontal, pero se desconoce el sistema neuroquímico involucrado en estas fibras de proyección cortical (Peinado et al., 1983).

En los primates no humanos y en los roedores, la CPF, está definida por la proyección del dorsomedial ( Leonard, 1969; Kolb, 1984). Originalmente Rose y Woolsey encontraron, en el mono, tres subdivisiones en el DM sugiriendo que había diferencias en su estructura y conectividad (ver Leonard, 1969), describiendo una porción medial magnocelular que proyecta sobre la superficie orbital del lóbulo frontal; una porción lateral parvocelular que alcanza la corteza dorsolateral y el extremo paralaminar sobre el sulcus arcuato. Actualmente se considera que la corteza prefrontal está dividida por la proyección del DM en frontal dorsolateral y frontal orbital.

Al igual que en los primates, en la rata las proyecciones del DM a la corteza se encuentran topográficamente organizadas. Mientras en el mono el DM presenta tres subdivisiones, en la rata sólo se observan dos áreas separadas y discontinuas de la proyección dorsomedial: un área medial y una orbital o lateral; la porción medial contiene proyecciones de la porción lateral del MD, mientras que la porción lateral de la corteza recibe proyecciones de la porción medial. La convexidad dorsolateral del hemisferio, incluyendo el polo frontal, no reciben proyecciones de este núcleo. Ninguno de los blancos del dorsomedial en la corteza de la rata tiene una clara granulación en su capa IV (Leonard, 1969; Divac et al., 1978; Lindvall et al., 1978; Kolb, 1984; 1990; Goldman-Rakic, 1987)(ver Fig. 2b).

#### **Aferentes de otros núcleos talámicos:**

Se ha demostrado que otros núcleos talámicos también proyectan a la corteza prefrontal: los situados en la línea media, el anteromedial, el ventral anterior (Preuss y Goldman-Rakic., 1987), el ventral dorsal, el reticular, el paratenial, el pulvinar, el paracentral, el parafascicular, el central, el lateral y el reuniens (Jacobson et al., 1978; Condé et al., 1989; ver Fuster, 1989).

#### **TEGMENTO MESENCEFALICO**

En los mamíferos, las fibras que proyectan a la corteza prefrontal, se originan de los grupos A9 y A10, y proveen de la aferencia dopaminérgica a esta región cerebral formando

el sistema mesocortical, el cual parece estar presente sólo en ésta especie de animales (Parent et al., 1984).

Las aferentes dopaminérgicas (DAs) a la corteza están localizadas en áreas restringidas (Levitt et al., 1984a) y coinciden con los campos de proyección de neuronas no-noradrenérgicas provenientes del DM (Ferron et al., 1984).

En humanos (Keyser et al., 1989) como en diferentes especies de monos se ha demostrado la innervación dopaminérgica a la corteza prefrontal (Brown y Goldman-Rakic., 1977; Bjorklund et al., 1978; Lindvall et al., 1978; Lewis et al., 1986), encontrándose a través de inmunocitoquímica (Lewis et al., 1988), una distribución laminar heterogénea. En primates no-humanos, la región que recibe mayor densidad de fibras dopaminérgicas, es el área 9 (convexidad dorsomedial) mientras que la zona prefrontal que posee menor cantidad de estas fibras son el área 46 (superficie dorsal) y la 10 (polo frontal). En el área 9 la distribución laminar de las fibras dopaminérgicas es uniforme, pero en aquellas regiones donde existe poca densidad, las fibras DA se encuentran en las capa I y V-VI.

En ratas, las fibras dopaminérgicas que proyectan sobre el lóbulo frontal se dividen en tres sistemas: el anteromedial, el suprarinal y el supragenual (Lindvall et al., 1978; Lewis et al., 1986).

El sistema anteromedial envía fibras que ascienden del mesencéfalo a través del haz del cerebro medio cruzando la región septal para llegar e innervar todas las capas de la región pregenual (ver Thierry et al., 1984) y supragenual de la corteza prefrontal medial. El sistema suprarinal es una continuación del sistema anteromedial e innerva las capas corticales basales (V- VI) de la corteza peririnal. Finalmente, el sistema supragenual proyecta a las capas I-III de la corteza del mismo nombre (Divac et al., 1978) y a las capas II y III de la corteza cingulada anterior (Lindvall y Bjorklund., 1982). Los cuerpos neuronales de estos tres sistemas se originan en un agrupamiento de células del mesencéfalo conocidos como A10 y A9 (Ungenstein, 1971; Emson y Koob., 1978) que corresponden al área ventral tegmental (VTA) y a la sustancia nigra (SN) respectivamente (Bjorklund y Lindvall., 1986; Fallon, 1988)(ver fig 3).

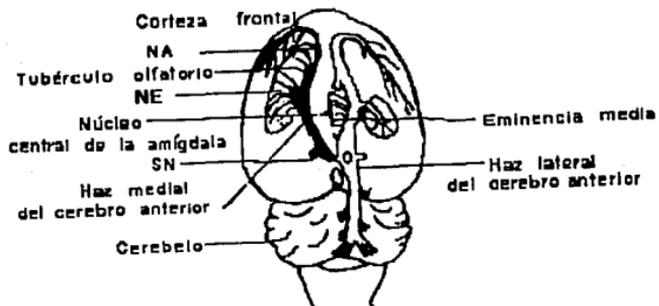
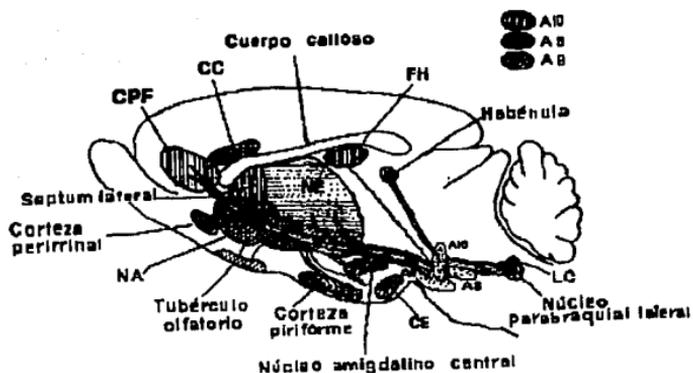


FIG. 3.- Esquema de las proyecciones dopaminérgicas al telencéfalo. En A) se muestra en un corte sagital A 10 que representa al área ventral tegmental (rayas verticales), A 9 a la sustancia nigra pars compacta (rayas horizontales) y A 8 al campo retrorubral (rayas diagonales). B) Es un corte ventral de la trayectoria del haz medial del cerebro anterior (Tomado de Ungerstedt, 1971 y Roth et al., 1987).

Estudios inmunocitoquímicos (Van Eden et al., 1987) revelan que los tres sistemas de proyección dopaminérgica pueden distinguirse en la corteza prefrontal de la rata; las terminales del sistema anteromedial y suprarinal se distribuyen en las capas basales de la corteza prefrontal medial y orbital, respectivamente, mientras que el sistema supragenual termina en plexos de las capas superficiales de la corteza prefrontal organizándose de acuerdo a las subdivisiones citoarquitectónicas de las áreas prefrontales.

Berger y cols., (1991) comentan que, en la rata, las células dopaminérgicas que se distribuyen en las capas profundas (V-VI) son diferentes en morfología (lisas) y se originan en A10, mientras que las capas superficiales son inervadas por fibras varicosas y delgadas que provienen de A9.

A los haces de fibras dopaminérgicas que inervan a la corteza, se les conoce en conjunto como sistema mesocortical (Fibiger, et al., 1986). (ver fig. 3)

#### **OTRAS AFERENTES**

En primates no humanos y roedores se han descrito proyecciones a la corteza prefrontal provenientes del Locus coeruleus (LC) (Lewis et al., 1988; Lindvall et al., 1978), de los núcleos del rafe (NR) (Lewis et al., 1985, 1986; Yoshida et al., 1989; Mantz et al., 1990), del sistema colinérgico de la base del cerebro anterior (SCCA) (Mayo et al., 1984; Gaykema et al., 1991), de la formación hipocampal (FH) (Goldman-Rakic et al., 1984) y el presubículo (Ferino et al., 1987a; White et al., 1990), del hipotálamo (H) (Jacobson et al., 1978) y del complejo amigdalino (CA) (Porrino et al., 1981; ver Fuster, 1989). Otras zonas corticales también se conectan con la corteza prefrontal, como la corteza parietal (CP) posterior (Schwartz y Goldman-Rakic, 1984; ver Goldman-Rakic, 1987 y Kolb, 1990), la corteza temporal (CT) principalmente del sulcus temporal superior (Jacobson et al., 1977), la corteza del cíngulo (CC) (ver Fuster, 1989) la visual, la auditiva, la somatosensorial, la premotora y la límbica (Barbas y Mesulam., 1985). Es importante decir que existen proyecciones locales entre las diferentes áreas que comprenden la corteza prefrontal (Jacobson y Trojanowski., 1977).

## **EFERENTES**

En el mono, existen proyecciones prefrontales a la corteza parietal (ver Goldman-Rakic, 1987), temporal, retrosplenial, y entorrinal (ver Fuster, 1989) así como al campo frontal visual (Barbas y Mesulam., 1981), y al giro del cíngulo (Pandya et al., 1971). También proyecta a estructuras subcorticales como: el estriado dorsal (Goldman y Nauta., 1977; Alexander et al., 1986), el globo pálido, el subtálamo, el claustró, y la sustancia nigra (ver Fuster, 1989) También existe una proyección importante hacia áreas límbicas como el hipotálamo, el septum (ver Fuster, 1989) y el hipocampo (Goldman-Rakic et al., 1984), a los núcleos talámicos reticular, pulvinar y supragenículado (Preuss y Goldman-Rakic., 1987) y al colículo superior (Goldman y Nauta., 1976).

En la rata, las eferentes corticales inervan: la corteza perirrinal, la cingulada, la retrosplenial, (ver Kolb, 1984), la entorrinal, (White et al., 1990) y la corteza prefrontal del hemisferio contralateral. Las estructuras subcorticales que son inervadas por esta área cortical son: el cuerpo estriado (Divac, 1984), el núcleo acumbens (Mc Donald, 1991), los núcleos talámicos de la línea media (Ferino., et al 1987b), el núcleo dorsomedial (Kolb,1984; Fuster, 1989), el reticular (Cornwall y Phillipson., 1988), el anterior, el ventromedial, y los núcleos intralaminarés (ver Fuster, 1989). Otras zonas como el estrato dorsal del cuerpo caloso, el tubérculo olfatorio, el subtálamo, el hipotálamo y el mesencéfalo también reciben eferentes de la corteza prefrontal (Leonard, 1969, Jacobson et al.1978, Fuster, 1989, Mc Donald 1991). Algunos haces de fibras corticales parecen llegar a la habénula lateral y ventral, a la sustancia gris central y al colículo superior (Leonard, 1969) (ver fig. 4 y 5).

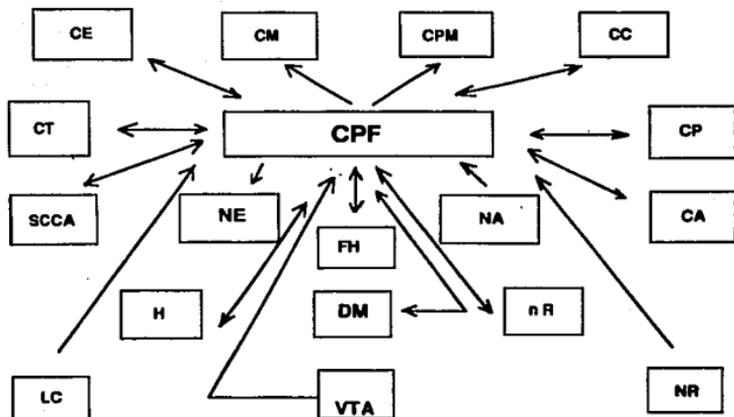


FIG. 4.- Diagrama que muestra las aferentes y eferentes principales de la corteza prefrontal. CE (corteza entorrinal), CM (corteza motora), CPM (corteza premotora), CC (corteza cíngulada), CT (corteza temporal), CPF (corteza prefrontal), CP (corteza parietal), H (hipotálamo), DM (núcleo dorsomedial talámico), VTA (área ventral tegmental), nR (núcleo reticular), SCCA (sistema colinérgico de la base del cerebro anterior), NE (núcleo estriado), CA (núcleo acumbens), NR (núcleos del rafe), FH (formación hipocampal).

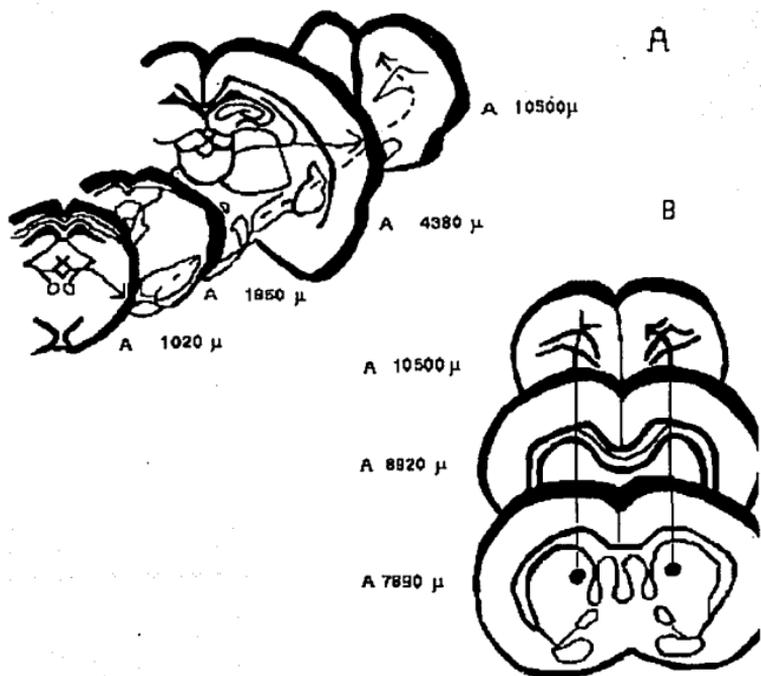


FIG. 5.-

Esquema del sistema prefrontal en la rata.

En cortes sagitales se muestran: A) aferentes y B) eferentes; y la posición aproximada de los cortes. (Tomado de Thierry et al., 1988)

*Yo entendía sólo una pequeña parte de las cosas que se decían dentro de las paredes de mi cráneo.  
Sólo más tarde, cuando empecé a investigar aprendí que,  
por debajo de las transmisiones superficiales,  
el material de la parte delantera del cerebro,  
que era lo que había estado recibiendo originalmente,  
el lenguaje se desvanecía siendo sustituido por formas del pensamiento  
universalmente inteligibles que iban mucho más allá de las palabras.*

**Salman Rushdie  
"Hijos de la media noche".**

## **FUNCIONES DE LA CORTEZA PREFRONTAL**

Una vez que se descubrió la importancia de la corteza prefrontal en pacientes que sufrían de algún daño como la epilepsia o tumores (ver introducción) se comenzaron a realizar estudios más específicos que iban desde la evaluación conductual hasta el análisis neuroquímico.

Para analizar las funciones de los sistemas cerebrales en una conducta en particular, generalmente el investigador debe hacer uso de paradigmas que le permitan inferir la participación de un determinado sistema. En el caso de la CPF, se han diseñado tareas que intentan reproducir eventos a los cuales el sujeto se enfrenta en su vida diaria, como son el elegir una conducta u otra, para hacer tal o cual cosa y además poderla reproducir con éxito todas las veces que la realice. La corteza prefrontal como posible centro integrador de la conducta espacio-temporal requiere entonces de diseños experimentales que evalúen estos atributos.

El principal tipo de tareas empleadas para estudiar este tipo de funciones son las pruebas de respuesta espacial diferida. Estas tareas las introdujo Hunter en estudios psicológicos y de psicología comparada (Goldman-Rakic, 1987) para demostrar la capacidad de representación de los sujetos. La existencia de un retardo entre un estímulo clave y la respuesta, así como el que su ejecución requiere de la habilidad para responder a una situación determinada con base en el almacenamiento previo de información relevante, es la principal característica de estas tareas (Millar, 1990). Existen diferentes versiones de la tarea. A continuación se hace una reseña de las variantes de este tipo de tareas que han permitido detallar con más precisión la función de la corteza prefrontal.

### **TAREAS DE RESPUESTA DIFERIDA**

**1. Tarea de respuesta diferida:** En la versión clásica de esta tarea; al sujeto se le muestra la localización de comida que se encuentra en un contenedor, se baja una pantalla que le impide continuar observando la escena, después de un retardo de varios segundos se levanta la pantalla y el sujeto tiene que elegir entre dos contenedores idénticos, ubicados en

diferentes lugares, aquel que contiene la comida (ver Goldman-Rakic, 1983; 1987; Diamond, 1990; Millar, 1990).

**II. Tarea de alternancia espacial diferida:** En esta tarea el reforzador también se pone en uno de dos compartimentos iguales, pero en esta situación el animal no ve el lugar en donde es colocado porque se realiza durante el periodo de retardo y la situación experimental impide por medio de un panel opaco o de una compuerta que se mire el lugar donde se coloca el reforzador que generalmente se trata de alimento. El sujeto para ser reforzado, debe alternar correctamente su elección; el reforzador es puesto a la derecha o a la izquierda de éste de manera alternada (ver Goldman-Rakic, 1987; Millar, 1990).

**III. Tarea de inversión:** En esta condición experimental el sujeto comienza a ser recompensado por elegir a un objeto ó lugar determinado, cuando el animal aprende a discriminar el objeto o el lugar al cual debe responder para ser recompensado, se cambian las condiciones de reforzamiento, reforzándolo ahora por elegir un objeto ó lugar con el cual no se le recompensaba (ver Rosenkilde, 1983 y Goldman-Rakic, 1987).

**V. Tarea de ir, no-ir:** Aquí, el sujeto debe aprender a discriminar entre un estímulo que le indica que el reforzador está presente (ir), de otro negativo que le señala la ausencia del mismo (no-ir), para poder dar una respuesta (Yamatami et al., 1990).

**VI. Tareas de igualación a la muestra visual diferida:** En esta tarea la ejecución de la respuesta depende de la presentación de un estímulo que sirve como muestra, seguido por un periodo de retardo, después de éste, el estímulo muestra se presenta junto con otro. Al animal se le recompensa siempre y cuando elija el estímulo que fué usado como muestra (Goldman-Rakic, 1987).

Existen otras tareas que se emplean para evaluar la conducta espacio-temporal como son:

**Tarea de navegación de Morris:** Consiste en hacer que las ratas aprendan a localizar una plataforma ligeramente sumergida en un tanque circular para escapar del agua. Esta tarea requiere el uso de claves espaciales (Morris, 1984).

**Prueba de Mapas:** Se trata de que el animal aprenda a ir a un punto específico que está definido por claves distales. Se puede emplear una variante de la prueba de

diferentes lugares, aquel que contiene la comida (ver Goldman-Rakic, 1983; 1987; Diamond, 1990; Millar, 1990).

**II. Tarea de alternancia espacial diferida:** En esta tarea el reforzador también se pone en uno de dos compartimentos iguales, pero en esta situación el animal no ve el lugar en donde es colocado porque se realiza durante el periodo de retardo y la situación experimental impide por medio de un panel opaco o de una compuerta que se mire el lugar donde se coloca el reforzador que generalmente se trata de alimento. El sujeto para ser reforzado, debe alternar correctamente su elección; el reforzador es puesto a la derecha o a la izquierda de éste de manera alternada (ver Goldman-Rakic, 1987; Millar, 1990).

**III. Tarea de inversión:** En esta condición experimental el sujeto comienza a ser recompensado por elegir a un objeto ó lugar determinado, cuando el animal aprende a discriminar el objeto o el lugar al cual debe responder para ser recompensado, se cambian las condiciones de reforzamiento, reforzándolo ahora por elegir un objeto ó lugar con el cual no se le recompensaba (ver Rosenkilde, 1983 y Goldman-Rakic, 1987).

**V. Tarea de ir, no-ir:** Aquí, el sujeto debe aprender a discriminar entre un estímulo que le indica que el reforzador está presente (ir), de otro negativo que le señala la ausencia del mismo (no-ir), para poder dar una respuesta (Yamatami et al., 1990).

**VI. Tareas de igualación a la muestra visual diferida:** En esta tarea la ejecución de la respuesta depende de la presentación de un estímulo que sirve como muestra, seguido por un período de retardo, después de éste, el estímulo muestra se presenta junto con otro. Al animal se le recompensa siempre y cuando elija el estímulo que fué usado como muestra (Goldman-Rakic, 1987).

Existen otras tareas que se emplean para evaluar la conducta espacio-temporal como son:

**Tarea de navegación de Morris:** Consiste en hacer que las ratas aprendan a localizar una plataforma ligeramente sumergida en un tanque circular para escapar del agua. Esta tarea requiere el uso de claves espaciales (Morris, 1984).

**Prueba de Mapeo:** Se trata de que el animal aprenda a ir a un punto específico que está definido por claves distales. Se puede emplear una variante de la prueba de

navegación de Morris, o emplear un laberinto radial de 8 brazos en donde el animal debe alcanzar el criterio establecido por el experimentador (v.g. visitar los 8 brazos del laberinto sin repetir ninguno).

Para examinar las funciones prefrontales, se han variado algunos de los factores que están presentes en estas tareas como son: la duración del retardo, la modalidad del estímulo, la forma de la respuesta, la dirección espacial, el número de ensayos por sesión (Busber y Schmidt., 1990) el aparato en que se evalúan (ver Rosenkilde, 1983), etc.

Otros parámetros que se emplean en la evaluación de las funciones prefrontales, son los patrones conductuales de ingesta y acumulación de alimento o la conducta materna y sexual, ya que estos requieren de secuencias de actos motores coordinados (ver Kolb, 1984).

En pacientes humanos se usan las siguientes pruebas:

**Test de Wisconsin:** Esta prueba consiste en la presentación de 4 cartas que tienen diferente color, figura y número de elementos. Estas cartas se le presentan al paciente de manera aleatoria, y tiene que elegir sin que se le informe, primero las cartas por su color, luego por su forma y finalmente por el número de elementos que contienen, repitiéndose la rutina al terminar esta secuencia (Milner, 1964; Kolb, 1984).

**Test del objeto permanente de Piaget o tarea AB (A no B) de Piaget:** Es similar a la prueba de respuesta diferida. El niño mira un reforzador oculto en uno de dos lugares separados (A ó B). Después de un periodo de retardo, el niño tiene que encontrar el objeto que sirve de reforzador, el objeto no se cambia de sitio hasta que el niño elige el lugar correcto (Diamond, 1985; 1988). Según Piaget, esta prueba refleja el origen de la intencionalidad y de las operaciones formales en los procesos cognitivos del niño (Goldman-Rakic et al., 1983). Las tareas de respuesta diferida y la AB de Piaget son similares, ambas requieren del mismo circuito neural, de control inhibitorio de otras respuestas y de capacidades de memoria (Diamond, 1990).

**Test de Stroop:** El evaluador presenta una serie de cartas en las que los nombres de los colores se encuentran pintadas en un color diferente al que se lee en ellas. Los sujetos deben reportar el color de la palabra; sin embargo en la mayoría de los casos evaluados

existe una tendencia a reportar el contenido de la palabra escrita (ver Goldman-Rakic, 1987).

**Test de Hanoi:** En esta prueba, se pretende que la meta se alcance una vez que se sigan ciertos pasos (o submetas) en un orden correcto, por lo que con base en una representación del pasado debe darse una respuesta futura. Los pacientes con lesiones frontales no pueden generar nuevas respuestas (ver Goldman-Rakic, 1987).

## ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS.

Los métodos electrofisiológicos han sido de gran utilidad para estudiar el comportamiento de las células de la corteza prefrontal durante la ejecución de tareas conductuales.

Estas investigaciones han demostrado que en monos estas células se activan durante las diferentes fases de la tarea de respuesta diferida. El tipo de actividad encontrada depende de las condiciones que se estén evaluando; generalmente se encuentra un incremento de la actividad durante el periodo de retardo y el de la ejecución de la respuesta. Entre los primeros estudios que se realizaron, Stamm y Rosen, en 1963 (ver Fuster, 1973), encontraron un potencial negativo registrando la superficie de la corteza prefrontal cuando se iniciaba el periodo de retardo de una tarea de respuesta diferida. Posteriormente, Fuster encuentra con registros extracelulares, que las células en esta zona de la corteza responden de manera irregular cuando el animal está en reposo, pero cuando comienza el entrenamiento, las células se pueden clasificar de acuerdo a la fase de la tarea: ante la presentación del estímulo que sirve como señal, durante el período de retardo y en la ejecución de la respuesta motora, agrupándolas en seis tipos de células de acuerdo a su patrón de disparo (Fuster, 1973).

Algunos investigadores han clasificado estos patrones de acuerdo al tipo de tarea que se ejecuta (Yamatami et al., 1990). Además de estas características, se han encontrado neuronas que responden ante las cualidades visuales de los estímulos (Quintana et al., 1988) y aquellas que se activan ante las propiedades reforzantes de la recompensa (Yajeva et al., 1988).

Otros estudios muestran que estas neuronas prefrontales sincronizan su actividad durante el periodo de retardo (Fuster et al., 1982), exhibiendo durante éste, diferentes patrones de disparo dependiendo de su duración (Kojima y Goldman-Rakic, 1982). La actividad de estas células parece ser sensorial así como la de sus vecinas, sin embargo, sugieren la intervención de procesos que probablemente sean mnésicos (Kojima y Goldman-Rakic., 1982; Fuster, 1984). Al parecer durante el retardo las células comienzan a disparar rápidamente terminando o disminuyendo su actividad una vez que este periodo

termina; cuando la tarea implica responder a un estímulo cuya ubicación en el espacio cambia, las características del disparo de estas neuronas también cambian (Goldman-Rakic, 1987).

Se ha demostrado que esta corteza participa en la iniciación de movimientos voluntarios (ver Fuster, 1981; 1990). Con la técnica de potenciales relacionados a eventos, se ha encontrado, que los pacientes con una lesión dorsolateral presentan una reducción o abolición del potencial de preparación (readiness potencial) (Jaswinder et al., 1990).

### **ESTUDIOS DE LESION**

Además de la investigación con técnicas electrofisiológicas, también se han realizado ablaciones circunscritas a la corteza prefrontal, tratando de reproducir las lesiones que se obtienen después de una lobotomía o por un tumor o simplemente para observar qué le pasa a la conducta sin esta área cortical. Este tipo de procedimientos en la corteza prefrontal de monos, perros, gatos y ratas produce impedimentos en las tareas de respuesta espacial diferida, de alternancia espacial, de igualación retardada, y en la de ir no ir; sin embargo, el déficit no parece presentarse cuando no hay retardo en la tarea, lo cual sugiere un déficit en utilizar la información espacial almacenada (ver Divac, 1974; Markowitsch et al., 1980; Rosenkilde, 1983; Kolb, 1984). La lesión de la corteza prefrontal lateral de la rata (ver Rosenkilde, 1983) o la orbito frontal del primate (Goldman-Rakic et al., 1983; 1987) no afecta la ejecución de las tareas de alternancia espacial y de respuesta diferida; sin embargo los déficits en el alertamiento y emocionales se asocian a su lesión (ver Schacter, 1987).

La lesión de la porción lateral mas no de la porción medial de la corteza prefrontal en la rata, impide la ejecución de tareas de reforzamiento diferencial de tasa bajas de respuesta (DLR) (ver Rosenkilde, 1983; Finger et al., 1987). Datos similares se han reportado en monos. Al parecer existe una diferenciación entre las funciones de la corteza prefrontal medial y la corteza prefrontal lateral de la rata y entre la corteza dorsolateral y orbitofrontal del primate. La medial de la rata y la dorsolateral del mono parecen ser homólogas (Kolb, 1984) y su lesión afecta procesos cognitivos.

La lesión de estructuras relacionadas con la corteza prefrontal como el neostriado (ver Divac, 1984), el DM (Kolb et al., 1982) y el VTA (Kessler y Markowitsch., 1981), también producen impedimentos similares a los encontrados con la lesión prefrontal.

### **ESTUDIOS DE LA MODULACION NEUROQUIMICA DE LA ACTIVIDAD PREFRONTAL**

La actividad de las células de la corteza prefrontal está modulada por varias aferentes corticales y subcorticales; la estimulación del VTA induce un potencial postsináptico excitatorio seguido de uno inhibitorio. Al parecer la dopamina (DA) ejerce un efecto excitatorio sobre las interneuronas GABAérgicas que están sobre las células piramidales de algunas capas de la corteza (III,V,VI) (Penit-Soria et al., 1987; 1989). En la rata, la estimulación del tegmento mesencefálico ventral (VMT), conformado por el VTA (A10) y la sustancia nigra (SN) pars compacta (A9), bloquea la excitación inducida por el DM en la CPF en el 75% de las células. Sin embargo, las células inhibidas por VTA pueden excitarse con la estimulación del DM o por estímulos nociocéptivos (Mantz et al., 1988).

Existe una superposición de las fibras provenientes de VTA y del DM (Ferron et al., 1984; Kolb 1990), lo cual sugiere que la actividad de las células prefrontales puede estar siendo modulada por VMT (VTA-SN). Ahora, a pesar de que la mayoría de las neuronas de la corteza prefrontal son controladas por las vías dopaminérgicas de VMT, las fibras noradrenérgicas provenientes del locus coeruleus (LC) parecen regular una población pequeña de las células de esta zona, pues la estimulación del LC produce inhibición en el 75% de las células de las capas III-VI; sin embargo su estimulación no puede bloquear la excitación de las células prefrontales provocada por la estimulación del DM (Mantz et al., 1988). También existe una proyección inhibitoria proveniente de los núcleos del rafe (serotoninérgicos) hacia la corteza, pues su estimulación disminuye la actividad espontánea de la corteza (Mantz et al., 1990).

*Se extiende a nuestras espaldas  
un fantástico panorama temporal  
que se pierde en un pasado  
remotísimo  
del que apenas sabemos nada.*

**Carl Sagan  
"Los dragones del Edén".**

## LA DOPAMINA EN LAS FUNCIONES PREFRONTALES.

Existe evidencia experimental del papel que juegan las catecolaminas dopamina (DA) y noradrenalina (NE) en la modulación de los estados de vigilia, alertamiento y sueño (Ongini y Longo, 1989). Ambas participan en la transmisión nerviosa como neurotransmisores pero parecen tener diferentes papeles a nivel fisiológico y conductual (Bjorklund y Lindvall, 1986; Ongini y Longo, 1989; Sacher, 1985).

El sistema dopaminérgico participa en la activación de la conducta, en los mecanismos de atención (Heilman et al., 1987) y en general, en el estado de alertamiento. Se ha observado que cuando se lesiona el sistema dopaminérgico que inerva la corteza frontal, se presentan déficits cognitivos o en la atención selectiva. Los cuerpos neuronales de estas catecolaminas, tienen conexiones con el núcleo reticular talámico, el cual se ha involucrado con las estructuras que subyacen al proceso de atención selectiva, lo cual podría dar cuenta de algunas de las alteraciones observadas cuando este sistema se lesiona. Aunado a esta conexión, el núcleo reticular está regulado por la corteza prefrontal (Cornwall y Phillipson., 1988) lo que indicaría que éstas estructuras pueden participar en un circuito neuronal que influencia las funciones prefrontales.

En los años 50's se descubrió la eficacia de las drogas neurolépticas para aliviar algunos de los síntomas de la esquizofrenia (ver Seeman, 1987a,b), y en los años 60's el papel de la DA en el control de la actividad psicomotora. Posteriormente, se sugirió su función en la enfermedad de Parkinson y, últimamente, se ha observado que los sistemas dopaminérgicos median estados conductuales específicos del cerebro (Bjorklund y Lindvall, 1984, 1986).

Para llegar a discernir el papel que desempeña la dopamina en las funciones mentales y motoras, tuvo que comprenderse cómo actuaban las drogas antipsicóticas; inicialmente se comenzó a estudiar los mecanismos que subyacían a la acción antipsicótica de la reserpina, fármaco que ya se mencionaba en los antiguos Vedas de la India para el tratamiento de padecimientos mentales, enfocándose primero en el estudio del mecanismo de acción de la serotonina (5HT), pues se pensaba que la reserpina bloqueaba el almacenamiento de la 5HT, causando una inhibición en su síntesis, y dando como resultado

una mejoría en los síntomas psicóticos (ver Sacher, 1985); sin embargo, años más tarde se mostró que la reserpina tenía efectos similares sobre otras monoaminas, como la noradrenalina, adrenalina y la dopamina. Entre la década de los 60's y los 70's, se encontró que la acción antipsicótica de la reserpina, la clorpromazina, el haloperidol y otros antipsicóticos se basaba en la interferencia con la transmisión dopaminérgica (Iversen et al., 1977; Seeman, 1981; 1987; Richelson, 1981; 1988). Lo cual permitió postular la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, esta suponía que los síntomas de la esquizofrenia se podían deber a la hiperactividad o hipersensibilidad de las neuronas DA en el sistema límbico y en regiones corticales y lo que hacían los antipsicóticos era normalizar su función (ver Spiegel, 1989). Por lo tanto, Carlsson (1987; 1989) y otros grupos han sugerido que la DA participa en tres grandes funciones: 1) En el control de las funciones mentales, particularmente en la esquizofrenia (aparentemente los niveles elevados de DA o sus agonistas exacerban los síntomas psicóticos y sus antagonistas los alivian (ver Seeman, 1987); 2) En el control de las funciones motoras (su hiperfunción provoca trastornos coreicos y su hipofunción Parkinson, distonías y trastornos extrapiramidales (Wooten y Trugman., 1989); 3) En las funciones neuroendócrinas (la dopamina controla la secreción de prolactina por la pituitaria anterior) (ver Seeman, 1987).

Además de la existencia de una hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia (Seeman, 1981; 1987b; Losonczy et al., 1987), también se ha planteado que la DA está relacionada con trastornos afectivos (ver Sacher, 1985).

#### **Generalidades de los sistemas dopaminérgicos cerebrales.**

Los cuerpos neuronales que dan lugar a los sistemas dopaminérgicos en el cerebro, se ubican en el tegmento mesencefálico formando un grupo heterogéneo de neuronas que se organizan en tres grandes sistemas: el mesotelencefálico, el mesodiencefálico, y el diencefaloespinal. El sistema mesotelencefálico, da origen a dos subsistemas, al mesoestriatal y al mesolímbico-cortical (Lindvall y Bjorklund., 1982).

Los cuerpos neuronales de los dos primeros sistemas se encuentran en los núcleos mesencefálicos: designados como A8, A9, y A10, mientras que el diencefaloespinal se origina en A11 (Lindvall y Bjorklund., 1982). En realidad no existen límites claros entre

ellos (Loughlin et al., 1984; Roth et al., 1987). Las fibras de A11 proyectan al cuerno dorsal de la médula espinal y se encuentra rostral a A 10 (Lindvall y Bjorklund., 1982), que a su vez, se localiza en el área ventral tegmental (VTA) e inerva áreas del sistema mesolímbico y mesocortical (v.g. núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, amígdala del lóbulo temporal y la corteza prefrontal) (Bjorklund y Lindvall., 1984). Lateral a éste se ubica A9 en el área periventricular formado por células de la sustancia nigra; este grupo proyecta sobre el estriado, mientras que el A8 ubicado en el campo retrorubral, contribuye a la inervación estriatal y mesolímbica pero no a la neocortical (ver Roth et al., 1987; Fallon, 1988). Estas fibras mesencefálicas en su trayecto al telencéfalo (corteza prefrontal, cabeza del núcleo caudado, núcleo accumbens y el septum) forman el haz medial del cerebro anterior (Bjorklund y Lindvall., 1984). (ver Fig. 3)

Estas agrupaciones celulares son heterogéneas no sólo en sus proyecciones y en sus aferencias, sino en los péptidos con los que coexisten, el tipo de neuronas que poseen, así como en sus propiedades neurofisiológicas y farmacológicas (Bunney et al., 1987).

### **Funciones de los sistemas telencefálicos**

#### **Sistema Mesoestriatal:**

El sistema mesoestriatal que incluye a los grupos A8 y A9, e inerva al estriado y al accumbens principalmente, se ha relacionado con las funciones motoras (Carlsson, 1989; Wooten y Trugman., 1989) y con algunos de los efectos de los fármacos antipsicóticos (White y Wang., 1983).

#### **Sistema mesolímbico cortical:**

La delimitación precisa de los grupos dopaminérgicos que conforman este sistema, así como su nomenclatura, no son muy exactas, ya que no existe una clara separación entre las funciones en las que participa el sistema mesocortical y el mesolímbico, pues existe una traslapación entre sus fibras y sus blancos de proyección. Ambos sistemas se relacionan con la conducta motora, la de ingesta, la iniciación de respuestas, la evitación activa, la integración sensoriomotora, la motivación y procesos de aprendizaje (ver Le Moal y Simon.,

1991). En particular, el sistema mesocortical se ha relacionado con las funciones frontales por la densidad de proyecciones encontradas en ella (ver introducción). A continuación se describen algunas de estas funciones:

#### I Sobre la actividad espontánea cortical:

El sistema DA mesocortical parece modular la actividad prefrontal pues aplicada iontopóricamente sobre la corteza, o estimulando el tegmento ventral se deprime la actividad espontánea de las células, principalmente de las capas III-VI, reduciendo la frecuencia del potencial y la amplitud de los potenciales postsinápticos sin cambiar la resistencia de la membrana (Phillis, 1984), inclusive la respuesta excitatoria inducida por el DM se bloquea con la estimulación del VMT. Cuando se destruyen las células DA ascendentes se impide la inhibición del VMT sobre la actividad prefrontal (Thierry et al., 1984).

#### II Participación en procesos conductuales:

La administración de bloqueadores dopaminérgicos, produce alteraciones motoras (Carter y Pycock., 1980; Dreher y Jackson., 1989), reduciendo en algunos casos la ingesta de alimentos (Willis et al., 1983; Mogenson y Wu., 1988).

Se sabe que la proyección mesencefálica a la corteza prefrontal está implicada en el control del estrés (Ravard et al., 1990), pues bajo situaciones estresantes, la utilización de dopamina aumenta en la corteza prefrontal (Thierry et al., 1976). Sin embargo, durante períodos de aislamiento continuo (8-12 semanas) la utilización de DA en la corteza disminuye, aumentando en el acumbens y el estriado (Blanc, 1980). Al parecer el sistema dopaminérgico juega un papel importante en la evaluación de las propiedades reforzantes de los estímulos, o por lo menos participa en situaciones conductuales que el sujeto percibe como agresivas (Ravard et al., 1990).

Por otro lado, la alteración del sistema dopaminérgico se ha involucrado con disturbios cognitivos como los vistos en la psicosis esquizofrénica, o en problemas de atención que involucren el procesamiento de la información (Levin, 1984).

En la psicosis esquizofrénica, los niveles de dopamina se incrementan junto con los receptores dopaminérgicos D-2 en la corteza (Stevens, 1979) y en el estriado (Seeman, 1984; 1987b). Sin embargo, este incremento de receptores puede ser una respuesta del tejido cerebral ante la administración de neurolepticos (Zeeberg et al., 1988). Conductualmente esto se asocia a la presencia de un cuadro psicótico, en donde los pacientes comúnmente muestran incapacidad para procesar la información que se les presenta (Richelson, 1981; ver Gray et al., 1991), que se ha traducido como un déficit en la filtración de la información sensorial; debido quizá a una fragmentación cognitiva y a una pérdida de atención (ver Stevens, 1979; Gray et al., 1991). Así, la pobre ejecución en estos pacientes puede resultar de anomalías en los procesos atencionales (Mansbach et al., 1988). Este tipo de disturbios, se han atribuido a disfunciones en la corteza límbica (Hokfelt et al., 1974a,b), prefrontal (Levin, 1984) y del estriado (Hornikiewicz, 1978).

En cuanto a los problemas en el procesamiento de la información por déficits atencionales en sujetos que no sufren de enfermedades como la esquizofrenia, se ha demostrado una correlación entre los déficits cognitivos que se van presentando con el transcurso de la edad y la disminución de los niveles de algunos neurotransmisores (Arnstén y Goldman-Rakic, 1985) como la dopamina en la corteza prefrontal (Goldman-Rakic y Brown, 1981) o en el neocórtex (Taylor et al., 1991), así como la disminución en la densidad de receptores dopaminérgicos en la corteza (Keyser et al., 1990). En animales viejos estos déficits se acentúan cuando se incrementa el grado de dificultad en las tareas con las que se está evaluando; por ejemplo, cuando el retardo de las tareas de respuesta diferida se hace más largo, la ejecución puede mejorarse con la administración de agonistas dopaminérgicos (Brozoski et al., 1979).

Las observaciones conductuales, farmacológicas y bioquímicas relacionadas con los neurolepticos (ver adelante) sugieren la participación de las neuronas dopaminérgicas que proyectan sobre el lóbulo frontal, en la patogénesis de la esquizofrenia, así como en alteraciones cognitivas, (Bunney, 1984; Glowinski et al., 1984).

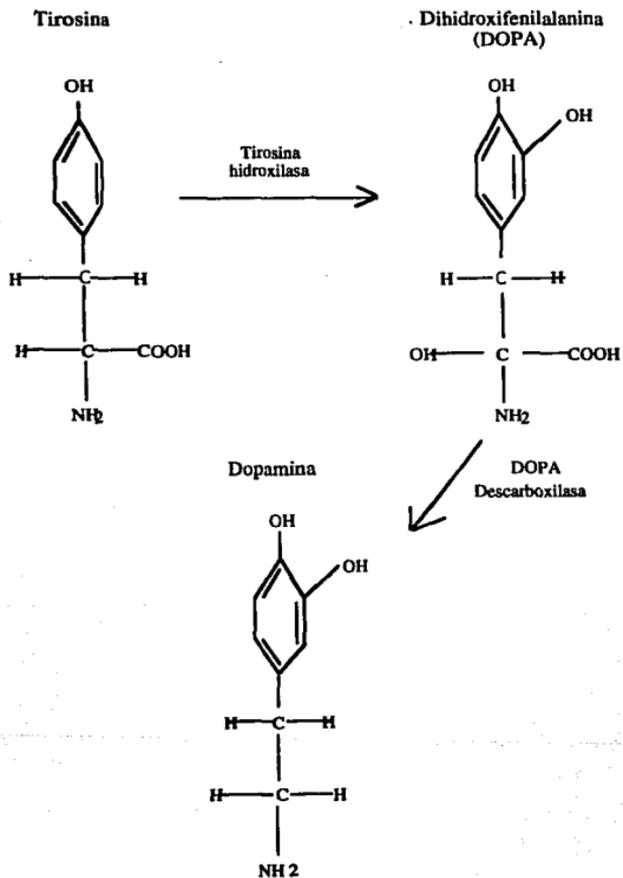
## **Neuroquímica de los sistemas dopaminérgicos.**

### **Síntesis y metabolismo**

La dopamina, al igual que la noradrenalina, proviene del mismo aminoácido precursor, la **tirosina**, que es obtenida de la dieta, y conducida al cerebro por medio de un sistema de transporte de aminoácidos neutros. La tirosina es convertida en 3,4 dihidroxifenilalanina (DOPA) por la enzima tirosina hidroxilasa; la DOPA es descarboxilada por otra enzima, la dopamina descarboxilasa para dar como producto a la dopamina (Fig. 6) que funciona como neurotransmisor en el sistema nervioso (Cooper et al., 1984; Roth et al., 1987).

Una vez sintetizada la dopamina, existen drogas que pueden inhibir su función en el cerebro. Entre los fármacos antagonistas de la dopamina se encuentran los tranquilizantes derivados de las dibenzodiazepinas a dosis terapéuticas y los antipsicóticos.

A continuación se menciona la clasificación de los antipsicóticos más conocidos (tabla 1).



**Fig. 6.-  
Metabolismo de la dopamina.**

**TABLA 1 . Drogas antipsicóticas que interactúan con el sistema dopaminérgico.**

(Tomada de Bradford, 1986) .

ANTAGONISTA	MECANISMO DE	EFECTOS	
	ACCION	FISIOLÓGICOS	
Benzodiazepinas	B	A	A
- clozapina	L	N	
	O	T	N
Butirofenonas	Q	R	T
- haloperidol	U	A	I T
- spiroperidol	E	N	
	O	Q	P I
Difenilbutil-piperidinas		U	S
-penfluoridol	D	I	I E
-pimozide	E	L	M
	L	I	C E
Fenotiacinas		Z	O
-clorpromazina	R	A	T
-flupenazina	E	N	T I
-tioridazina	C	T	I
	E	E	C
Tioxantenos	P	S	C
-clorprotixine	T	O	O
-flupentizol	O	S	
	R		

## **Acción de los neurolépticos sobre los mecanismos dopaminérgicos.**

Con el auge de la farmacología psiquiátrica se encontró que los neurolépticos eran efectivos para aminorar algunos de los síntomas de la esquizofrenia, como en el caso de las alucinaciones, las ilusiones de la esquizofrenia paranoide (Richelson, 1981; Seeman, 1981) o los disturbios en la atención, la percepción y la emoción (Stevens, 1979). Como se mencionó anteriormente, el principal sitio de acción de los neurolépticos son los receptores dopaminérgicos. De hecho la administración de dosis altas de L-DOPA (Di-hidroxifenilalanina), precursor de la DA, o de amfetamina (agonista dopaminérgico) exagera los síntomas de la esquizofrenia y provoca alucinaciones en pacientes parkinsonianos (Seeman, 1981).

### Acción sobre los receptores dopaminérgicos

Existen al menos dos subtipos de receptores dopaminérgicos: los D-1 y los D-2 ( Ongini y Longo., 1989), con propiedades diferentes y a menudo opuestas (ver tabla 2). Los receptores D1 localizados principalmente en la terminal postsináptica (ver Clark y White, 1989), estimulan a la adenil ciclasa (La Duron, 1983; Seeman, 1981; Orgini y Longo., 1989) incrementando la formación del AMP cíclico (AMPC); los D2, ubicados en la terminal pre y postsináptica (ver Clark y White., 1989), inhiben al AMPC en la mayoría de los tejidos, además de que pueden impedir el influjo del ión calcio y/o la activación de la fosfolipasa C (Stoof et al., 1988). Trabajos recientes han descritos otros subtipos de receptores DA: los D-3 y D-4, caracterizándolos de acuerdo a su afinidad por agonistas; los receptores D-3, como sitios de alta afinidad para dopamina, apomorfina y de baja afinidad para las butirofenonas. En el cuarto subtipo, existe afinidad para las butirofenonas y otros antagonistas dopaminérgicos y baja afinidad para agonistas (Creese et al., 1983).

En la Tabla ( 2) se describe la acción de algunas de estas drogas sobre estos tipos de receptores:

**TABLA 2 . Acción y rango de concentración eficaz de agonistas y antagonistas típicos sobre los subtipos de receptores dopaminérgicos. (Tomada de Bradford, 1986).**

DROGA	R E C E P T O R E S			
	D1	D2	D3	D4
apomorfina	agonista ( $\mu$ M)	agonista (nM)	agonista (nM)	agonista ( $\mu$ M)
bromocriptina	antagonista ( $\mu$ M)	agonista (nM)	N.E.	N.E.
butilfenonas	antagonista débil	antagonista (nM)	antagonista débil	antagonista (nM)
dopamina	agonista ( $\mu$ M)	agonista (nM)	agonista (nM)	agonista ( $\mu$ M)
molindone	inactivo	antagonista ( $\mu$ M)	N.E.	N.E.
fenotiacinas	antagonista (nM)	antagonista (nM)	N.E.	N.E.
sulpiride	inactivo	antagonista ( $\mu$ M)	N.E.	N.E.

$\mu$ M(micromolar), nM(nanomolar), N.E.(no especificado).

### Efectos sobre las propiedades fisiológicas de las células dopaminérgicas

Las células dopaminérgicas exhiben principalmente dos patrones de disparo: de espiga única o de espigas en ráfagas; no obstante existen células que pueden mostrar un patrón combinado (espiga única-ráfaga) y otras que son silentes (Grace, 1987).

Generalmente la administración iontoforética de dopamina sobre estas poblaciones neuronales, disminuye su actividad basal; al parecer el efecto neto de la dopamina es producir un potencial postsináptico inhibitorio (IPSP) prolongado (ver Seeman, 1981).

La administración aguda de drogas antipsicóticas, por el contrario, produce una activación celular, de tal forma que aquellas que presentan el patrón de espiga única pueden llegar a manifestar espigas en ráfaga, incrementar el grado de disparo de las células que disparan en ráfagas, pudiendo la población silente comenzar a disparar. En estudios crónicos, sin embargo, se ha visto una respuesta muy diferente a la observada en los estudios agudos, pues la mayoría de las células decrecientan su actividad hasta inactivarse; esta respuesta se debe a que la membrana celular se encuentra en una depolarización tónica que le impide generar potenciales de acción (Bunney, 1984; 1987; Grace, 1987), de manera que cuando se administran neurolepticos, éstos bloquean la depolarización celular (ver Seeman, 1981). La respuesta de esta población neuronal altera a su vez los efectos que ella produce sobre otras estructuras cerebrales, como la influencia inhibitoria en los ganglios basales (Waddington et al., 1988), y en estructuras asociadas (Besson et al., 1988), así como sobre los sistemas neuroquímicos con los que interactúan; por ejemplo; aumentan la liberación de acetilcolina (ACH) y del ácido gama amino butírico (GABA) (Saller y Salana., 1988).

### Sitios de acción de los fármacos antipsicóticos.

Existen diferentes afinidades de las drogas antipsicóticas por los receptores DA (Creese et al., 1976), así como regiones cerebrales más sensibles a la acción de los neurolepticos que otras (Bacopoulos et al., 1978): el estriado, el núcleo acumbens, el tubérculo olfatorio, la eminencia media, la sustancia nigra y la corteza prefrontal son estructuras particularmente sensibles al efecto de estos fármacos. La respuesta de la corteza prefrontal a antagonistas y agonistas DA se diferencia de la encontrada en otras estructuras como el estriado, en donde

además de los receptores a DA comunes existen autoreceptores que modulan la liberación de DA en la terminal presináptica (Bunney, 1984, 1988; Sesack et al., 1989). Las neuronas mesocorticales, para ser sensibles a los efectos de los neurolépticos, requieren de una mayor dosificación que la que se requiere para el sistema nigroestriatal (Thierry et al., 1984). Cuando se mide el recambio de DA en la corteza y se compara con la del estriado, los valores son diferentes; en la PFC es alto ( $t_{1/2}$ , 15 min) en comparación con el recambio en el estriado ( $t_{1/2}$ , 2h), la concentración de dopamina en la PFC es menor que en el estriado (Roth et al., 1987; Kolb, 1990).

### **Clasificación de los antipsicóticos**

Los antipsicóticos neurolépticos se clasifican en: benzamidas (v.g. sulfiride), butirofenonas (v.g. haloperidol), difenilbutilpiperidinas (v.g. pimozide) y fenotiacinas (v.g. clorpromacina).

También se clasifican de acuerdo a su efecto sobre A9 y A10 en típicas y atípicas. Las típicas o clásicas, decremantan la actividad espontánea de las neuronas de A9 y A10, mientras que las atípicas únicamente decremantan la actividad de las neuronas de A10 (Chiodo y Bunney., 1983; White y Wang., 1983).

Se sabe que los neurolépticos típicos tienen poco efecto sobre los receptores D-1. Es importante mencionar que la mayoría de los neurolépticos bloquean múltiples tipos de receptores para aminas como los serotoninérgicos (Tamminga y Gerlach, 1987). Este fenómeno puede deberse a la similitud existente entre la organización del sistema dopaminérgico y el serotoninérgico produciéndose con ello una superposición farmacológica entre ambos sistemas.

## **Empleo de bloqueadores dopaminérgicos en el estudio de las funciones prefrontales.**

Cuando se realizan manipulaciones farmacológicas sobre los sistemas dopaminérgicos pueden observarse alteraciones que van desde las motoras hasta las cognitivas. En lo que respecta a las funciones prefrontales, se ha observado que la destrucción de la vía dopaminérgica con la neurotoxina 6-Hidroxidopamina (6-OHDA), dejando intacto el sistema noradrenérgico, de monos entrenados en la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria espacial, provoca un déficit en la ejecución de las tareas que puede ser reversible administrando L- DOPA ( Brozoski et al., 1979). La actividad celular de la corteza prefrontal ante la administración iontóforética de DA durante una tarea de discriminación se activa durante la ejecución motora disminuyendo la latencia con que la actividad cambia. Dicha actividad se revierte cuando se administra flufenazina (un antagonista dopaminérgico). Al parecer la DA aumenta la actividad neuronal involucrada en la asociación de la información visual con la iniciación de la respuesta motora (Sawaguchi et al., 1986; 1987).

Marshall (1979a) demostró que la inyección unilateral de 6- OHDA en el VTA de animales pretratados con desmetilimipramina (para proteger a las células noradrenérgicas), producía una inatención somatosensorial para estímulos contralaterales, reversible con la administración de dosis pequeñas de  $\alpha$ -metil-para-tirosina o espiroperidol, o con la administración de apomorfina (Marshall y Gotthelf, 1979b). Un síndrome de inatención similar a este se ha encontrado después de lesionar electrofóticamente los axones DA en su trayectoria hacia estructuras corticales; en este caso se produce también catalepsia y acinesia (ver Marshall, 1979a). Sin embargo la proyección dopaminérgica al neocórtex parece ser más relevante para la localización somatosensorial que la proyección a la corteza (Altar et al., 1984).

La inyección de esta misma droga en la corteza prefrontal de ratas impide la adquisición de una tarea de alternancia espacial en un laberinto en T, no afectando su ejecución en un laberinto radial; sin embargo, a diferencia del trabajo de Marshall, en este

estudio encuentran hiperactividad (Busber y Schmidt., 1990). Este impedimento también es visible cuando los animales son entrenados en esta tarea y después de que la han adquirido son sometidos a la lesión con 6-OHDA + desmetilimipramina en la corteza prefrontal medial, pues se presentan impedimentos severos para alcanzar nuevamente el criterio de adquisición así como hiperactividad (Carter y Pycock, 1980). Este déficit se puede acompañar de conductas colaterales. Al parecer los animales desarrollan nuevas estrategias para readquirir la tarea (Simon et al., 1980).

### **Efectos de la administración de haloperidol.**

El haloperidol es un fármaco antipsicótico del tipo de las butirofenonas. Administrado de manera sistémica, alcanza su concentración máxima en el cerebro en los primeros minutos post- administración distribuyéndose y eliminándose de manera similar en varias regiones cerebrales (Hyde y Jerussi, 1987).

En sujetos humanos, su administración produce una reducción en la iniciativa, desinterés por el medio ambiente; en animales, produce en algunos casos alteraciones en la ejecución de algunas tareas cognitivas (ver Judd et al., 1987), atenúa el condicionamiento de lugar producido por anfetamina (Mirthani et al., 1986), la ejecución de la conducta operante, exploratoria y de ingesta, alterando su responsividad a la estimulación (ver Goodman et al., 1985).

Se clasifica dentro de los fármacos neurolépticos por los efectos que produce sobre el sistema extrapiramidal de humanos (Barnes et al., 1990) y roedores (Clow et al., 1980b), principalmente discinecias orofaciales, discinecia tardía y acatimia (ver Gualtierri y Guimond, 1981).

Su administración durante periodos prolongados, alarga el ciclo de actividad y reposo persistiendo este efecto después del término del tratamiento. Este mismo efecto se observa cuando el haloperidol se administra mediante minibombas osmóticas o por vía oral (Ellison et al., 1990). También puede producir sincronización del EEG en animales de laboratorio (Ongini y Longo., 1989) y decrementar la amplitud del componente N 50 de potenciales evocados auditivos en ratas y humanos (Adler et al., 1986).

Este antipsicótico afecta principalmente a los receptores dopaminérgicos D2, aunque también a los serotoninérgicos (5 HT-2) y a los  $\alpha$ -1 adrenérgicos (Tammimga y Gerlach, 1987). Los autoreceptores presinápticos pueden bloquearse con el haloperidol en concentraciones de más de 100nM inhibiendo la liberación de dopamina marcada ( $[^3\text{H}]\text{-DA}$ ), pero por debajo de esta concentración aumenta la liberación de  $[^3\text{H}]\text{-DA}$  en rebanadas de estriado (ver Seeman, 1981). La inhibición de la liberación de  $[^3\text{H}]\text{-DA}$  puede deberse a que no permite que entre calcio dentro de las células. Así, el neuroléptico puede inhibir el impulso presinápticamente y la secreción del neurotransmisor ó bloquear la conducción del impulso nervioso (Seeman, 1981).

Administrado en forma aguda, el haloperidol (0.1mg/kg) no produce un bloqueo en la depolarización, más bien incrementa el grado de disparo de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra (Pinnock, 1984). Sólo en aquellos animales en que se ha depletado la DA con 6-OHDA (Hollerman y Grace, 1989), o se ha administrado crónicamente, sí se produce un bloqueo de la depolarización (Chiodo y Bunney, 1983), disminuyendo el número de neuronas dopaminérgicas que disparan de manera espontánea en la sustancia nigra y en VTA (ver White y Wang, 1983).

En monos (Bacopoulos et al., 1978) y en ratas (Hernández y Hoebel, 1989) el haloperidol administrado en forma aguda, produce el incremento del metabolito principal de la dopamina, el ácido homovanílico (HVA) en el estriado, en la corteza frontal orbital, temporal y parietal, mientras que el tratamiento crónico incrementa el HVA de la corteza frontal dorsal y cingulada en monos, disminuyendo en la corteza prefrontal y el estriado de ratas. Estos resultados muestran una sensibilidad regional de este fármaco.

En dosis elevadas (0.5mg/kg) el haloperidol incrementa la concentración de DA en la corteza prefrontal y en el estriado, pero cuando la vía DA se ha lesionado parcialmente, este incremento sólo es evidente en la corteza prefrontal (Bean y Roth, 1991).

Prolongando su tratamiento se alteran las tasas de recambio de otros sistemas de neurotransmisión como son el de la ACh y del GABA (Mao et al., 1977), pudiendo potenciar con dosis bajas (0.1mg/kg) una hemiplejía inducida con GABA (Brailowsky et al 1986).

## **ANTECEDENTES ESPECIFICOS DEL PRESENTE TRABAJO.**

La participación de la corteza prefrontal y estructuras asociadas en la ejecución de tareas de alternancia espacial está bien establecida. Las tareas de respuesta diferida, alternancia espacial, ir o no ir, igualación retardada, son particularmente sensibles a los déficits cognitivos después de la lesión de alguna de las estructuras que conforman el sistema prefrontal (Divac, 1972; Markowitsch et al., 1977; 1980; Rosenkilde, 1983; Kolb, 1984; Simon et al., 1988; Fuster, 1989).

En roedores, las funciones prefrontales también se han evaluado empleando tareas de respuesta diferida, que involucran claves espaciales (Kolb et al., 1983; Brito y Brito., 1990), de reversión espacial (Kolb et al., 1974; 1983), y laberintos en Y o en T (Wickmar et al., 1973; Olton, 1979; Simon et al., 1980; Di Scala et al., 1990), llamados así por tener esa forma. Estos últimos han sido útiles para investigar no sólo las funciones del sistema prefrontal, sino otro tipo de sistemas como el septohipocampal (Brito y Thomas., 1981; Rawlins et al., 1982) y la cognición animal en general (Olton, 1979).

### **OBJETIVO**

Dado que la CPF participa en tareas de tipo atencional y de memoria espacial (Kolb, 1982, 1983, 1984; Rosenkilde, 1983; Brailowsky et al., 1989; Fuster, 1989; y Di Scala et al., 1990), y que esta región recibe una gran proyección dopaminérgica, en este trabajo se planteó evaluar la participación de este sistema neuroquímico en una tarea en la cual participa el sistema prefrontal. Para ello, se empleó una técnica farmacológica que permitiera antagonizar la actividad dopaminérgica, utilizando una tarea en donde las funciones del sistema prefrontal de roedores pueden ser estudiadas.

### **Hipótesis**

Puesto que diversos estudios apoyan la participación de los sistemas dopaminérgicos en las funciones del sistema prefrontal, es de esperar que su alteración pueda producir disturbios en tareas en las que este sistema interviene (Brozosky et al., 1979; Simon et al., 1980).

*El método científico  
no provee recetas infalibles  
para encontrar la verdad ...  
es la manera en que la ciencia  
inquire en lo desconocido*

**Mario Bunge**  
**"La ciencia su método y su filosofía".**

## **MATERIALES Y METODO**

### **SUJETOS:**

En ambos experimentos se emplearon ratas machos de la cepa Wistar de 200 a 250 gr. de peso al inicio del experimento, manteniéndose en jaulas individuales con alimento ad libitum y un ciclo luz/obscuridad de 12/12h. Todos los animales se privaron de agua al comenzar el experimento, permitiéndoles el acceso a ella 20 minutos diarios después de cada sesión.

### **LABERINTO:**

Se empleó un laberinto en T de madera en el cual se entrenó al animal en una tarea de alternancia espacial. El laberinto consta de un canal central en el cual se encuentra el compartimento de salida y de dos brazos situados uno a cada lado del canal central formando una letra T; el compartimento de salida se encuentra pintado de blanco para ser distinguido del resto del laberinto que únicamente está barnizado. Tanto el compartimento de salida como los brazos (compartimentos de llegada) del laberinto cuentan con una compuerta que al cerrarse aseguran que el animal permanezca en el compartimento. Las dimensiones del laberinto son 90 x 20 x 30 cm en el canal central y 80 x 20 x 30 cm entre los dos brazos.

### **TAREA:**

Los animales tuvieron una fase de habituación, una de pre-entrenamiento y una de entrenamiento para una tarea de alternancia espacial diferida.

#### **Habituacon:**

Constó de dos sesiones de 2 ensayos cada una. En cada sesión se dieron 3 minutos de manipulación previos a la introducción de la rata al laberinto. En el primer ensayo se colocó al animal en la caja de salida y se le dejó salir enseguida. Cuando llegaba a

cualquiera de los brazos del laberinto se cerraba la puerta y se le dejaba ahí 15 seg. En este ensayo no había reforzador. En el segundo ensayo se siguió el mismo procedimiento, pero ahora se reforzó con 0.2ml de agua con sacarina (al 0.1%) seguido de 5 min. de exploración en todo el laberinto.

Esta fase tenía como objetivo el que el animal se acostumbrara a la situación experimental y observar si los animales presentaban alternancia espontánea.

#### **Pre-entrenamiento:**

Consistió de tres sesiones, una diaria. En cada sesión hubo 10 ensayos; en el primer ensayo estuvo presente el reforzador en ambos brazos del laberinto. Como los brazos de este permanecían abiertos, el animal podía elegir el lado que quisiera; en los demás ensayos se bloqueó la entrada al brazo elegido con anterioridad, habiendo siempre agua en el brazo abierto.

Esta fase tuvo como objeto eliminar, si existen, las preferencias del animal por alguno de los brazos del laberinto.

Después de estas dos fases, las ratas tuvieron dos días seguidos sin manipulación con comida y agua ad libitum. Al tercer día comenzó el entrenamiento.

#### **Entrenamiento:**

En todos los grupos la fase de entrenamiento o adquisición constó de 11 ensayos por sesión. Los animales fueron entrenados diariamente hasta alcanzar el criterio de adquisición: 90 % de respuestas correctas o más en dos días consecutivos.

Durante la fase de entrenamiento, en el primer ensayo de cada sesión, el reforzador se colocó en ambos compartimentos de llegada o brazos del laberinto, dejando sus compuertas abiertas de manera que la rata tuviera libre acceso a ellos. Se colocó al animal en el compartimento de salida y se dió un retardo de 20 seg. antes de abrir la compuerta para que pudiera dirigirse a cualquiera de los dos extremos del laberinto; una vez que llegaba a cualquiera de los extremos se cerraba la compuerta de éste dejándosele ahí 15 seg. para que pudiera beber los 0.2ml de agua. Este procedimiento se repitió 10 veces, reforzándose sólo aquellos ensayos que

fueran correctos. Se consideró correcto un ensayo siempre que se alternaran las visitas a los brazos del laberinto, es decir visitar el brazo del lado opuesto al elegido con anterioridad. Se evaluaron las latencias de salida y de llegada a los brazos del laberinto, así como el porcentaje de aciertos.

### **FARMACO:**

Se empleó el antagonista dopaminérgico haloperidol (Sigma NH 1512), eligiéndose la dosis (0.1mg/kg) empleada previamente por Brailowsky y cols ( 1986).

### **PROCEDIMIENTO**

Se diseñaron dos experimentos con la misma tarea y condiciones iguales hasta la fase de pre-entrenamiento, a partir de la cual las condiciones de administración del fármaco fueron distintas. Las evaluaciones se llevaron a cabo diariamente entre las 9:00 y las 13:00 hr.

En el primer experimento se administró el antagonista dopaminérgico durante 8 días una vez que la tarea había sido adquirida.

Todas las ratas se sometieron a una fase de habituación seguida por una de pre-entrenamiento para comenzar después con el entrenamiento. Una vez que se llegó al criterio de adquisición los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de dos grupos: 1) el experimental (N=9) al cual se le administró el antagonista dopaminérgico haloperidol (0.1mg/kg i.p.) ó 2) al control (N=9) que recibió el vehículo del fármaco en el mismo volumen (ácido ascórbico 0.05mg/ml i.p.) durante 8 días.

En un segundo experimento se administró el haloperidol, durante la adquisición de la misma tarea a otro grupo de animales.

Los animales tuvieron la fase de habituación y pre-entrenamiento en las mismas condiciones que en el primer experimento. Una vez terminadas las dos primeras fases los animales fueron asignados a uno de dos grupos: 3) el experimental (N=9) al cual se le administró haloperidol (0.1mg/kg i.p.) y 4) al control (N=10) al cual no se le hizo ninguna manipulación farmacológica.

Todas las ratas se evaluaron diariamente 15 min. después de la administración del fármaco.

Estas condiciones se mantuvieron hasta que se alcanzaron los criterios de adquisición.

### **ANALISIS DE LOS DATOS.**

Se analizaron las latencias de salida y de llegada por día y por ensayos, así como el número de aciertos totales y por sesión alcanzados (i.e. visitas al brazo contrario al previamente elegido). En el análisis de los datos se emplearon las siguientes pruebas: un programa de prueba t (grupos independientes) para los tiempos de adquisición, y porcentaje de aciertos en total; para los aciertos realizados por sesión y las latencias de la tarea, se utilizó un análisis de varianza (ANOVA) de dos factores (factor A = grupos, factor B = días), realizando las pruebas a posteriori en los casos con significancia estadística. El nivel de significancia se estableció en P 0.05.

*Las intuiciones son utilísimas,  
sirven para que se les destruya.*

**Gastón Bachelard**  
**"La filosofía del No"**

## RESULTADOS

### Experimento 1:

Administración de haloperidol durante la ejecución de una tarea aprendida de alternancia espacial.

En este experimento un grupo de animales previamente entrenados a realizar una tarea de alternancia espacial se asignó a una de dos condiciones experimentales: a) la administración de haloperidol (0.1 mg/kg) i.p. durante la ejecución de la tarea, o b) la administración del vehículo del fármaco en el mismo volumen (ácido ascórbico), durante 8 días.

En promedio dichos grupos de ratas no presentaron diferencias en obtener el criterio de adquisición de la tarea (grupo de haloperidol  $16.6 \pm 4.77$  y grupo de ascórbico  $16.6 \pm 8.84$ ). (ver gráfica 1).

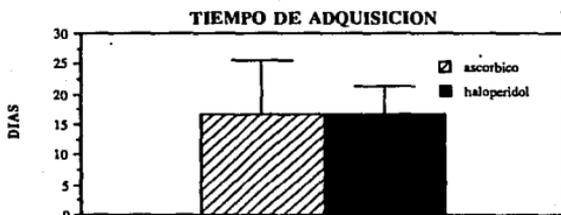
En términos conductuales el haloperidol no afecta de manera evidente la conducta motora en los primeros días; sin embargo a partir del 6º día de la administración, algunas ratas presentaron rigidez en la cola o mostraron hipoactividad.

Entre las alteraciones motoras que se observaron, encontramos acinesias en 6 ratas, en dos ratas hubo catalepsia total, y en una movimientos masticatorios; sólo en tres ratas no se vieron este tipo de alteraciones. La administración del ácido ascórbico no produjo ningún cambio motor en ninguno de los animales a los que les fue administrado.

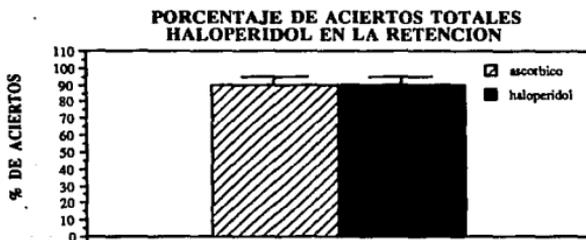
La mayoría de las ratas defecaron durante toda la fase de inyección, ya fuera del fármaco o del vehículo.

En cuanto al desempeño de la tarea, entre estos dos grupos, no se encontraron diferencias significativas en su ejecución durante la administración del neuroléptico. El porcentaje promedio de aciertos de ambos grupos es similar (haloperidol  $X = 89.86 \pm 4.526$  y ascórbico  $X = 89.30 \pm 5.08$ )  $t_{17} = 0.245$   $P = 0.080$ ) (ver Gráfica 2).

Como se muestra en la gráfica 3, la administración de haloperidol, no disminuye el porcentaje de aciertos por día durante la fase de ejecución de la tarea de alternancia

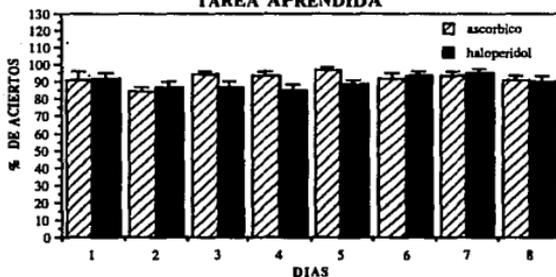


**GRAFICA 1.-**  
 Tiempo de adquisición (en medias y D.S.) de los animales antes de asignarlos a los grupos de haloperidol y de ascórbico ( $X=16.60 \pm 4.775$  y  $16.60 \pm 8.849$ ) respectivamente.



**GRAFICA 2.-**  
 Porcentaje de aciertos durante la administración de haloperidol. Ambos grupos ejecutan la tarea con un porcentaje de aciertos similar; grupo con haloperidol ( $X= 89.86 \pm 4.52$ ), grupo con el vehículo del fármaco (ascórbico) ( $X= 89.30 \pm 5.08$ )  $t=0.8096$ . En barra negras se grafica el grupo con haloperidol y a rayas el grupo con ascórbico (medias y D.S.).

**PORCENTAJE DE ACIERTOS DIARIOS.  
EFECTOS DEL HALOPERIDOL EN UNA  
TAREA APRENDIDA**



**GRAFICA 3.-**

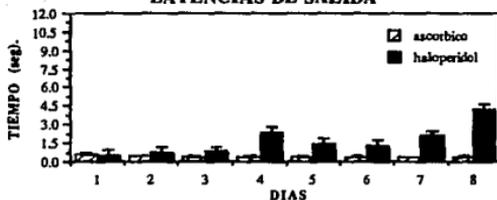
La gráfica hace referencia al porcentaje de aciertos (en medias y E.S.) realizados por sesión, obsérvese que en los 8 días de tratamiento no existen diferencias en los errores cometidos entre los grupos ( $F 112/2.05$ ,  $P= 0.055$  ANOVA). En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y a rayas el grupo con ascórbico.

espacial. La prueba de ANOVA (factor A=grupos X factor B=días) muestra que, no existen diferencias estadísticas entre los grupos ( $F_{112} = 1.06$ ,  $P = 0.320$ ), entre los días ( $F_{112}=2.05$ ,  $P = 0.055$ ) ni en la interacción Grupos X Días ( $F_{112} = 1.56$   $P = 0.154$ ).

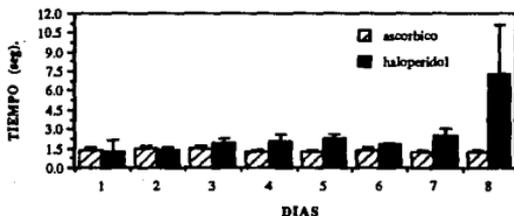
Al comparar las latencias de salida y de llegada, el grupo de haloperidol mostró un incremento en el tiempo de salida ( $F_{120} = 11.42$ ,  $P = 0.001$ , Duncan 0.01) y en el de llegada ( $F_{120}=5.54$ ,  $P = 0.019$ , Duncan 0.05) a la meta con respecto del grupo de ascórbico (ver Gráfica 4). En cada sesión se observó que las latencias del grupo con haloperidol tienden a incrementar en la segunda mitad de la tarea (Gráfica 5).

Una vez terminada la fase de administración, no se observaron más las alteraciones motoras.

**EFFECTO DEL HALOPERIDOL SOBRE UNA TAREA APRENDIDA LATENCIAS DE SALIDA**



**LATENCIAS DE LLEGADA**



**GRAFICA 4.-**

Efectos de la administración sistémica de haloperidol sobre las latencias durante la ejecución de una tarea aprendida.

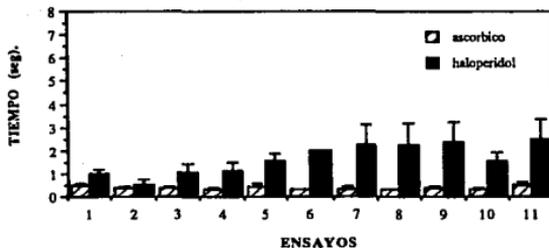
En la gráfica superior se muestra (en medias y E.S.) el tiempo promedio en segundos que tardan en salir los animales de los grupos experimentales.

Nótese la diferencia entre los grupos (F120/11.42, P=0.001, Duncan al 0.01).

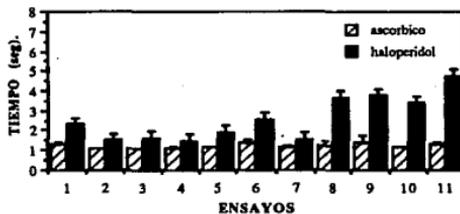
La gráfica inferior muestra el efecto de la droga sobre las latencias de llegada, medidas desde el momento en que el animal abandona el compartimento de salida.

Nótese las diferencias entre los grupos (F120/5.54, P=0.019; Duncan al 0.01). En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y a rayas el grupo con ascórbico

**LATENCIAS POR ENSAYO  
HALOPERIDOL EN UNA TAREA APRENDIDA  
LATENCIAS DE SALIDA**



**LATENCIAS DE LLEGADA**



**GRAFICA 5.-**

Latencias por ensayo durante la administración de haloperidol en la ejecución de una tarea aprendida.

En la gráfica superior se muestran las latencias de salida y en la inferior las de llegada.

Obsérvese como en el grupo con haloperidol, pero no en el de ascórbico, las latencias tienden a incrementarse hacia la segunda mitad de las sesiones. En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y a rayas el grupo con ascórbico.

## **Experimento 2:**

Administración de haloperidol durante la adquisición de una tarea de alternancia espacial.

Debido a que en el primer experimento no se encontraron diferencias entre el grupo con haloperidol y el grupo de ácido ascórbico, en este segundo experimento se corrieron dos grupos: el experimental, al que se le administró haloperidol (0.1mg/kg) i.p. y otro control el cual no recibió ningún tipo de tratamiento y poder observar si este grupo sin ascórbico se comportaba de manera diferente.

Puesto que los tiempos de adquisición variaron entre cada animal, para analizar estadísticamente el porcentaje de aciertos diarios y las latencias de salida y de llegada, se tomaron los tres primeros días y los tres últimos días de cada rata, tomándose todos los datos en el resto de los análisis.

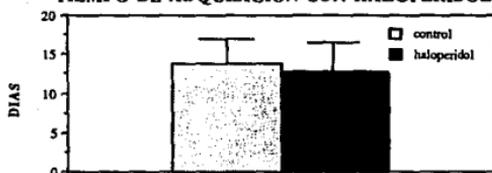
Durante la adquisición de la tarea con haloperidol, dos ratas presentaron catalepsia (tres días la rata 7 y uno la rata 8) y no pudieron ser evaluadas, por lo que para el cálculo del número de sesiones necesarias para adquirir la tarea, no se tomaron en cuenta estos días. Además de estas ratas, otras 4 presentaron alteraciones motoras como rigidez, acinesias y movimientos en la mandíbula en los primeros días de infusión. Sólo tres ratas que recibieron haloperidol y todas las ratas del grupo control no mostraron ningún desorden motor.

Las ratas con haloperidol continuaron defecando durante toda la fase de entrenamiento.

EL grupo al cual se le administró haloperidol i.p. no mostró diferencias significativas en alcanzar el criterio de adquisición cuando se le compara con el grupo control; los días que los animales tardan en lograr el criterio de adquisición (90 % de respuestas correctas) no se ve alterado (haloperidol  $X = 12.66 \pm 3.742$ , control  $X = 13.80 \pm 3.225$ )  $t_{18} = -0.709$   $P = 0.4878$ ) (ver Grafica 6).

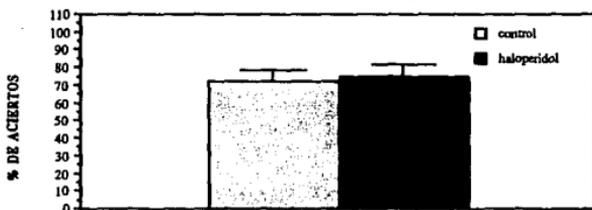
El porcentaje de aciertos total del grupo con haloperidol ( $74.81 \pm 6.79$ ) fué muy similar al del control ( $72.49 \pm 6.199$ )  $t_{18} = 0.777$ ,  $P = 0.4477$  (ver Gráfica 7).

### TIEMPO DE ADQUISICION CON HALOPERIDOL



**GRAFICA 6.-**  
Efectos de la administración de haloperidol durante la adquisición de una tarea de latencia espacial. La gráfica muestra que ambos grupos, el de haloperidol ( $X= 12.66 \pm 3.74$ ) y el control ( $X=13.80 \pm 3.22$ ), alcanzan en tiempos semejantes el criterio de adquisición ( $t= 0.4878$ ). En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y en puntos el grupo con ascórbico (en medias y D.S)

### PORCENTAJE DE ACIERTOS HALOPERIDOL EN LA ADQUISICION



**GRAFICA 7.-**  
Porcentaje de aciertos durante la administración de haloperidol en la adquisición. Como se puede ver, en promedio, ambos grupos, haloperidol ( $X=74.81 \pm 6.79$ ) y control ( $72.49 \pm 6.19$ ) ( $t=18/0.777$ ,  $P=0.4477$ ), adquieren la tarea con la misma destreza. En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y en puntos el grupo control (medias y D.S.)

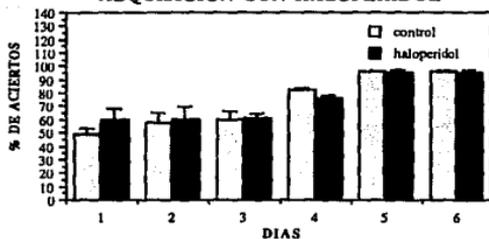
En cuanto al porcentaje de aciertos diarios que logran las ratas durante la adquisición de la tarea, tampoco se observaron diferencias por grupo ( $F_{85} = 0.13$ ,  $P = 0.721$ ). Sin embargo si se comparan los tres primeros días con los tres últimos de administración del fármaco si existen diferencias en los aciertos obtenidos durante éstos ( $F_{85} = 30.52$ ,  $P = 0.001$ , Duncan al 0.01), no observándose interacción entre los días y los grupos ( $F_{85} = 0.69$ ,  $P = 0.636$ ) (ver gráfica 8).

Las latencias de salida y de llegada del grupo con haloperidol no incrementan de manera significativa (salida  $F_{85} = 2.31$ ,  $P = 0.144$ ; y llegada  $F_{85} = 0.87$ ,  $P = 0.634$ ) cuando se les compara con el grupo de control, mientras que la comparación de los tres primeros con los tres últimos días, de las latencias de salida ( $F_{85} = 7.78$ ,  $P = 0.001$ , Duncan al 0.01) y de llegada ( $F_{85} = 5.08$ ,  $P = 0.001$ , Duncan al 0.01), si presenta diferencias; en las latencias de salida, además se obtuvieron valores significativos en la interacción grupos X días ( $F_{85} = 2.67$ ,  $P = 0.027$ ); la interacción se observa en el grupo de haloperidol en el primer día de administración (Duncan al 0.01). (ver gráfica 9) En este experimento, también se observa un ligero incremento en las latencias hacia la segunda mitad de cada sesión (ver gráfica 10)

El incremento en las latencias, se acompañó de alteraciones motoras, que incluyeron acinesias y catalepsia en los primeros días de la administración del fármaco, disminuyendo poco a poco con el transcurso del tiempo.

Una vez que terminó la fase experimental los animales realizaron la tarea sin presentar alteraciones motoras.

**PORCENTAJE DE ACIERTOS  
ADQUISICION CON HALOPERIDOL**



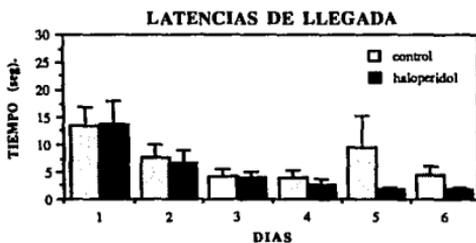
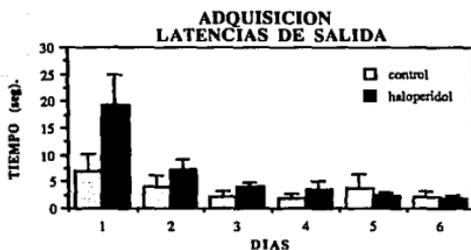
**GRAFICA 8.-**

Esta gráfica muestra (en medias y E.S.)

los aciertos realizado durante la adquisición de la tarea.

No se observan diferencias entre los grupos

(F85/0.13, P=0.721), pero sí entre los días (F85/30.52, P < 0.001 Duncan al 0.01).



**GRAFICA 9.-**

Efectos de la administración de haloperidol sobre las latencias con las que se ejecuta la tarea.

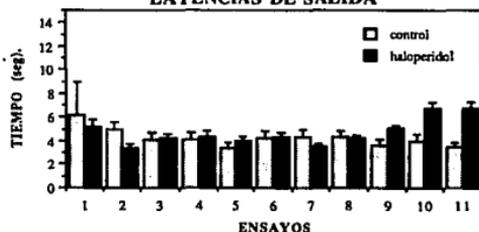
En la gráfica superior se muestran (en medias y E.S.) las latencias de salida ( en seg); obsérvense las diferencias entre los días ( $F_{85/7.78}$ ,  $P < 0.001$ ; Duncan al 0.01).

En la gráfica inferior se pueden observar las latencias de llegada.

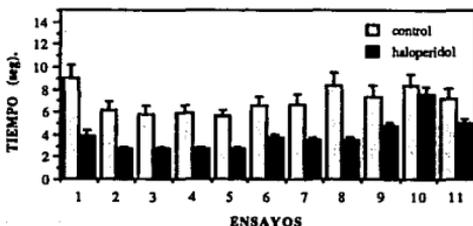
Al igual que en las de salida, en las latencias de llegada también hay diferencias en los días ( $F_{85/5.08}$ ,  $P < 0.001$ ; Duncan al 0.01) y estas decrecientan con el transcurso del tiempo.

En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y en puntos el grupo con ascórbico.

**LATENCIAS POR ENSAYO  
ADQUISICION CON HALOPERIDOL  
LATENCIAS DE SALIDA**



**LATENCIAS DE LLEGADA**



**GRAFICA 10.-**

En la gráfica se muestran las latencias (en medias y E.S.) por ensayo durante la adquisición. Obsérvese como las latencias tienden a incrementar ligeramente hacia la segunda mitad de la sesión.

En barras negras se grafica el grupo con haloperidol y en puntos el grupo con ascórbico.

*La madurez  
llega  
con su relámpago  
de sabiduría  
cuando uno  
ya no tiene  
donde caerse  
sabio.*

**Mario Benedetti.  
"Tardía"**

## DISCUSION

Los experimentos llevados a cabo en este trabajo de tesis muestran que la administración sistémica de haloperidol, (un antagonista dopaminérgico) en una dosis de  $0.1\text{mg/kg}$ , produce alteraciones en la conducta motora (acinecias, catalepsia y discinecias orofaciales) que se reflejan en un incremento en las latencias de salida y de llegada de una tarea de alternancia espacial diferida durante la administración del fármaco, no afectándose la ejecución de la tarea en el porcentaje de aciertos, ni tampoco el tiempo de adquisición.

En el primer experimento (efectos sobre la ejecución) las latencias muestran más diferencias en los últimos días de administración de la droga, mientras que en el segundo experimento (efectos sobre la adquisición), las alteraciones motoras disminuyeron con el transcurso de los días.

Sin embargo, la hipótesis de trabajo planteada en esta tesis no se cumplió; las alteraciones motoras así como las causas posibles por las que no se detectaron alteraciones cognitivas se discuten a continuación:

### Alteraciones conductuales

Las alteraciones motoras encontradas (acinecias y catalepsia) durante la ejecución de la tarea ya aprendida (para el caso del primer grupo) y de la adquisición de una tarea (segundo grupo) concuerdan con los datos obtenidos por otros grupos, cuando se administran neurolepticos (Seeman, 1981; Worms et al., 1985; Ogren et al., 1988) o cuando se destruye la vía dopaminérgica nigroestriatal (Perese et al., 1989). Se ha documentado que al alterarse la actividad dopaminérgica por el haloperidol también se afectan las neuronas colinérgicas moduladas por estas fibras, provocando con ello las alteraciones extrapirámides (Mao et al., 1977). Al parecer, cuando se bloquea la transmisión dopaminérgica se impide el efecto inhibitorio que tiene sobre las interneuronas colinérgicas incrementando la liberación de acetilcolina lo cual puede producir un estado cataléptico (Bartholini, 1987); sin embargo hay quien piensa que en realidad lo que se bloquea son los receptores DA que se encuentran en las terminales corticoestriatales o en las interneuronas GABAérgicas (Worms et al., 1985) produciendo un desajuste en los mecanismos de

inhibición. En ambos casos se induce un bloqueo de la despolarización de las células dopaminérgicas nigroestriatales, desarrollándose alteraciones discinéticas (Espósito y Bunney., 1989).

No obstante, las alteraciones motoras vistas en el primer experimento, sugieren un efecto acumulativo de la droga, mientras que en el segundo experimento parece haberse desarrollado tolerancia hacia la administración del neuroléptico, descrita por otros autores como Barnes y cols.(1990). El patrón que se observa en este segundo experimento es similar al visto en el la adquisición de la tarea de una rata normal, es decir al principio las latencias son largas y conforme se domina la tarea estas disminuyen.

Probablemente estas diferencias, se deban a que se evaluaron situaciones diferentes de la tarea; es decir en un experimento la adquisición y en otro la retención. Lo cual implicó que la situación estresante que genera la inyección del fármaco apareciera en momentos distintos. En el primer experimento puede haberse presentado mayor estrés hacia el final de la infusión, por lo que posiblemente haya aumentado la utilización de DA, disminuyendo sus niveles cerebrales, de modo que en estas condiciones, pueden haberse acentuado los efectos del haloperidol sobre las vías motoras hacia el final del tratamiento. Mientras que en el segundo experimento el estrés puede haberse manifestado más en los primeros días del tratamiento, aumentando la utilización de DA y acentuando los efectos neurolépticos del haloperidol en esta fase (ver funciones de los sistemas telencefálicos).

#### Forma de administración.

Se sabe que el efecto de un fármaco depende de su forma de administración (ver Goldstein et al, 1978). Los neurolépticos generalmente son administrados por vía oral, estos son absorbidos y llevados rápidamente al cerebro (Iversen e Iversen, 1981). No obstante, la administración intraperitoneal prolongada de haloperidol puede influenciar la actividad celular de los grupos mesencefálicos A9 y A10 (ver White y Wang, 1983). En este trabajo el fármaco se administró por vía intraperitoneal, por lo que era de esperar que tuviera efectos sobre todos los sistemas dopaminérgicos cerebrales; sin embargo, sólo se observaron alteraciones motoras que parecen depender más del estriado que de la corteza.

Aparentemente, la administración sistémica bloquea los receptores D2 y sólo con la aplicación microiontoforética se pueden producir las concentraciones locales necesarias para bloquear ambos receptores ( Dehonnell et al., 1990).

La forma de administración usada quizá no permite que se alcance la concentración adecuada (por ejemplo la que se puede alcanzar microiontoforéticamente) para producir déficits cognitivos, debido a la cantidad de fármaco que se metaboliza en el resto del organismo y por la que se elimina de él.

#### Administración aguda vs crónica

Dentro del campo de investigación de los sistemas dopaminérgicos, se ha considerado que un experimento es agudo, si en este se registra una sólo vez inmediatamente después de que se le ha manipulado; en tanto que aquel en que ocurren manipulaciones continuas de por lo menos 20 días se considera crónico (White y Wang, 1983).

Los efectos de la administración aguda vs. crónica del haloperidol parecen paradójicos. El tratamiento a largo plazo (crónico) produce sensibilización de receptores DA del sistema nigroestriatal (Clow et al., 1980a), tolerancia y disminución de la actividad de la SN y VTA (Skarsfeldt, 1988), en tanto que en las células de la corteza frontal perdura o aumenta la sensibilidad dopaminérgica (Bacopoulos et al., 1978). Los estudios hechos en pacientes, reportan que la administración de haloperidol a largo plazo mejora los síntomas psicóticos; este efecto parece estar relacionado con el sistema mesolímbicocortical, mientras que los efectos colaterales, "extrapiramidales" de los neurolepticos, se asocian a su acción sobre el sistema nigroestriatal (Bunney, 1984; Sandoval y Palermo-Nieto, 1989 ). Además, el tratamiento con neurolepticos a largo plazo no parece producir tolerancia en el sistema mesolímbicocortical de la misma forma que en el nigroestriatal. La explicación que se ha dado es que existe una falta de receptores presinápticos (autoreceptores) que regulan la síntesis y la liberación de dopamina en la terminal sináptica.

El tratamiento a corto plazo o agudo de neurolepticos, aumenta la actividad unitaria de la sustancia nigra y la corteza prefrontal pero no produce supersensibilidad en los mecanismos nigroestriatales (Clow et al., 1980 b).

Si se consideran los límites que diferencian la administración aguda de antipsicóticos de la crónica, los experimentos llevados a cabo en este estudio no pertenecen a ninguna de los dos, sin embargo deben considerarse más dentro de la administración crónica. Ahora, puesto que el efecto terapéutico de los neurolepticos aparece después de dos semanas de administración continua, quizá el tiempo de administración del haloperidol no fue el suficiente para observar déficits cognitivos.

#### Especificidad del fármaco

Como se explicó en la introducción, los efectos de los neurolepticos, poseen diferente especificidad. El tratamiento crónico con drogas antipsicóticas típicas induce un decremento en la actividad espontánea de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra y del área ventral tegmental (Debonnel et al., 1990). Mientras que los antipsicóticos atípicos inducen este estado sólo en las neuronas de VTA (A10) (Chiodo y Bunney, 1983). Aunque ambos tipos de antipsicóticos disminuyen la actividad de A10 sólo los antipsicóticos clásicos inducen discinesia tardía y decrementan la actividad espontánea de las células dopaminérgicas de A9 (White y Wang, 1983; Hu y Wang, 1989). Esto indicaría que los efectos motores colaterales obtenidos puede deberse a la afectación de los mecanismos nigroestriatales, y que para afectar los mecanismos que posiblemente participan en los aspectos cognitivos, que es donde los antipsicóticos probablemente tienen su efecto terapéutico, se requiera de fármacos más específicos.

Es importante señalar que las alteraciones motoras pueden deberse al efecto de la droga sobre otras estructuras cerebrales; algunos estudios muestran que el bloqueo de la vía dopaminérgica del núcleo acumbens, puede mostrar alteraciones motoras similares a las encontradas en este estudio (Cole y Robbins, 1989; Dreher y Jackson, 1989).

#### Receptores DA y selectividad farmacológica de las drogas antipsicóticas.

En este experimento el haloperidol produjo un déficit motor en la ejecución de la tarea durante la adquisición y la retención, no alterándose el aspecto "cognitivo" de ella por lo que la especificidad del fármaco por alguno de los receptores dopaminérgicos, así como su distribución, podría dar cuenta de ello. Se sabe que la distribución de los subtipos de

receptores dopaminérgicos en el cerebro es diferente (Ongini y Longo., 1989). Aunado a esto existen neurolépticos que bloquean de manera específica los receptores D1 (atípicos) y otros que bloquean selectivamente a los D2 (típicos). Parece que los efectos colaterales que acompañan el tratamiento con drogas antipsicóticas se debe principalmente al bloqueo de receptores D2 postsinápticos del sistema nigroestriatal (Seeman, 1987).

Se ha sugerido que los receptores D1 pudieran estar involucrados en otro tipo de funciones como las cognitivas. En un experimento reciente, Sawaguchi y Goldman-Rakic (1991), reportaron que la administración de SCH 23390 y SCH 39166 (antagonistas específicos de D1) en la corteza dorsolateral de monos provoca el incremento de errores en una tarea de respuesta diferida que requiere dirigir la vista a una clave visual que se presentó con anterioridad. Estos datos apoyarían la suposición de que en este tipo de tareas están involucrados los receptores dopaminérgicos tipo D1.

#### Localización de los receptores DA.

La localización de los receptores DA en la corteza es desigual. La corteza prefrontal tiene una densidad elevada de receptores tipo D1.

En el mono existe una distribución heterogénea y laminar característica de receptores D1, existiendo mayor densidad en las capas superficiales I,II,IIIa, decreciendo en V y/o VI y donde se observa menos densidad es en las capas medias IIIb y IV.

Los receptores D2 en esta región cortical tienen una distribución más homogénea en varias especies, localizándose en mayor proporción en la capa V (Richfield et al., 1989; Goldman-Rakic et al., 1990; Lidow et al., 1991). En la rata, desde 1978, Tassin y cols. habían demostrado la existencia de una gran cantidad de adenilciclasa en corteza frontal; hoy se sabe que los D1 estimulan su formación. La mayor cantidad de estos receptores están en la corteza piriforme, cingulada (Diop et al., 1988), frontal anteromedial y suprarinal (Closse et al., 1988), distribuyéndose de manera homogénea en la mayoría de las regiones corticales excepto en las capa V y VI (Richfield et al., 1989), en los ganglios basales y en el acumbens que son las estructuras donde los D2 están más concentrados (Closse et al., 1988).

En el primate la distribución de las fibras dopaminérgicas en las capas superficiales, sugiere que las funciones asociativas y de integración de la corteza pueden estar moduladas por esta proyección mesencefálica; en la rata por su parte estas proyecciones llegan con mayor proporción a las capas profundas. Quizá mediante el empleo de técnicas de investigación más finas en animales libres de movimiento, se pueda entender qué papel juega este sistema en las funciones prefrontales.

Hay que destacar que la distribución de los receptores D1 en la corteza prefrontal se encuentran sobrelapados con los receptores 5HT-2 (Dauson et al., 1985). La mayor densidad de sitios para ligandos de los receptores 5-HT2 se encuentran en la capas II Y IV (Ashby et al., 1990), zona donde los D-1 también se encuentran altamente concentrados. Esto es interesante pues los receptores 5-HT2 se han implicado en la acción de los agentes alucinógenos y de las drogas antipsicóticas atípicas (Altar et al., 1986).

El que algunos neurolépticos bloqueen preferencialmente un tipo específico de receptores les confiere efectos diferentes. Además, parece existir una relación entre la ubicación anatómica de cada subtipo de receptor y su posible función.

Este trabajo apunta a demostrar que el haloperidol está afectando a los receptores D-2 y en menor proporción a los D1 o no los afecta. Quizá para encontrar un déficit cognitivo en una tarea como la empleada aquí, se requiera del bloqueo selectivo de los receptores D-1 o de ambos. Su ubicación anatómica dentro de las estructuras cerebrales es más densa en aquellas relacionadas con procesos cognitivos (ver arriba); inclusive en el área del núcleo caudado que recibe la proyección glutamatérgica proveniente de la corteza prefrontal (los estriomas) contiene una localización selectiva de receptores D1 (Graybiel, 1990; Harrison et al., 1990), por lo que es probable que la participación de los receptores D1 en el sistema prefrontal sea muy específica.

Mientras que los neurolépticos típicos bloquean preferencialmente los receptores D2, y alteran el sistema extrapiramidal (Seeman, 1987), la administración de antagonistas específicos D2 no produce sedación ni sincronización del EEG, lo cual estaría en favor de que el bloqueo de D2 puede no ser crítico para decrementar el alertamiento (fase crítica para iniciar una conducta). Además los antipsicóticos clásicos como el haloperidol, la

clorpromazina y flufenazina, pueden bloquear otro tipo de receptores como los alfa-adrenérgicos o los serotoninérgicos ( Ongini y Longo, 1989).

Un grupo de investigadores ha encontrado un nuevo tipo de receptor DA que no es D1 ni D2, que se localiza con mayor densidad en el núcleo acumbens. El hallazgo más interesante es su semejanza con el D2 en su estructura molecular y que a pesar de ello se comporta farmacológicamente como D1 (Sokoloff et al., 1991; Strange, 1991). El núcleo acumbens es una estructura límbica conectada con la corteza prefrontal, de modo que desconocemos en que medida este nuevo receptor participa en las funciones prefrontales.

#### Participación de otros sistemas neuroquímicos.

Dada la existencia de otros sistemas neuroquímicos que proyectan sobre la corteza prefrontal es factible pensar que también intervienen en sus funciones modulando su actividad (Pan y Wang, 1991), o aquellos que influyen al sistema mesocortical, como el sistema colinérgico que puede modular la liberación de DA (Jaffé y Hernández, 1989). En los primates, existe evidencia de una traslapación de diferentes sistemas monoaminérgicos en el mismo estrato de la corteza prefrontal (Goldman-Rakic et al., 1990), lo cual apoya la participación de otros sistemas neuroquímicos en la modulación de las funciones corticales.

El empleo de un antagonista  $\alpha$ -2 noradrenérgico (clonidina), impide la ejecución de una tarea de respuesta diferida en monos viejos (Arnsten et al., 1985; Davis et al., 1988). Es más, la activación de las fibras noradrenérgicas del locus coeruleus facilita la ejecución de una tarea atencional, modulando la relación señal-ruido (Devauges y Sara, 1990) haciendo una selección de estímulos del medio (Sara, 1985). La lesión del núcleo basal, el cual proyecta sobre la corteza prefrontal, produce déficits en la ejecución del laberinto de agua de Morris (Riekkinen et al., 1990) y en la adquisición y retención del laberinto de 8 brazos que al parecer miden aprendizaje espacial (Tilson et al., 1988).

El hecho que en este trabajo, hayamos observado déficits motores y no cognitivos nos dice que no afectamos el sistema integrador y secuenciador de la conducta, debido a una falta de especificidad farmacológica, porque puede pertenecer a otro circuito, o bien otras estructuras cerebrales pueden participar como sustrato de los procesos cognitivos que ocurren en la tarea de alternancia espacial, o por compensación funcional del bloqueo DA

(ver abajo). Existe evidencia de que la fimbria- fornix y el área septal (estructuras del sistema septohipocampal) deben permanecer intactas para una buena adquisición y retención de esta tarea, pues su lesión produce un retardo en la adquisición e impide su retención (Rawlins y Olton, 1982).

No debe olvidarse que estamos trabajando no con una estructura aislada, sino con una serie de estructuras asociadas que conforman el sistema prefrontal que en conjunto, son sumamente importantes para la ejecución de tareas de memoria espacial, temporal y atencivas. De tal forma que al interferir con la función de alguna parte del sistema, este puede ser compensado por las otras estructuras que lo conforman. La evidencia experimental para las funciones motoras y sensoriales, apoyan la idea de una segregación de funciones y de un procesamiento en paralelo de la información en donde diversos circuitos pueden estar coordinados entre sí (Mountcastle, 1979). Los mismos circuitos corticales locales pueden estar compensando las funciones, a través de sus conexiones con otras áreas de asociación como la corteza parietal (ver Goldman-Rakic, 1988) la cual está involucrada en procesos atencionales (Mesulam, 1981). La rata, a pesar de poseer una corteza prefrontal muy rudimentaria tiene conexiones con la corteza entorrinal, perirrinal, retrosplenial, presubicular (Thierry, 1984), así como con la corteza homóloga. Estas conexiones se distribuyen en las capas II-III y V, en donde una misma neurona de esta zona de la neocorteza, puede mandar colaterales de su axón a la corteza contralateral y a estructuras subcorticales (Ferino et al., 1987b).

Es decir, este es un sistema con múltiples conexiones, por lo tanto es probable que debido a esta complejidad, no observamos un efecto claro al alterar uno de los mecanismos neuroquímicos involucrados en él.

## CONCLUSIONES

I. La administración intraperitoneal del haloperidol en una dosis de 0.1mg/kg de peso durante la adquisición de una tarea de alternancia espacial o durante su retención no produce bloqueo de la ejecución ni retarda su adquisición.

II. El haloperidol administrado en una dosis de 0.1mg/kg permite disociar los efectos motores de los cognitivos, al no verse estos últimos alterados.

III. Los resultados obtenidos nos hacen descartar la hipótesis de que el haloperidol administrado de manera sistémica subcrónicamente, produzca déficits en tareas como la alternancia espacial.

IV. Las dosis, el tiempo de evaluación ó el fármaco puede no ser el apropiado para bloquear los mecanismos dopaminérgicos que pudieran estar involucrados en mecanismos de tipo cognitivos.

V. Las alteraciones motoras presentadas por los animales durante la fase de administración son efectos atribuibles a la acción de este neuroléptico sobre las vías motoras. Estas alteraciones fueron más acentuadas hacia la segunda mitad de las sesiones durante la infusión.

VI. Se han reportado varios subtipos de receptores dopaminérgicos, siendo los más aceptados D1 y D2, cuya susceptibilidad para agonistas y antagonistas difiere. El haloperidol parece tener mayor afinidad por los receptores D2, por lo que una explicación alternativa podría sugerir que los receptores D1 participan más activamente en los mecanismos del sistema prefrontal que los receptores D2. Esta hipótesis puede estar apoyada por los estudios de marcaje de receptores que reportan una alta densidad de receptores D1 en la zona incerta, en la corteza frontal anteromedial y suprarinal, sustancia nigra reticulata, caudo-putamen, acumbens, núcleo amigdalino medial y el tubérculo olfatorio.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## COMENTARIO FINAL.

A pesar de que en estos experimentos no se presentaron déficits cognitivos bloqueando el sistema dopaminérgico, las evidencias experimentales sugieren que en particular la inervación dopaminérgica juega un papel importante en la integración cortical de las funciones superiores tanto en roedores como en primates (Berger, 1991), por lo que en experimentos futuros sería interesante evaluar la participación de este sistema en las funciones prefrontales empleando técnicas más finas y/o administrando fármacos específicos de manera local, por ejemplo antagonistas selectivos del receptor tipo D1, lo cual permitiría investigar la participación del sistema dopaminérgico, específicamente el papel de los receptores D1.

La administración de fármacos antagonistas de otras vías neuroquímicas involucradas en el sistema prefrontal ayudaría a determinar de qué manera participan en este tipo de tareas.

Una vez que se hallan respondido estas cuestiones se puede hacer más compleja la tarea ó emplear otro tipo de tareas con el objeto de precisar cada vez más las funciones del sistema prefrontal.

En cuanto al alcance general de este trabajo, aún quedan por responderse muchas preguntas sobre la función de la CPF en las funciones cognitivas humanas; se abre además la interrogante respecto a si el fármaco empleado funciona de manera semejante en primates humanos y no-humanos vs roedores ante un paradigma análogo al aquí empleado.

## REFERENCIAS

- Adler, L.E., Rose, G., Freedman, R. 1986. Neurophysiological studies of sensory gating in rats: Effects of amphetamine, phencyclidine and haloperidol. *Biol. Psychiatry* 21: 787-798.
- Albin L.R., Young B.A., Penney B.J., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *TINS*, 12: 366- 375.
- Alexander, G.E., De Long, M.R., Strick, P.L. 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.*, 9: 357-381.
- Altar, C.A., O'Neil, S., Marshall, J.F. 1984. Sensorimotor impairment and elevated levels of dopamine metabolites in the neostriatum occur rapidly after intranigral injection of 6-hydroxydopamine or gamma-hydroxybutyrate in awake rats. *Neuropharmacol.*, 23: 309-318.
- Arnsten, A.F.T., Goldman-Rakic, P.S. 1985.  $\alpha$ 2-Adrenergic mechanisms in Prefrontal cortex associated with cognitive decline in aged nonhuman primates. *Science*, 230: 1273-1276.
- Ashby, C.R.Jr., Jiang, L.H., Kasser, R.J., y Wang, R. Y. 1990. Electrophysiological Characterization of 5-Hydroxytryptamine 2 Receptors in the Rat Medial Prefrontal Cortex. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 252: 171-178.
- Bacopoulos, N.G., Bustos, G., Redmond, D.E., Baulu, J., Roth, R.H. 1978. Regional sensitivity of primate brain dopaminergic neurons to haloperidol alterations following chronic treatment. *Brain Res.*, 157: 396-401.
- Barr, M.L., Kierman, J. 1986. El sistema nervioso humano, un punto de vista anatómico. 4a. edición, Edit. Harla. México, D.F. 191-219.
- Barbas, H., Mesulam, M.M. 1981. Organization of afferent input to subdivisions of area 8 in the rhesus monkey. *J.Comp. Neurol.*, 200: 407-431.
- Barbas, H., Mesulam, M.M. 1985. Cortical afferent input to the principalis region of the rhesus monkey. *Neurosci.*, 15: 619-637.
- Barnes, D.E, Robinson, B., Csernansky, J. G., y Bellowss, E.P., 1990. Sensitization Versus Tolerance to Haloperidol- Induced Catalepsy: Multiple Determinants. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 36: 883-887.
- Bartholini, G. 1987. Functional neuronal relations in the basal ganglia and their clinical relevance. En *Neurotransmitter interactions in the basal ganglia* . Eds. M. Sandler, Raven Press, N.Y. 1-5.
- Bean, A.J., Roth, R.H. 1991. Effects of haloperidol administration on in vivo extracellular dopamine in striatum and prefrontal cortex after partial dopamine lesions. *Brain Res.*, 549: 155-158.
- Berger, B., Gaspar, P., Verney, C. 1991 Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: Unexpected differences between rodents and primates. *TINS*, 14: 21-27.
- Besson, M.J., Girault, J.A., Kemel, M.L., Gauchy, C., Glowinski, J. 1988. Regulation of aminobutyric acid (GABA) released in the basal ganglia by dopamine and dopaminergic agonist and antagonist. En *Progress in catecholamine Research. Part B, Central aspects*. Eds Sandler, M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. Alan R. Liss Inc. N.Y. 33-37.
- Bianchi, L. 1985. The functions of the frontal lobes. *Brain*, 18: 497-522.

- Bjorklund, A., Divac, I., Lindvall, O. 1978. Regional distribution of catecholamines in monkey cerebral cortex, evidence for a dopaminergic innervation of the primate prefrontal cortex. *Neurosci. Lett.*, 7: 115-119.
- Bjorklund, A., Lindvall, O. 1984. Dopamine-containing systems in the CNS. Handbook of chemical neuroanatomy, Vol 2 Classical transmitters in the CNS, Part 1. Eds. A. Bjorklund., T. Hokfelt. Elsevier, Amsterdam. pp. 55-122.
- Bjorklund, A., Lindvall, O. 1986. Catecholaminergic brain stem regulatory systems. En Handbook of physiology. The nervous system. vol IV Intrinsic regulatory systems of the brain. American Physiol. Soc. Bethesda, Maryland. 155-235.
- Blanc, G., Hervé, D., Simon, H., Lisoprawski, A., Glowinski, J., Tassin, J.P. 1980. Response to stress of mesocortico- frontal dopaminergic neurons in rats after long-term isolation. *Nature*, 284: 265-267.
- Bradford, J. 1986. Chemical Neurobiology. An introduction to neurochemistry. Eds. W.H. Freeman Company, N.Y. pp. 179-204.
- Brailowsky, S., Knight, R.T., Blood, K., Scabini, D., 1986. GABA-induced potentiation cortical hemiplegia. *Brain Res.*, 362: 322-330.
- Brailowsky, S., Silva-Barrat, C., Menini, R.C., Richie, D., Naquet, R. 1989. Effect of localized chronic GABA infusions into different cortical areas of the photosensitive baboon *papio papio*. *EEG, J.*, 72: 147-156.
- Brito, G.N.O., Thomas, G.J. 1981. T-Maze alternation, response patterning and septohippocampal circuitry in rats. *Behav. Brain Res.*, 3: 319-340.
- Brito, G.N., y Brito, L.S.O. 1990. Septohippocampal system and the Prelimbic sector of cortex: a neuropsychological battery analysis in the rat. *Behav. Brain Res.*, 36: 127-146.
- Brown, R.M., Goldman, P.S. 1977. Catecholamines in neocortex of rhesus monkey: regional distribution and ontogenic development. *Brain Res.*, 124: 576-580.
- Brozoski, J.T., Brown, M.R., Rosvold, H.E., Goldman, P.S. 1979. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in prefrontal cortex of rhesus monkey. *Science* 205: pp
- Bunney, B. 1984. Antipsychotic drug effects on the electrical activity of dopaminergic neurons. *TINS.*, 11: 212-215.
- Bunney, B., Sesack, S.R., Silva, N.L. 1987. Midbrain dopaminergic systems: Neurophysiology and electrophysiological pharmacology. En *Psychopharmacology: The third generation of progress*. Meltzer, H.Y. edit. Raven Press. N.Y. 113-126.
- Busber, M., Schmidt, J.W. 1990. 6-Hydroxydopamine lesion of the rat prefrontal cortex increases locomotor activity, impairs acquisition of delayed alternation tasks, but does not affect uninterrupted tasks in the radial maze. *Behav. Brain Res.*, 37: 157-168.
- Carlsson, A. 1987. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Ann. Rev. Neurosci.*, 10: 19-40.
- Carlsson, A., 1989. On the Role of Dopamine in Mental and Motor Functions. *Neurochem. Pharmacol.* - A tribute to B.B. Brodie, E. Costa. edit. Raven Press N. Y. 13-22.
- Carter, C.J., Pycocck, C.J. 1980. Behavioural and biochemical effects of dopamine and noradrenaline depletion within the medial prefrontal cortex in rat. *Brain Res.*, 192: 163-176.

- Chiodo, L.A., Bunney, B.S. 1983. Typical and atypical neuroleptics: Differential effects of chronic administration on the activity of A9 and A10 midbrain dopaminergic neurons. *J. Neurosci.*, 3: 1607-1619.
- Clark, C.R., Geffen, G.M., Geffen, L.B. 1987. Catecholamines and attention I: Animal and clinical studies. *Neuroscience and Behav. Rev.*, 11: 341-352.
- Clark, D., White, F.J. 1987. Review: D1 Dopamine receptor the research for a function a critical evaluation of the D1/D2 dopamine receptor classification and its functional implications. *Synapse*, 1: 347-388.
- Closse, A.M., Camps, M., Warner, A., Palacios, J.M. 1988. In Vivo labeling of brain dopamine D2 agonist (H) CV205-502 *Brain Res.* 440: 123-132.
- Clow, A., Theodorou, A., Jenner, P., Marsden, C. D. 1980a. Changes in rat striatal dopamine turnover and receptor activity during one years neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.*, 63: 135-144.
- Clow, A., Theodorou, A., Jenner, P., Marsden, C.D. 1980b. Cerebral dopamine function in rats following withdrawal from one year of continuous neuroleptic administration. *Eur. J. Pharmacol.*, 63: 145-157.
- Cole, B., Robbins, T.W. 1989. Effects of 6 Hydroxydopamine lesions of the nucleus accumbens septi on performance of a 5-choice serial reaction time task in rats: implications for theories of selective attention and arousal. *Behav. Brain Res.*, 33: 165-179.
- Condé, F., Audinat, E., Maire-Lepoivre, E., Crépel, F. 1989. Afferent connections of the medial frontal cortex of the rat. A study using retrograde transport of fluorescent dyes. I. Thalamic afferents. *Brain Res. Bull.*, 24: 341-354.
- Cooper J.R., Bloom, F.E., Roth, R.H. 1984. Catecolaminas I. Aspectos generales. En: *Las bases bioquímicas de la neurofarmacología*. Edit. Manual Moderno, 2ª edición, México, D.F., 89-140.
- Cornwall, J., Phillipson, O.T. 1988. Mediodorsal and reticular thalamic nuclei receive collateral axons from prefrontal cortex and laterodorsal tegmental nucleus in the rat. *Neurosci. Lett.*, 88: 121-126.
- Creese, I., Burt, D.R., Snyder, S.H. 1976. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, 192: 481-483.
- Creese, I., Sibley, D.R., Hamblin, M.W., Leff, S.E. 1983. The classification of dopamine receptors: Relationship to radioligand binding. *Ann. Rev. Neurosci.* 6: 43-71.
- Dauson, T.M., Gehler, D.R., Yamamura, H.I., Barnett, A., Wamsley, J.K. 1985. D1 Dopamine receptors in the rat brain. Autoradiographic localization using (3H) SCH 23390. *Europ. J. Pharmacol.* 108: 323-325.
- Davis, R.E., Callahan, M.J., Downs, D.A. 1988. Clonidine disrupts aged-monkey delayed response performance. *Drug Develop. Res.*, 12: 279-286.
- Debonnel, G., Gaudreau, P., Quirion, R., Montigny, C. 1990. Effects of long-term haloperidol treatment on the responsiveness of accumbens neurons to cholecystokinin and dopamine: Electrophysiological and radioligand binding studies in the rat. *J. Neurosci.*, 10: 469-478.
- Devauges, V., Sara, S.V. 1990. Activation of the noradrenergic system facilitates an attentional shift in the rat. *Behav. Brain Res.*, 39: 19-28.

- Diamond, A. 1985. Development of the ability to use recall to guide action as indicated by infant's performance on AB. *Child development* 56: 868-883.
- Diamond, A. 1988. Abilities and neural mechanisms underlying AB performance. *Child development*. 59: 523-527.
- Diamond, A. 1990. The development and neural bases of memory functions as indexed by the AB and delayed response tasks in human infants and infant monkey. En: *The development of higher cortical functions.* Ann. N.Y. Acad. Sci. A. Diamond edit. N.Y. vol 608: 267-317.
- Diop, L., Gottberg, E., Briere, R., Griondin, L., Reader, T.A. 1988. Distribution of dopamine D1 receptors in rat cortical areas, neostriatum, olfactory bulb and hippocampus in relation to endogenous dopamine contents. *Synapse*, 2: 395-405.
- Di Scala, G., Meneses, S., Brailowsky, S. 1990. Chronic infusions of GABA into the medial frontal cortex of the rat induces a reversible delayed spatial alternation deficit. *Behav. Brain Res.*, 40: 81-84.
- Divac, I. 1984. The neostriatum viewed orthogonally. En *Functions of the basal ganglia.* CIBA Foundation symposium 107. Pitman, London. 201-215.
- Divac, I. 1972. Delayed alternation in cats with lesions of the prefrontal cortex and the caudate nucleus. *Physiol. Behav.*, 8: 519-522.
- Divac, I., Bjorklund, A., Lindvall, O., Passingham, R.E. 1978. Converging projections from the mediodorsal thalamic nucleus and mesencephalic dopaminergic neurons to the neocortex in three species. *J. Comp. Neurol.*, 180: 59-72.
- Dreher, J.K., Jackson, D.M. 1989. Role of D1 and D2 dopamine receptors in mediating locomotor activity elicited from the nucleus accumbens of rats. *Brain Res.*, 487: 267-277.
- Emson, P.C., Koob, G.F. 1978. The origin and distribution of dopamine containing afferents to the rat frontal cortex. *Brain Res.*, 142: 249-267.
- Esposito, E., Bunney, B.S. 1989. The effect of acute and chronic treatment with SCH 23390 on the spontaneous activity of midbrain dopamine neurons. *Eur. J. Pharmacol.*, 162: 109-113.
- Fallon, J.H. 1988 Topographic organization of ascending dopaminergic projections. En *Mesocorticolimbic dopamine system.* Eds. P.W. Kalivas, C.B. Nemeroff. Ann. N.Y. Acad. Sci. 537: 1-9.
- Ferino, F., Thierry, A.M., Glowinski, J. 1987a. Anatomical and electrophysiological evidence for a direct projection from Ammon's horn to the medial prefrontal cortex in the rat. *Exp. Brain Res.*, 65: 421-426.
- Ferino, F., Thierry, A.M., Saffroy, M., Glowinski, J. 1987b. Interhemispheric and subcortical collaterals of medial prefrontal cortical neurons in the rat. *Brain Res.*, 417: 257-266.
- Ferron, A., Thierry, A.M., Douarin, C.L. Glowinski, J. 1984. Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic system on spontaneous activity or excitatory response induced from the thalamic mediodorsal nucleus in the rat medial prefrontal cortex. *Brain Res.*, 302: 257-265.
- Fibiger, H.C., Phillips, A.G. 1986. Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. En *Handbook of Physiology. The nervous system. vol IV. Intrinsic regulatory systems of the brain.* Eds. V.B. Mountcastle, F.E. Bloom., S.R. Geiger. American Physiol. Soc., Bethesda, Maryland. 647-675.

- Finger, S., Altemus, K.L., Gree, L., Wolf, C., Miller, J., Almi, R.C. 1987 Effects of medial frontal cortex lesions on DRL performance in rats. *Physiol. Behav.*, 41: 387-389.
- Fonnum, F., Storm-Mathisen, J., Divac, I. 1981. Biochemical evidence for glutamate as neurotransmitter in cortico-striatal and cortico-thalamic fibres in rat brain. *Neuroscience*, 6: 863-873.
- Fuster, J.M. 1973. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance neuronal correlates memory. *J. Neurophysiol.*, 6: 61-78.
- Fuster, J.M. 1981. Prefrontal cortex in motor control. En *Handbook of physiology. The nervous system vol. II Motor control. Part 2.* American Physiol. Soc. Bethesda, Maryland. 1149-1178.
- Fuster, J.M. 1984. Behavioral electrophysiology of the prefrontal cortex. *TINS*, 11: 408-414.
- Fuster, J.M. 1985. The prefrontal cortex and temporal integration. En *Cerebral cortex vol. 4*, Eds. Peters, A., Jones, E.G. Plenum Press N.Y. 151-177
- Fuster, J.M. 1989. The prefrontal cortex. 2ª Edición Raven Press. N.Y. 243 pp.
- Fuster, J.M. 1990. Prefrontal cortex and the bridging of temporal gaps in the perception-action cycle. En *The development of higher cortical functions. Ann. N.Y. Acad. Sci.*, A. Diamond edit. N.Y. vol. 608: 318-329.
- Fuster, J.M., Bauer, R.H., Jervey, J.P. 1982. Cellular discharge in the dorsolateral prefrontal cortex of the monkey in cognitive task. *Exp. Neurol.*, 77: 679-694.
- Gaykema, R.P.A., Van Weeghel, R., Hersh, L.B., Luiten, P.G.M. 1991. Prefrontal cortical projections to the cholinergic neurons in the basal forebrain. *J. Comp. Neurol.*, 303: 563-583.
- Glowinski, J., Tassin, J.P., Thierry, A.M. 1984. The mesocortical-prefrontal dopaminergic neurons. *TINS*, 11: 415-418.
- Goldman, P.S., Nauta, W.J.H. 1976. Autoradiographic demonstration of a projection from prefrontal association cortex to the superior colliculus in the rhesus monkey. *Brain Res.*, 116: 145-149.
- Goldman, P. S., Nauta, W. J. H. 1977. An intricately patterned prefrontal-caudate projection on the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.*, 171: 369-387.
- Goldman-Rakic, P.S. 1981a. Development and plasticity of primate frontal association cortex. In: *The organization of the cerebral cortex.* F.O. Schmitt edit. MIT press, Cambridge. M.A. 69-97.
- Goldman-Rakic, P.S. 1984. The frontal lobes: Uncharted provinces of the brain. *TINS*, 11: 425-429.
- Goldman-Rakic, P.S. 1987. Circuitry of the primate prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational knowledge. In *Handbook of Physiology. The nervous system. Higher function of the brain. Vol V.* American Physiol. Soc. Bethesda Maryland. 373-417.
- Goldman-Rakic, P.S. 1988. Changing concepts of cortical connectivity parallel distributed cortical networks. En *Neurobiology of neocortex.* Eds. P. Rakic, W. Singer. John Wiley Sons Limited S. Bernhard Dahlem Konferenzen. N.Y. 177-202.
- Goldman-Rakic, P.S., Brown, R.M. 1981b. Regional changes of monoamines in cerebral cortex and subcortical structures of aging rhesus monkeys. *Neuroscience*, 6: 177-187.

- Goldman-Rakic, P.S., Isseroff, A., Schwartz, M.L. Bubgee, N.M. 1983. The neurobiology of cognitive development. En Handbook of child Psychol. devel., 3a edición, 11: 281-344.
- Goldman-Rakic, P.S., Selemon, L.D., Schwartz, M.L. 1984. Dual pathways connecting the dorsolateral prefrontal cortex with the hippocampal formation and parahippocampal cortex in the rhesus monkey. *Neurosci.*, 12: 719-743.
- Goldman-Rakic, P.S., Porrino, L.J. 1985. The primate mediodorsal MD nucleus and its projection to the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.*, 242: 535-560.
- Goldman-Rakic P.S. Lidow, M.S., y Gallager, W. 1990. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementary of their subtypes in primate prefrontal cortex. *J. Neurosci.*, 10(7): 2125-2138.
- Goldstein, A.; Aranov, L; Kalman, S. M, 1978, Farmacología 2a. Ed. Limusa, México, D. F. 149 - 166.
- Goodman, G.A., Goodman, S.L., Rall, W.T., Murad, F. (Eds), 1985. The pharmacological basis of the therapeutics. 7ª Edición, Mac Millan, Publishing Company. 387-445.
- Grace, A.A. 1987. The regulation of dopamine neuron activity as determined by in vivo and in vitro intracellular recordings. En: Neurophysiology of dopaminergic systems. Current status and clinical perspectives. Eds. L.A. Chiodo., A.S. Freeman. Lakeshore Publishing Company 1-66.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J.N.P., Hemsley, D.R., Smith, A.D. 1991. The neuropsychology of schizophrenia. *Behav. Brain Sciences*, 14: 1-84.
- Graybiel, A.M. 1990. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *TINS.*, 13: 244-253.
- Gualtieri, C.T., Guimond, M. 1981. Tardive dyskinesia and the behavioral consequences of chronic neuroleptic treatment. *Devlop. Med. Child Neurol.*, 23: 255-259.
- Harrison, M.B., Wiley, R.G., Wooten, F.G. 1990. Selective localization of striatal D1 receptors to striatonigral neurons. *Brain Res.*, 528: 317-322.
- Heilman, K.M., Wason, R.T., Valestein, E Goldberg M.E. 1987. Attention: behavior and neural mechanisms. En Handbook of Physiology vol. V Higher functions of the brain. American Physiol. Soc. Bethesda, Maryland. 461-481.
- Hernández, L., Hoebel, B.G. 1989. Haloperidol given chronically decreases basal dopamine in the prefrontal cortex more than striatum or nucleus accumbens as simultaneously measured by microdialysis. *Brain Res. Bull.*, 22: 763-769.
- Hokfelt, T., Fuxe, K., Johansson, O., Lund Dahl, A. 1974. Pharmacohistochemical evidence of the existence of dopamine nerve terminals in the limbic cortex. *Eur. J. Pharmacol.* 25: 108-112.
- Hokfelt, T., Ljung Dahl, A., Fuxe, K., Johansson, O. 1974. Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: Aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Science*, 184: 177-179.
- Hollerman, J.R., Grace, A.A. 1989. Acute haloperidol administration induces depolarization block of nigral dopamine neurons in rats after partial dopamine lesions. *Neurosci. Lett.* 96: 82-88.
- Hornykiewicz, O. 1978. Psychopharmacological implications of dopamine and dopamine antagonists: A critical evaluation of current evidence. *Neurosci.*, 3: 773-783.

- Hu, X-T., Wang, R.Y. 1989. Haloperidol and clozapine: differential effects on the sensitivity of caudate-putamen neurons to dopamine agonists and cholecystokinin following one month continuous treatment. *Brain Res.*, 486: 325-333.
- Hyde J.F., Jerussi, T.P. 1987. Unilateral cerebral drugs administration: pharmacokinetics of haloperidol and amphetamine. *Brain Res.*, 421: 117-126.
- Iversen, S.D., Iversen, L.L. 1977. Drugs and behavior. En *Behavioral Pharmacology*. Oxford University Press, N.Y. 166-268.
- Iversen, S.D., Iversen, L.L. 1981. Drugs with antipsychotic or psychotomimetic properties. *Behavioral pharmacology* 2ª edición. Oxford University N.Y. 248-277.
- Jacobson, S., Trojanowski, J.Q. 1977. Prefrontal granular cortex of the rhesus monkey. I. Intrahemispheric cortical afferents. *Brain Res.*, 132: 209-233.
- Jacobson, S., Butters, N., Tovskey, N.S. 1978. Afferent and efferent subcortical projections of behaviorally defined sectors of prefrontal granular cortex. *Brain Res.*, 159: 279- 296.
- Jaffé, E.H., Hernández, N. 1989. Release of (3H) dopamine from rat prefrontal cortex: modulation through presynaptic cholinergic heteroreceptors. *Neurosci. Lett.*, 105: 189-194.
- Jay, M.T., Glowinski, J., Thierry, A.M. 1989. Selectivity of the hippocampal projection to the prelimbic area of the prefrontal cortex in the rat. *Brain Res.*, 505: 337-340.
- Jaswinder, S., Knight, R.T. 1990. Frontal lobe contribution to voluntary movements in humans. *Brain Res.*, 531: 45-54.
- Judd, L.L., Squire, L.R., Butters, N., Salmon, D.P. 1987. Effects of psychotropic drugs on cognition and memory in normal humans and animals. En: *Psychopharmacology The third generation of progress*. Edit. Meltzer, H.Y. Raven Press, N.Y. 1467-1475.
- Kessler, J., Markowitsch, H.J. 1981. Delayed- alternation performance after kainic acid lesions of the thalamic mediodorsal nucleus and the ventral tegmental area in the rat. *Behav. Brain Res.*, 3: 125-130.
- Kesner, R.P. 1989. Retrospective and prospective coding of information: role of the medial Prefrontal cortex. *Exp. Brain Res.*, 74: 163-167.
- Keyser, J., Ebinger, G., Vauquelin, G. 1989. Evidence for a widespread dopaminergic innervation of the human cerebral neocortex. *Neurosci. Lett.*, 104: 281-285.
- Keyser, J., Backer, J-P., Vauquelin, G., Ebinger G. 1990. The effects of aging on the D1 dopamine receptors in human frontal cortex. *Brain Res.*, 528: 308-310.
- Kolb, B. 1984. Functions of the frontal cortex of the rat. A comparative Review. *Brain Res. Rev.*, 8: 65-98.
- Kolb, B., 1990. Prefrontal cortex. En *The cerebral cortex of the rat*. Eds. B. Kolb., R. Tess. MIT press, Cambridge, Massachusetts. 437-458.
- Kolb, B., Nonneman, A., Singh, R. 1974. Double dissociation of spatial impairments and perseveration following selective prefrontal lesions in rats. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 87: 772-780.
- Kolb, B., Milner, B. 1981. Performance of complex arm and facial movements after focal brain lesions. *Neuropsychol.*, 19: 491-503.

- Kolb, B., Pittman, K., Sutherland, J.R., Whishaw, Q. 1982. Dissociation of the contributions of the prefrontal cortex and dorsomedial thalamic nucleus to spatially guided behavior in the rat. *Behav. Brain Res.*, 6: 365-378.
- Kolb, B., Sutherland, R.J., Whishaw, I.Q. 1983. A comparison of the contributions of the frontal and parietal association cortex to spatial localization in rats. *Behav. Neurosci.*, 97: 13-17.
- Kojima, S., Goldman-Rakic, P.S. 1982. Delay-related activity of prefrontal neurons in rhesus monkeys performing delayed response. *Brain Res.*, 248: 43-49.
- Kreezer, G.L. 1942. *Technics for the investigation of psychological phenomena in the rat.* En : *The rat in laboratory investigation* Eds. J.Q. Griffith, E.J. Farris. J.B. Lippincott Philadelphia. 199-273.
- Krieg, J.S.W. 1946. Connections of the cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.*, 84: 221-238.
- La Duron, P.M. 1985. *Comentary: Dopamine sensitive adenylate cyclase as a receptor site.* En: *Dopamine Receptors* Eds. Kaiser C., Keibabian, W.J. Amer. Chemical Soc. Whashington, D.C. pp. 22-32.
- Le Moal, M., Simon, H. 1991. Mesocorticolimbic dopaminergic network: Functional and regulatory roles. *Physiol. Reviews*, 71: 155-234.
- Leonard, C.M. 1969. The prefrontal cortex of the rat. I. Cortical projection of the mediodorsal Nucleus. II. Efferent connections. *Brain Res.*, 12: 321-343.
- Levin, S. 1984. Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia. Impairments of psychological and brain functions. *J. Psychiat. Res.*, 18, 57-72.
- Levitt, P., Rakic, P., Goldman-Rakic, P.S. 1984a. Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence analysis. *J. Comp. Neurol.*, 227:23-36.
- Levitt, P., Rakic, P., Goldman-Rakic, P.S. 1984b. Comparative assessment of monoamine afferents in mammalian cerebral cortex. En *Monoamine innervation of cerebral cortex.* Eds. L. Descarries., T.R. Reader., H.H. Jasper. Alan R. Liss, Inc. N.Y. 41-59.
- Lewis, D.A., Campbell, M.J., Foote, S.L., Goldstein, M., Morrison, J.H. 1985. A immunohistochemical characterization of the dopaminergic (DA) noradrenergic (NA) and serotonergic (5 HT) innervation of primate prefrontal and temporal cortical region. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 11: 502.
- Lewis, D.A., Campbell, M.J., Foote, S.L., Morrison, J.H. 1986. The monoaminergic innervation of primate neo-cortex. *Hum. Neurobiol.*, 5: 181-186.
- Lewis, D.A., Foote, S.L., Goldstein, M., Morrison, J.H. 1988. The dopaminergic innervation of monkey prefrontal cortex: a Tyrosine hydroxylase immunohistochemical study. *Brain Res.*, 449: 225-243.
- Lidow, M.S., Goldman-Rakic, P.S., Gallager, D.W., Rakic, P. 1991. Distribution of dopaminergic receptors in the primate cerebral cortex: quantitative autoradiographic analysis using (<sup>3</sup>H) Raclopride, (<sup>3</sup>H) Spiperone and (<sup>3</sup>H) SCH 23390. *Neurosci.* 40 :657-671.
- Lindvall, O., Bjorklund, A., Divac, I. 1978. Organization of catecholamine neurons projecting to the frontal cortex in the rat. *Brain Res.*, 142:1-29.

- Lindvall, O., Bjorklund, A. 1982 Neuroanatomy of central dopamine pathways: Review of recent progress. En Handbook of psychopharmacology. vol 9 Eds. S.D. Iversen., L.L. Iversen., Snyder, S.H. Plenum press N.Y.- London. 297-311.
- Loughlin, S.E., Fallon, J.H. 1984. Substantia nigra and ventral tegmental area projections to cortex: topography and collateralization. *Neurosci.*, 11: 425-435.
- Lozonczy, M.F., Davidson, M., Davis, K.L. 1987. the dopamine hypothesis of Schizophrenia. En *Psychopharmacology: The third generation of progress.* Meltzer, H.Y. edit. Raven Press, N.Y. 715-726.
- Luria, A.R. 1966. Las funciones corticales superiores en el hombre. 1ª edición en español 1986. Ediciones Fontamara, México D.F. 260-377.
- Mansbach, R.S., Geyer, M.A., Braff, D.L. 1988. Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacol.* 94: 507-514.
- Mantz, J., Miñla, C., Glowinski, J., Thierry, A.M. 1988. Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neurosci.*, 27: 517-526.
- Mantz, J., Godbout, R., Tassin, J.P., Glowinski, J., Thierry, A.M. 1990. Inhibition of spontaneous and evoked unit activity in the rat medial prefrontal cortex by mesencephalic raphé nuclei. *Brain Res.*, 524: 22-30.
- Mao, C. C., Cheney, D.L., Marco, E., Revuelta, A., Costa, A. 1977. Turnover times of gamma-aminobutyric and acetylcholine in nucleus caudatus, nucleus accumbens, globus pallidus and substantia nigra: effects of repeated administration of haloperidol. *Brain Res.*, 132: 375-379.
- Markowitsch, H.J., y Pritzel, M. 1977. Comparative analysis of prefrontal learning functions in rats, cats, and monkeys. *Psychol. Bull.*, 84:817-837.
- Markowitsch, H.J., Pritzel, M., Kessler, J. 1980. Delayed-alternation performance after selective lesions within the prefrontal cortex of the cat. *Behav. Brain Res.*, 1: 67-91.
- Marshall, J.F. 1979a. somatosensory inattention after dopamine-depleting intracerebral 6-OHDA injections: Spontaneous recovery and pharmacological control. *Brain Res.*, 177: 311-324.
- Marshall, J. F., Gotthelf, T. 1979b. Sensory inattention in rats with 6-hydroxydopamine induced degeneration of ascending dopaminergic neurons: apomorphine induced reversal of déficits. *Exp. Neurol.*, 65: 398- 411.
- Mayo, W., Dubois, B., Ploska, A., Javoy-Agid, F., Le Moal, M., Simon, H. 1984. Cortical cholinergic projections from the basal forebrain of the rat with special reference to the prefrontal cortex. *Neurosci. Lett.*, 47: 149-154.
- McDonald, H. 1991. Organization of amygdaloid projections to the prefrontal cortex and associated striatum in the rat. *Neurosci.*, 44: 1-14.-
- Mesulam, M.M. 1981. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann. Neurol.*, 10: 309-325.
- Milner, B. 1964. Some effects of frontal lobectomy in man. En *The frontal granular cortex and behavior.* Eds. Warren J.M., Akert, K. N.Y. McGraw-Hill. 313-334.

- Milner, B. 1975. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. *Advances in Neurol.*, vol 6. Eds. Purpura, D.P., Penry, J.K., Walter, R.D. Raven Press. N.Y. 299-321.
- Milner, B. 1982. Some cognitive effects of frontal-lobe lesions in man. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 298: 211-226.
- Milner, B., Petrides, M. 1984. Behavioural effects of frontal-lobe lesions in man. *TINS.*, 11: 403-407.
- Milner, B., Petrides, M., Smith, M.L. 1985. Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiol.*, 4: 137-142.
- Millar, S.W. 1990. Span of integration for delayed reward contingency learning in 6 to 8 month old infants. En *The development and neural bases of higher cognitive functions.* Eds. A. Diamond, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 608: 239-266.
- Mirzani, S., Martin-Iverson, M.T., Phillips, A.G., Fibiger, H.C. 1986. The effects of haloperidol on amphetamine and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. *Psychopharmacol.*, 90:247-252.
- Mogenson, G.J., Wu, M. 1988. Disruption of food hoarding by injections of procaine into mediodorsal thalamus, GABA into subpallidal region and haloperidol into accumbens. *Brain Res. Bull.*, 20: 247-251.
- Morris, R.G.M. 1984. Development of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J. Neurosci. Meth.*, 11: 47-60.
- Mountcastle, V. B. 1979. An Organizing principle for cerebral function: the unit module and the distributed system. En: *The Neurosciences, fourth study program.* Eds. Schmitt F.O. Worden F.G. MIT Press, Cambridge, 21-42.
- Musil, S.Y., Olson, C.R. 1988. Organization of cortical and subcortical projections to medial prefrontal cortex in the cat. *J. Comp. Neurol.*, 272: 219-241.
- Olton, S.D. 1989. Frontal cortex, Timing and memory. *Neuropsychol.*, 27: 121-130.
- Ongini, E., Longo, V.G. 1989. Dopamine receptor subtypes and arousal. *Int. Rev. Neurobiol.*, 31: 239-255.
- Ogren, S., Fuxe, K., Kohler, C. 1988. Studies on the functional role of central dopamine D1 and D2 receptors. En *Progress in catecholamine research, Part B: Central aspects,* Eds. Sander M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. Alan R. Liss Inc. N.Y. pp. 27- 31.
- Pan, H.S., Wang, R.Y. 1991. MDMA: further evidence that its action in the medial prefrontal cortex is mediated by the serotonergic system. *Brain Res.*, 539: 332-336.
- Pandya, D., Dye, P., Butters, N. 1971. Efferent cortico-cortical projections of the prefrontal cortex in rhesus monkey. *Brain Res.*, 31: 35-46.
- Parent, A., Poitras, D., Dubé, L. 1984. Comparative anatomy of central monoaminergic systems. En *Handbook of chemical neuroanatomy, vol 2, Classical transmitters in the CNS. Part 1.* Eds. Bjorklund, A. y Hokfelt, T. Elsevier, Amsterdam, New York, Oxford. 409-439.
- Peinado, M.J., Gomez-Capillas, A.J., Mora, F., Osorio, C. 1983. Putative amino acid neurotransmitters and the nucleus dorsomedialis thalamus-prefrontal cortex pathway in the rat. *Brain Res. Bull.*, 10: 421-424.
- Penit-Soria, J., Audinat, E., Crepel, F. 1987. Excitation of rat prefrontal cortical neurons by dopamine: an in vitro electrophysiological study. *Brain Res.*, 425: 263-274.

- Penit-Soria, J., Retaux, S., Maurin, Y. 1989. Effets de la stimulation des récepteurs D1 et D2 dopaminergiques sur la libération de acide -3H aminobutyrique induite électriquement dans le cortex préfrontal du rat. C.R. Acad. Sci. Paris, T. 309, série III, 441-446.
- Perece, D.A., Ulman, J., Viola, J., Ewing, S.E., Bankiewicz, K.S. 1989. A 6-hydroxydopamine-induced selective parkinsonian rat model. *Brain Res.*, 494: 285-293.
- Petrides, M., Milner, B. 1982. Deficits on subject-ordered task after frontal temporal-lobe lesions in man. *Neuropsychol.*, 20: 249-262.
- Phillis, J.W. 1984. Microinjection studies of cortical biogenic amines. En *Monoamine innervation of cerebral cortex*. Eds. L. Descarries., T.R. Reader., H.H. Jasper. Alan R. Liss, Inc. N.Y. pp. 175-194.
- Pinnock, R.D. 1984. The actions of antipsychotic drugs on dopamine receptors in the rat substantia nigra. *Br. J. Pharmacol.*, 81: 631-635.
- Porrino, L.J., Crane, A.M., Goldman-Rakic, P.S. 1981. Direct and indirect pathway from the amygdala to the frontal lobe in rhesus monkeys. *J.Comp. Neurol.*, 198: 121-136.
- Preuss, T.M., Goldman-Rakic, P.S. 1987. Crossed cortico-thalamic and thalamocortical connections of macaque prefrontal cortex. *J.Comp.Neurol.*, 257: 269-281.
- Quintana, J., Yajeva, J., Fuster, J.M. 1988. Prefrontal representation of stimulus attributes during delay task. I. Unit activity in cross-temporal integration of sensory-motor information. *Brain. Res.*, 474: 211-221.
- Ravard, S., Carnoy, P., Hervé, D., Tassin, J.P., Thiebot, M-H., Soubrié, P. 1990. Involvement of prefrontal dopamine neurones in behavioural blockade induced by controllable vs uncontrollable negative events in rats. *Behav. Brain Res.*, 37: 9-18.
- Rawlins, J.N.P., Olton, D.S. 1982. The septo-hippocampal system and cognitive mapping. *Behav. Brain Res.*, 5: 331-358.
- Richelson, E. 1981. Pharmacology and clinical considerations of the neuroleptics. En *Neuropharmacology of central nervous system and behavioral disorders*. Academic Press Inc. N.Y. 123-147.
- Richfield, E., Young, A.B., Penney, J.B. 1989. Comparative distributions of dopamine D-1 and D-2 receptors in the cerebral cortex of rats, cats and monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 286: 409-426.
- Riekkinen, P. Jr., Sirvio, J., Riekkinen, P. 1990. Similar memory impairments found in medial septal-vertical diagonal band of broca and nucleus basalis lesioned rats: are memory defects induced by nucleus basalis lesions related to the degree of non-specific subcortical cell loss? *Behav. Brain Res.*, 37: 81-88.
- Rosenkilde, C. 1983. Functions of the prefrontal cortex. *Acta Physiol. Scand.*, Suppl. 514: 1-5.
- Roth, R.H., Wolf, M.E., Deuth, A.Y. 1987. Neurochemistry of midbrain dopamine systems. En *Psychopharmacology. The third generation of progress*. Eds. Meltzer, H.Y. Raven Press. N.Y. 81-94.
- Sacher, E.J. 1985. Disorders of thought: The schizophrenic syndromes. En *Principles of neural science*. Eds. E. Kandell., J.H. Schwartz. 2a. edición. Elsevier, N.Y. 704-716.
- Sacher, E.J. 1985. Disorders of feeling: Affective diseases. En *Principles of neural science*. Eds. E. Kandell., J.H. Schwartz. 2a. edición. Elsevier, N.Y. 717-726.

- Sakurai, Y., Sugimoto, S. 1985. Effects on lesions of prefrontal cortex and dorsomedial thalamus on delayed go/no-go alternation in rats. *Behav. Brain Res.*, 17: 213-219.
- Saller, C.F., Salama, A.I. 1988. Interactions between D1 and D2 dopamine receptor mediated effects. En *Progres in catecholamine research, Part B: Central aspects*. Eds. Sandler, M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. Alan R. Liss Inc., N.Y. pp. 39-42.
- Sandoval, M.R.L., Palermo-Nieto, J. 1989. Behavioral aspects of GABAergic-dopaminergic interactions in the central nervous system. *Eur. J. Pharmac.*, 167: 117-125.
- Sara, S.J. 1985. Selective attention, memory, and the locus coeruleus. En *Brain, plasticity, learning and memory*. Eds. B.E. Will., P. Schmitt., J.C. Dalrymple-Alford. Plenum Publis. Corp. N.Y. 211-217.
- Sawaguchi, T., Matsumara, M., Kubota, K. 1986. Dopamine modulates neuronal activities related to motor performance in the monkey prefrontal cortex. *Brain Res.*, 371: 404-408.
- Sawaguchi, T. 1987. Catecholamine sensitivities of neurons related to a visual reaction time task in the monkey prefrontal cortex. *J. Neurophysiol.*, 58: 1100-1122.
- Sawaguchi, T., Goldman-Rakic, P.S. 1991. D1 dopamine receptors in prefrontal cortex: Involvement in working memory. *Science*, 251: 94-97.
- Schacter, D.L. 1987. Memory, amnesia and frontal dysfunction. *Psychobiol.*, 15: 21-36.
- Schwartz, M.L., Zheng, D.S., Goldman-Rakic, P.S. 1988. Periodicity of GABA-containing cells in primate prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 8: 1962-1970.
- Schwartz, M.L., Goldman-Rakic, P.S. 1984. Callosal and intrahemispheric connectivity of the prefrontal association cortex in rhesus monkey: relation between intraparietal and principal sulcal cortex. *J.Comp. Neurol.*, 226: 403-420.
- Seeman, P. 1981. Brain dopamine receptors. *Pharmacol. Rev.*, 32: 229-313.
- Seeman, P., Ulpian, C., Bergeron, C., Riederer, P., Jellinger, K., Gabriel, E., Reynolds, G.P., Tourtellotte, W.W. 1984. Bimodal distribution of dopamine receptor densities in brain of schizophrenics. *Science*, 225 : 728-731.
- Seeman, P. 1987. Dopamine receptors and the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Synapse*, 1: 133-152.
- Seeman, P., Bzowej, N.H., Guan, H.C, Bergeron, C., Reynolds, G.P., Bird, E.D., Riederer, P., Jellinger, K., Tourtellotte, W.W. 1987. Human brain D1 and D2 dopamine receptor in schizophrenia, Alzheimer's Parkinson's and Huntington's diseases. *Neuropsychopharmacol.*, 21: 5-15.
- Sesack, R. S., Deutch, Y.A., Roth, H.R., Bunney, S.B. 1989. Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde tract tracing study with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *J. Comp. Neurol.*, 290: 213-242.
- Simón, H., Scatton, B., Le Moal, M. 1980. Dopaminergic A10 neurones are involved in cognitive function. *Nature* 286: 150-151.
- Simón, H., Le Moal, M. 1988. Mesencephalic Dopaminergic neurons: Role in the general economy of the brain. En *The Mesocorticolimbic dopamine system*. Eds.P.W. Kalivas, C.B. Nemeroff. *Ann. N.Y. Acad. Sci. N.Y.* vol. 537: 235-253.
- Skarsfeldt, T., 1988. Differential effects after repeated treatment with haloperidol, clozapine, thioridazine and tefludazine on SNC and VTA dopamine neurons in rats. *Life Sci.*, 42: 1037-1044.

- Smith, M.L., Milner, B. 1984. Differential effects of frontal-lobe lesions on cognitive estimation and spatial memory. *Neuropsychol.* 22: 697-705.
- Sokoloff, P., Giros, B., Martres, M.P., Bouthenet, M.L., Schwartz, J.C. 1991. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature*, 347: 146-151.
- Spiegel, R. 1989. *Psychopharmacology. An introduction* 2ª edición, Eds. John Wiley and Sons, 118-124.
- Stevens J.R. 1979. Schizophrenia and dopamine regulation in the mesolimbic system. *TINS*, 6: 102-105.
- Stoof, J.S., Niemegeers, C.J.E., Leysen, J.E. 1988. Effects of dopamine receptor regulation on signal transduction via dopamine receptors. En *Progress in catecholamine research. Parte B, Central aspects*. Eds. Sandler, M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. Alan R. Liss Inc. N.Y. pp. 46-52.
- Strange, P.S. 1991. Interesting times for dopamine receptors. *TINS.*, 14: 43-45.
- Stuss, D.T., Benson, D.F. 1984. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychol. Bull.*, 95: 3-28.
- Tamminga, C.A., Gerlach, J. 1987. New neuroleptics and experimental antipsychotics in schizophrenic. en *Psychopharmacology Th third generation of progress edit.* Meltzer H.Y. Raven Pres, N.Y. 1129-1140.
- Tassin, J.P., Bockaert, J., Blanc, G., Stinus, L., Thierry, A.M., Lavielle, S., Premont, J., Glowinski, J. 1978. Topographical distribution of dopaminergic innervation and dopaminergic receptors in the anterior cerebral cortex of the rat. *Brain Res.*, 154: 241-251.
- Taylor, A. E., Saint-Cyr, J.A., Lang, A.E. 1990. Memory and learning in early parkinson's disease: Evidence for a "Frontal lobe syndrome". *Brain & Cognition* 13: 211-232.
- Thierry, A.M., Tassin, J.P., Blanc, G., Glowinski, J. 1976. Selective activation of the mesocortical DA system by stress. *Nature*, 263: 242-244.
- Thierry, A.M., Tassin, J.P., Glowinski, J. 1984. Biochemical and electrophysiological studies of the mesocortical dopamine system. En *Monoamine Inervation of cerebral cortex*, Eds. L. Descarries, T.R. Reader, H.H. Jasper. Alan R. Liss, Inc. N.Y. 233-261.
- Thierry, A.M., Mantz, J., Milla, C., Glowinski, J. 1988. Influence of the mesocortical/prefrontal dopamine neurons on the target cells. En *The mesocorticolimbic dopamine system*. Eds. P.W. Kalivas, C.B. Nemeroff. Ann. N.Y. Acad. Sci., N.Y. 537: 101-111.
- Tilson, H.A., McLamb, R.L., Shaw, S., Rogers, B.C., Peditakis, P., Cook, L. 1988. Radial-arm maze deficits produced by colchicine administered into the area of the nucleus basalís are ameliorated by cholinergic agents. *Brain Res.*, 438: 83-94.
- Ungerstedt, U. 1971. Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in the rat brain. *Acta Physiol. Scand.*, 82, supp. 367: 1-48.
- Van Eden, C.G., Hoorneman, E.M., Bulis, R.M., Matthijssen, M.A.H., Geffard, M. 1987. Immunocytochemical localization of dopamine in the prefrontal cortex of the rat at the light and electron microscopical level. *Neurosci.*, 22: 849-862.
- Van Ree, J.M., Elands, J., Kiraly, I., Wolterink, G. 1989. Antipsychotic substances and dopamine in the rat brain; behavioral studies reveal distinct dopamine receptor systems. *Eur. J. Pharmacol.*, 166: 441-462.

- Vives, F., Mogenson, J.M. 1985. Electrophysiological evidence that the mediodorsal nucleus of the thalamus is a relay between the ventral pallidum and the medial prefrontal cortex in the rat. *Brain Res.*, 334: 329-337.
- Waddington, J.L., Molloy, A.G., O'Boyle, K.M. 1988. Behavioral effects of long term treatment with further typical neuroleptics and selective D2 dopamine receptor antagonist in young and aged animals. En *progres in catecholamine research Part B Central aspects*. Eds. Sandler M., Dahlstrom, A., Belmaker, R.H. Alan R. Liss Inc. N.Y. 42-45.
- Weinberger, R. D., Faith, B.K., Chase, N.T. 1988. Mesocortical dopaminergic function and human cognition. En *The mesocorticolimbic dopamine system*. W.P. Kalivas., B.C. Nemeroff, eds. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 330-338.
- White, F.J., Wang, R.Y. 1983. Differential Effects of classical and atypical antipsychotic drugs on A9 and A10. *Science*, 221: 1054-1057.
- White, T.D., Tan, A.M., Finch, D.M. 1990. Functional reciprocal connection of the rat entorhinal cortex and subicular complex with medial frontal cortex in vivo intracellular study. *Brain Res.*, 533: 95-106.
- Wickmark, R.G.E., Divac, I., y Weiss, R. 1973. Retention of spatial delayed alternation in rats with lesions in the frontal lobes. *Brain Behav. Evolut.* 8: 329-339.
- Willis, G.L., Smith, G.C., Kinchington, P.C. 1983. Neuroleptic-like anorexia produced by an extra-cerebral DA antagonist. *Brain Res. Bull.*, 11: 21-24.
- Wooten, G.F., Trugman, J.M. 1989. The dopamine motor system. *Movement Disorders*, suppl. 1: 38-47
- Worms, P., Willigens, M-T., Continsouza-Blanc, D., Lloyd, K.G. 1985. The effect of diferent types of cortical lesions on drug-induced catalepsy in rats: a Pharmacological analysis. *Eur. J.Pharmacol.* 113: 53-59.
- Yajeva, J., Quintana, J., Fuster, J.M. 1988. Prefrontal representation of stimulus attributes during delay task. II. The role of behavioral significance. *Brain Res.*, 474: 222-230.
- Yamatani, K., Takaku, A., Ono, T., Nishijo, H., 1990. Activity and distribution of learning-related neurons in Monkey (Macaca Fucata) prefrontal cortex. *Behav. Neurosci.*, 104; 503-531.
- Yoshida, M., Shirouzu, M., Tanaka., Semba, K., Fibiger, H.C. 1989. Dopaminergic neurons in the nucleus raphe dorsalis innervate the prefrontal cortex in the rat: a combined retrograde tracing and immunohistochemical study using anti-dopamine serum. *Brain Res.*, 496: 373-376.
- Zeeberg, B.R., Gibson, R., Reba, R.C. 1988. Elevated D2 dopamine receptors in drug naive schizophrenics. *Science*, 239: 789-791.