



Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO CEREBRAL
DE ACUERDO AL TEMPERAMENTO EN SUJETOS CONTROL

Tesis que para obtener el grado de
Maestra en Ciencias (Neurobiología)

Presenta

LIC. LLUVIANA RODRÍGUEZ VIDAL

Director de Tesis

Dr. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ

Campus Juriquilla, Querétaro Noviembre 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del jurado de examen certificamos que la tesis elaborada por: Lluviana Rodríguez Vidal cuyo título es: “Diferencias en el metabolismo cerebral de acuerdo al temperamento en sujetos control” se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dr. Manuel Salas Alvarado

Secretario (Tutor)

Dr. Fernando Alejandro Barrios Álvarez

Vocal

Dr. José Luis Díaz Gómez

Suplente

Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda

Suplente

Dra. Josefina Ricardo Garcell

Aprobado por el Comité Académico

Coordinador del Programa

Resumen

La personalidad es un constructo teórico de la psicología. Recientemente, esta puede ser estudiada a nivel funcional cerebral debido al reciente desarrollo tanto en técnicas de imagen cerebral funcional como en modelos de personalidad. Uno de los más recientes modelos de personalidad está basado en las respuestas adaptativas y temperamentales del sujeto con respecto a la búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia de la recompensa y persistencia, este modelo fue propuesto por R. Cloninger, quien sostiene que cada una de estas dimensiones del temperamento tiene una fuerte correlación con la actividad en un sistema monoaminérgico específico. Investigaciones recientes han sugerido que ciertos rasgos de la personalidad, tales como la búsqueda de la novedad, podrían predisponer a los sujetos a la adicción y en particular al abuso de drogas, sin embargo, las bases neurobiológicas del proceso que subyace la búsqueda de la novedad son pobremente entendidos. Por otro lado, la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es una de las técnicas de imagen que provee de información sobre los cambios en el metabolismo cerebral asociados con cambios en la actividad cerebral celular. En el presente estudio, se investigó la relación entre el metabolismo cerebral regional y el temperamento de búsqueda de novedad. Cincuenta y un sujetos fueron evaluados respondiendo el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) de Cloninger y [18F] fluorodeoxiglucosa (FDG) PET fue usado para medir el metabolismo cerebral regional de la glucosa en sujetos control en estado de reposo. Los resultados mostraron una correlación estadísticamente significativa entre el temperamento búsqueda de la novedad y regiones específicas, especialmente la corteza entorrinal y el núcleo pulvinar del tálamo. El estudio sugiere que diferencias en rasgos de personalidad pudieran tener como sustento diferencias en la actividad neuronal de regiones cerebrales específicas.

Summary

Personality is a psychology's theoretician construct. Recently, it can be studied at a functional brain level due to recent developments in both, functional brain imaging and personality models. One of the most recent personality models is based in the subject's adaptive and temperamental responses with regard to the novelty seeking, harm avoidance, reward dependence and persistence, this model was proposed by R. Cloninger, who sustains that each of this temperament dimensions has strong correlation with activity in a specific central monoaminergic system. Recent research has suggested that certain personality traits, such as novelty seeking, may predispose humans to addiction and in particular to drug abuse; nevertheless the neurobiological basis of novelty seeking processes at present are poorly understood. On the other hand, Positron Emission Tomography (PET) is one of the imaging techniques that provide information about changes in brain metabolism associated with changes in brain cellular activity. In the present study was investigated the relationship between regional brain glucose metabolism and novelty seeking temperament. Fifty-one healthy subjects were evaluated answering the Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI) and [18F] fluorodeoxyglucose (FDG) PET was used to measure regional brain glucose metabolism in the subject's resting condition. Current results show a statistically significant correlation between the novelty seeking temperament and specific brain regions, especially in the entorhinal cortex and the pulvinar thalamic nucleus. This study suggests that differences in personality traits may be supported by differences in activity of specific brain regions.

Agradecimientos

El trabajo que a continuación se presenta no hubiera sido posible sin la valiosa tutoría del Dr. Fernando A. Barrios Álvarez; Dr. Barrios, muchas gracias por el apoyo y confianza brindados no solamente en la realización de este proyecto, sino a lo largo de la maestría. Agradezco también las valiosas aportaciones y discusiones dirigidas a este proyecto por parte de los miembros de mi comité tutorial, Dra. Josefina Ricardo Garcell y Dr. Hugo Merchant Nancy, pero sobre todo agradezco la confianza que depositaron en mí.

Agradezco también al Dr. Ariel Graff Guerrero, por su invaluable aportación a este proyecto de investigación al proporcionar tanto las imágenes de PET como los cuestionarios con los cuales fue posible realizar la presente investigación.

Gracias a los doctores miembros del jurado de examen, por su tiempo dedicado a la lectura de este documento y sus valiosas aportaciones y correcciones al mismo, Dr. Manuel Salas Alvarado, Dr. José Luis Díaz Gómez y Dra. Sofía Yolanda Díaz Miranda.

Quisiera agradecer también, al Lic. Román Pacheco Barrita, Lic. Teresita de Jesús Pérez Cruz, Lic. Rafael Silva Cruz, Ignacio Caballero Navarro, Lic. José Ángel Salazar Muro por la ayuda proporcionada para la búsqueda de referencias en la Biblioteca del Instituto de Neurobiología, y por su amabilidad, que hacían gratas las visitas a la biblioteca.

Deseo agradecer a la M. en C. Leonor Casanova Rico de la Unidad de Enseñanza, por las innumerables ocasiones en que recibí su ayuda a lo largo de la maestría y por su amabilidad, eficiencia e infinita paciencia en trámites e información brindados, no solamente conmigo sino en general con los alumnos de posgrado. Así mismo me gustaría agradecer la ayuda brindada por Yolanda Orduña Cruz, en lo referente a tramites académicos en la Unidad de Enseñanza, por su eficiencia y amabilidad.

También quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Becario No: 232104), por el financiamiento otorgado a lo largo de la maestría y para la realización de una estancia en el extranjero. Es necesario también agradecer a la coordinación del Programa de Maestría del Instituto de Neurobiología por el financiamiento para la realización de estancia en el extranjero.

Me gustaría agradecer la valiosa ayuda y asesoría del Mtro. Leopoldo González Santos, Mtro. Juan José Ortiz Retana y la Ing. Elsa Nydia Hernández Ríos quienes también posibilitaron el desarrollo de este proyecto; “compañeros” muchas gracias por sus aportaciones a este trabajo de investigación, pero sobre todo por su amistad, los momentos de camaradería, y en general por hacer muy grata mi estancia durante la maestría.

Compañero Roberto Mercadillo Caballero, gracias por las interminables ocasiones en las que discutíamos, y compartíamos ideas, pero sobretodo por tu amistad.

Quiero también agradecer a Patricia de la Rosa Santander, (compañera de generación, pero sobretodo amiga) por la gran ayuda y ánimos brindados en el momento preciso. Paty, muchas gracias, por los interminables fines de semana en los que estudiábamos (bromeábamos), pero sobretodo por brindarme tu amistad y tu apoyo. A mi “roomy-ante” Miriam E. Amaro Lara. Miris, gracias por las noches de desvelo, estudiando para el examen más próximo, trabajando en nuestros respectivos proyectos o teniendo divertidas charlas y en general gracias por la amistad y apoyo brindados durante la maestría.

Finalmente y no menos importante, el haber podido terminar, tanto este proyecto de investigación, como todas las actividades académicas fue gracias al soporte (en todos los sentidos) que recibí de mi hermanita Myrna y mi mamá Teresa, un especial agradecimiento.

Índice

1	Introducción	1
2.	Antecedentes	3
2.1	Teoría biosocial de Cloninger	
2.1.1-	Descripción general	7
2.1.2-	Rasgo de temperamento “Búsqueda de novedad (NS)”	15
2.2	Neurobiología de la Personalidad	18
2.3	Neurobiología de la Búsqueda de la Novedad.....	28
2.3.1-	Estriado Ventral y Sistema Mesolímbico	29
2.3.2-	El Estriado como Principal Fuente de Aferencias de los Ganglios Basales.....	29
2.3.3-	División Anatómica y Funcional del Estriado	31
2.3.4-	Dopamina y la Búsqueda de la Novedad: El Papel de la Dopamina en la Búsqueda de la Novedad	36
2.4	Tomografía por Emisión de Positrones	41
2.4.1	Bases Físicas	42
2.4.2	Bases Fisiológicas	43
2.4.3	Método de la [¹⁸ F] Fluorodeoxiglucosa (FDG)	45
3	Justificación	47
4	Hipótesis.....	49
5	Objetivos	49
6	Materiales y Método	50
6.1	Muestra	50
6.2	Inventario de Temperamento y Carácter (ITC)	50
6.3	Procedimiento para la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con [¹⁸ F] Fluorodeoxiglucosa (FDG)	51

6.4 Análisis de Imágenes	52
6.4.1 Pre-proceso.....	52
6.4.1.1 Realineación	53
6.4.1.2 Normalización.....	55
6.4.1.3 Suavizado	56
6.5 Análisis estadístico	57
7 Resultados	59
7.1 ITC	59
7.2 Activación de Áreas Cerebrales	62
8 Discusión	69
9 Conclusiones	75
10 Referencias	77
Lista de Tablas	83
Lista de Figuras	83
Lista de Abreviaturas	84

1 Introducción

La personalidad es un constructo psicológico, uno de sus modelos utilizados se basa en la respuesta adaptativa del individuo hacia el daño, la evitación, la recompensa y la persistencia. Además se ha propuesto que estas respuestas temperamentales pueden ser predichas de acuerdo a las características biológicas-genéticas de cada individuo. Los avances en esta área han desarrollado instrumentos psicométricos válidos y confiables para la cuantificación de los diferentes dominios temperamentales del individuo. Por otro lado, la capacidad de estudiar el funcionamiento cerebral por medio de técnicas de neuroimagen, hacen factible el investigar los substratos neurobiológicos de su codificación; un claro ejemplo de ello es la técnica llamada Tomografía por Emisión de Positrones (PET), la cual da una resolución espacial más precisa y a través de esta técnica puede obtenerse información indirecta sobre el metabolismo cerebral.

La personalidad ha sido motivo de estudio por medio de técnicas de neuroimagen para caracterizar sus mecanismos neurobiológicos. Esta ha sido definida como “la capacidad psicofísica del individuo que determinan su adaptabilidad al ambiente” (Allport, 1986; Cueli, 1990). Se propone que la personalidad es integrada por la relación entre temperamento, carácter e inteligencia.

El temperamento se define como la disposición neurobiológica hereditaria a las emociones, que incluye respuestas “automáticas” a los estímulos del ambiente. De acuerdo con Robert Cloninger, el temperamento se divide en búsqueda de la novedad (NS), evitación al daño (HA), dependencia a la recompensa (RD) y persistencia (P), (Cloninger et al., 1993). El presente trabajo propone estudiar el rasgo de temperamento “búsqueda de la novedad”, de acuerdo al modelo desarrollado por Cloninger (1987) y caracterizar su relación con el metabolismo basal en regiones cerebrales. Para esto se tomará como referencia la teoría biosocial de Cloninger en la que cada una de las dimensiones de la personalidad está relacionada con un determinado neurotransmisor, para el caso de la búsqueda de la novedad se pondrá especial interés en la dopamina (DA), ya que según Cloninger está relacionada con NS. Se buscará una posible relación entre las puntuaciones obtenidas con el Inventario de Temperamento y Caracter (ITC) y

las imágenes de PET tomadas de sujetos sanos en estado de reposo al momento de la toma de imagen.

La relevancia de esta investigación es que pocos son los estudios que han utilizado técnicas de imagen funcional para explorar la relación entre actividad cerebral y personalidad en sujetos sanos y como se verá más adelante entre algunos de ellos hay discrepancia en cuanto a sus resultados.

La toma de imágenes en condiciones basales puede dar información significativa sobre la relación entre el temperamento y distintos patrones de actividad cerebral en reposo; ya que estos últimos podrían variar considerablemente debido a que los sujetos tienen una amplia oportunidad de involucrarse en alguna actividad mental, la cual, esté influida por el temperamento del sujeto. Finalmente, y no menos importante la población de nuestro estudio, es mexicana para la cual es poca la información que se tiene.

Los resultados muestran una relación entre el temperamento búsqueda de la novedad y la medida indirecta del metabolismo cerebral basal del núcleo pulvinar talámico y la corteza entorrinal. Se piensa que estas estructuras al formar parte de un circuito neuronal más complejo, pueden estar favoreciendo el despliegue de la conducta búsqueda de la novedad. Este estudio aporta antecedentes sobre el sustrato neurobiológico de la búsqueda de la novedad.

2 Antecedentes

Durante siglos, tanto escritores como filósofos (Shakespeare, *Measure for Measure*; Francis Bacon, *Essay*; Platon, *Diálogos*; Ortega y Gasset) han reflexionado acerca de la personalidad describiendo diferentes tipos de personas (Cloninger, 2003; Cueli, 1990).

El concepto “personalidad” ha tenido, a lo largo de su historia, diferentes definiciones, incluso sinónimos u homónimos como lo son “temperamento” o “carácter”. El término “temperamento” tiene lugar en la lengua inglesa a partir de la edad media; su etimología deriva del latín *temperamentum* que significa mezcla (Albores-Gallo et al., 2003; Galimberti, 2002). Fue en el siglo V a. C. que Hipócrates desarrolló la doctrina de los cuatro humores, donde su significado hacía alusión a “una constitución o hábito mental que depende especialmente de la constitución física o está relacionada con ella” (Albores-Gallo et al., 2003; Allport, 1986); el temperamento formaría el “material bruto” con lo que se constituye la personalidad (Allport, 1986).

El término “carácter” proviene del griego *kharakter* y significa marca o sello; denota un instrumento grabador (Albores-Gallo et al., 2003). Fue utilizado por Teofrasto para definir *el conjunto de las características y estilo de vida propias del hombre* (Allport, 1927; De la Fuente, 1983; Santillan-Doherty et al., 2004). En la modernidad este término obedecía a motivos culturales, incluso se le atribuyeron características morales o éticas, por ejemplo una persona de “buen o mal carácter”. Como concepto psicológico se relaciona más con la concepción de Teofrasto, de la cual derivó la caracterología francesa de los siglos XVII y XVIII (Allport, 1986).

En los siglos posteriores, han sido varios los autores (Allport, 1927; Cattell, 1943; Cloninger, 2003; Cueli, 1990; Goldberg, 1981) y los intentos por dar una definición del término personalidad y por establecer una forma de evaluarla¹ tanto en sujetos con trastorno como en aquellos sanos. A lo largo de la historia, los teóricos de la personalidad han empleado diferentes métodos de evaluación, entre los cuales se puede mencionar las escalas de personalidad y los inventarios de auto-reporte, las técnicas proyectivas, los juicios de observadores y los métodos

¹ Una de las formas de evaluar la personalidad es a través de un test, el cual es un reactivo psicológico utilizado para obtener una medición objetiva y estandarizada que permita analizar las diferencias entre las reacciones psíquicas de varios individuos o del mismo individuo en diferentes momentos o condiciones (Galimberti, 2000)

de laboratorio; el estudio de la personalidad conlleva una variedad de métodos de investigación (Duke, 1986; Galimberti, 2002).

Los teóricos de la personalidad (G. Allport, R. Cattell, R. Cloninger, H. Eysenck, etc.) interesados en distinguir aquello que hace que los individuos difieran entre sí, han sugerido al menos tres enfoques para describir las diferencias individuales, el enfoque de *tipos*, el de *rasgos* y el de *factores* (Cloninger, 2003).

El enfoque de *tipos* propone que una persona pertenece a una y solamente a una categoría, entendiendo esta última como un conjunto de características similares que puede poseer o no un individuo. Un ejemplo claro son los cuatro tipos básicos de temperamento descritos por Hipócrates (s. V a. C.): a) el sanguíneo o alegre (optimista o esperanzado); b) el melancólico o de bilis negra (triste, deprimido); c) el colérico o violento (irascible) y d) el flemático o de bilis amarilla (apático, pasivo, calmado). Teóricamente, un restringido número de tipos describe a todas las personas; incluyendo a estas en un sólo tipo (Albores-Gallo et al., 2003; Cloninger, 2003; De la Fuente, 1983).

Un *rasgo* es lo que define lo que hará una persona cuando se enfrente con una situación determinada, los rasgos son unidades de la personalidad que tienen valor predictivo (Cloninger S., 2003). El enfoque de rasgos sugiere concebir la personalidad en términos cuantitativos; así una persona recibe un puntaje numérico para indicar en qué medida posee un rasgo; es decir, se puede describir una personalidad por su posición en un número de escalas, cada una de las cuales representa un rasgo. En teoría, debido a que existe un gran número de rasgos, una persona puede ser descrita con cada rasgo. Un ejemplo claro es la teoría personológica de los rasgos de Allport, en la cual se plantea que existen rasgos comunes de los cuales participan en menor o mayor cuantía todos los individuos de una sociedad determinada (Cloninger, 2003; Cueli, 1990).

Un inconveniente del enfoque de rasgos es el gran número de rasgos para describir a las personas, debido a esto, en el enfoque de *factores* se examinó estadísticamente cuáles eran aquellos rasgos que estaban correlacionados y con ello proponer factores de la personalidad, los cuales son cuantitativos pero a diferencia de los rasgos son más amplios y asignan una calificación, un puntaje numérico para indicar cuánto posee de un factor una persona. En teoría, un pequeño número de factores describe a todas las personas, así una persona puede ser descrita

con cada factor. Ejemplos de este enfoque son la teoría de R. Cattell quien propuso 16 factores², P. Costa y R. McCrae quienes afirman que existen cinco factores básicos de la personalidad, H. Eysenck cuyo modelo incluye tres factores de la personalidad basados en las diferencias biológicas entre la gente (Albores-Gallo et al., 2003; Cloninger et al., 1993; Cloninger S, 2003; Cueli, 1990) y R. Cloninger cuyo modelo incluye 7 dimensiones de la personalidad (Cloninger, 2000; Cloninger et al., 1993; Sánchez et al., 1996).

Para R. Cattell la personalidad está formada por dos tipos de rasgos, los de superficie y los de origen, siendo estos últimos más sólidos que los primeros, puesto que son determinantes subyacentes de la personalidad, emergen a pesar de diferencias en la población. R. Cattell formuló 16 factores de la personalidad donde se podía clasificar a los individuos y diseñó la prueba 16PF, la cual tiene 16 escalas de opción múltiple cada una de ellas mide un rasgo de origen subyacente de la personalidad normal (Cloninger S., 2003).

Los principales problemas de su modelo fueron a) dificultad para comprender algunos de los factores, ya que el autor había acuñado para ellos nombres inexistentes en el diccionario (por ejemplo Affectia, sizia, premsia-harria, autia, praxernia, etc.) (Cueli, 1990), b) los 16 factores definidos no se mostraban independientes entre sí, algunos de ellos se correlacionaban fuertemente con otros, esto hacía pensar que no definían correctamente los distintos tipos o dimensiones de la personalidad. Entre los factores de R. Cattell se podía encontrar algunos como las medidas de inteligencia o las actitudes sociales que, pese a estar vinculadas a la personalidad no son propiamente rasgos constitutivos de ella.

H. Eysenck sugirió tres factores de la personalidad, Extraversión, Neuroticismo y Psicoticismo (modelo PEN), los cuales estaban basados en las diferencias biológicas de la gente, es decir, cada factor estaba relacionado con los motores de la conducta, reproducción, conservación, y autodefensa. Cada factor de estas dimensiones, según Eysenck, tenía bases biológicas a nivel electroquímico y estaba compuesto por nueve factores o rasgos (Cueli, 1990).

² R. Cattell considera que el estudio de la personalidad pasó por dos fases anteriores a su estudio científico, la primera abarca desde los tiempos bíblicos hasta el inicio del s. XIX, etapa en la cual sólo eran introspecciones intuitivas expresadas en el campo de la literatura (expresadas por Bacon y Goethe); la segunda etapa estuvo caracterizada por teóricos orientados hacia la clínica (Freud, Adler y Jung). Sin embargo, desde la Primera Guerra Mundial, el estudio de la personalidad entró en su tercera fase la “experimental y cuantitativa”, así Cattell consideraba que su trabajo estaba construido sobre las introspecciones de las primeras teorías, pero sobre la base de los métodos modernos (Cloninger, 2003).

El factor extraversión es bidireccional; puntuaciones altas extremas incluyen sujetos extravertidos mientras que puntuaciones bajas extremas sujetos introvertidos. Los nueve factores correspondientes son sociabilidad, asertividad, actividad, vivacidad, búsqueda de sensaciones, despreocupación, espontaneidad, dominancia, y aventura. Su sustrato biológico Sistema de Activación Reticular Ascendente (SARA) que activa la corteza cerebral (Cloninger S, 2003; Cueli, 1990).

El neuroticismo es unidireccional, únicamente se encuentra la patología en el extremo que se refiere a puntuaciones altas; puntuaciones no altas reflejan el control de las emociones, o normalidad. Sus nueve factores son depresión, ansiedad, sentimiento de culpa, baja autoestima, tensión, irracionalidad, timidez, tristeza y emotividad. Sus bases biológicas están relacionadas con la actividad del Sistema Nervioso Autónomo (Cloninger S, 2003; Cueli, 1990).

El psicotismo, tercer factor, originalmente se diseñó para detectar tendencias psicóticas en la población normal. Sus nueve factores son frialdad, agresividad, egocentrismo, impersonalidad, impulsividad, antisocial, ausencia de empatía, creatividad y rigidez. Sus bases biológicas se encontrarían en el metabolismo de la serotonina (Cloninger S, 2003; Cueli, 1990).

El modelo de Eysenck, presenta también dificultades, por ejemplo su tercera dimensión fue diseñada para detectar tendencias psicóticas en población normal, sin embargo, los resultados obtenidos mostraban que la mayoría de las personas obtenían una puntuación extremadamente baja en esta escala (normalidad) y aquellos que obtenían altas puntuaciones no eran propiamente psicóticos, sino más bien enfermos con diversas alteraciones mentales.

Las aproximaciones actuales para el diagnóstico y descripción de los trastornos de la personalidad tienen serias limitantes prácticas y conceptuales. Primero, al utilizar categorías específicas como las propuestas por la Asociación Americana de Psiquiatría o por la Organización Mundial de la Salud, con frecuencia se presenta la dificultad de que un individuo muestre rasgos característicos de más de uno de los trastornos de la personalidad. Segundo, las distinciones clínicas entre rasgos maladaptativos de la personalidad y trastornos de la misma, resultan arbitrarias debido a la naturaleza gradual en la variación de los estilos sociales y cognoscitivos, así como de la variación del grado de desadaptación. Este último depende de variables situacionales, es decir, un mismo temperamento puede conducir a tener éxito en un ámbito y a fracaso en otro. Y finalmente, las conductas típicamente elegidas como criterios

diagnósticos resultan socialmente poco deseables para determinadas culturas y por tanto su cuestionamiento directo a menudo conduce a respuestas defensivas (Cloninger, 1987).

Por otra parte, la evaluación de la personalidad normal basada en evaluaciones cuantitativas clínicas o en inventarios de auto-reporte ha presentado también dificultades; una de ellas es que hay desacuerdo entre el número de dimensiones que deben ser consideradas; incluso estas suelen ser redundantes. Algunos de los análisis factoriales indican que hay tres dimensiones de la personalidad normal, (Eysenck, Gray) mientras que otros señalan que son cinco (P. Costa y R McCrae), incluso siete como Cloninger, (Galimberti, 2002). Otra dificultad a enumerar es que no hay una relación sistemática entre las dimensiones de la personalidad normal y las dimensiones de la personalidad con trastornos (Cloninger, 1987).³

Frente a estas dificultades Cloninger (1993) desarrolló un método sistemático para la descripción clínica y clasificación de la personalidad de sujetos sanos. Según R. Cloninger, las diferencias entre los individuos en los sistemas adaptativos involucrados en la recepción, el procesamiento y el almacenamiento de la información sobre la experiencia definen la personalidad en general (Cloninger et al., 1993). De hecho se afirma que la interacción entre el componente genético y el componente social, o las experiencias del individuo dan como resultado las diferencias de la personalidad entre los individuos (Santillan-Doherty, 1997).

2.1 Teoría biosocial de Cloninger

2.1.1 Descripción General

La mayoría de los modelos psicométricos de la personalidad (Eysenck, Gray, Tellenger) proponen que las diferencias individuales ocurren entre tres y cinco dimensiones (Cloninger, 1987; Cloninger et al., 1993; Cloninger S, 2003; Cueli, 1990; Johnson et al., 1999; Laakso et al., 2003). Esta ha sido definida como “*la organización dinámica en el interior del individuo de los sistemas psicofísicos que determinan su conducta y su pensamiento característicos*”; esta

³ Por ejemplo el análisis factorial de Million Clinical Multiaxial Inventory muestra características de la personalidad como evitación negativa, paranoia, evitación asocial, las cuales no corresponden del todo a rasgos de adaptabilidad. Por otra parte, en el modelo de Eysenck cuando los rasgos de personalidad de cada una de sus tres dimensiones se combinan el resultado no corresponde con la descripción tradicional de trastorno de la personalidad.

organización determina la adaptación del individuo a su medio ambiente (Allport, 1986; Cloninger et al., 1993; Cloninger S, 2003; Cueli, 1990). Las diferencias entre los individuos en los sistemas adaptativos involucrados en la recepción, el procesamiento y el almacenamiento de información obtenida a través de su experiencia definen su personalidad en general (Cloninger et al., 1993).

Basándose en una síntesis de información de estudios de desarrollo longitudinal, de gemelos y en estudios psicométricos de la estructura de la personalidad que implicaban neurofármacos y estudios neuroanatómicos de condiciones conductuales y aprendizaje en hombres y otros animales, Cloninger presentó una unificada teoría biosocial de la personalidad; su modelo pretendía integrar el substrato biológico de esta con el desarrollo producido por la experiencia y el aprendizaje sociocultural; lo que proponía era un modelo que permitiera evaluar y describir la personalidad tanto en individuos vistos en la práctica clínica, como aquellos sanos (Cloninger, 1987). Este modelo biosocial, integraba conceptos neuroanatómicos y neurobiológicos, que son los que sustentarían la conducta, incluía también estilos de aprendizaje e interacción adaptativa de las diferentes dimensiones que conforman la personalidad (Cloninger et al., 1991).

Así, Cloninger sugirió que había un grupo de factores o dimensiones de la personalidad con gran peso genético que es lo que las sustentaría; estas dimensiones tenían patrones predecibles de interacción en sus respuestas adaptativas a estímulos ambientales específicos y estarían relacionadas con sistemas identificables en el cerebro, los cuales interactuaban con múltiples factores sociales y ambientales durante el desarrollo para influir en la conducta final. Así, define un número limitado de dimensiones capaces de dar explicación a todos los fenómenos observados, y en las que los sujetos se situarían en un punto determinado (Cloninger, 1987).

Inicialmente Cloninger propondría tres dimensiones de la personalidad, las cuales eran independientes genéticamente una de la otra (Albores-Gallo et al., 2003; Cloninger, 1987; Cloninger et al., 1991; Cloninger et al., 1993; Cloninger, 2003), el instrumento para medir estas tres dimensiones es el Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (Trimensional Personality Questionnaire, TPQ); el cual es un instrumento auto-aplicable, que consta de 100 reactivos, en su versión lápiz-papel, los cuales se contestan con falso/verdadero, toma alrededor de 15 minutos contestarlo (Cloninger et al., 1991). Este cuestionario mide tres dimensiones de la personalidad:

Búsqueda de la novedad (Novelty Seeking, NS).- El sujeto muestra una tendencia a responder intensamente a estímulos novedosos o a señales de recompensa; involucra una conducta de activación y describe disposición genética a ser explorador e impulsivo. El sujeto tenderá a la evitación o eliminación de situaciones monótonas, aburridas o desagradables, incluso dolorosas.

Evitación del daño (Harm Avoidance, HA).- Es la predisposición del individuo a responder de forma intensa a estímulos aversivos y a desarrollar inhibición aprendida para evitar de forma pasiva el castigo y lo desconocido.

Dependencia de la recompensa (Reward Dependence, RD).- Tendencia a responder intensamente a premios y recompensas, y a mantener comportamientos que anteriormente estuvieran asociados a recompensas satisfactorias o a evitación de dolor o displacer (Cloninger, 1987; Cloninger et al., 1991).

Cada una de estas dimensiones se relaciona con un sistema fisiológico: La dimensión búsqueda de novedad estaría relacionada con el sistema de activación de la conducta; evitación al daño con el sistema de inhibición conductual; y dependencia de la recompensa con el sistema de mantenimiento de la conducta. Así tenemos que R. Cloninger propone; que la búsqueda de novedad está relacionada con la actividad basal de la dopamina, la evitación al daño con actividad de la serotonina y la dependencia de la recompensa con noradrenalina. Las dimensiones de la personalidad están definidas en términos de características básicas a estímulo-respuesta de búsqueda de novedad, evitación al daño y dependencia a la recompensa (Cloninger, 1987).

Cloninger concluyó que la interacción funcional de estos tres sistemas conducía a diferentes patrones integrados de conducta, a respuestas diferenciales a la novedad al castigo y a la recompensa; es decir, la interacción de estas dimensiones es lo que determinaría la respuesta específica de los individuos ante determinadas situaciones. Por ejemplo, el mismo nivel de respuestas en una dimensión es expresada de diferente manera dependiendo del nivel de respuesta en otra dimensión. Esto explicaba la diferencia entre los tipos de personalidad normal como trastornos de la misma (Cloninger, 1987). Esto último implicaría que la estructura

subyacente de los rasgos característicos de la personalidad normal o bien adaptada es la misma que la de la personalidad mal adaptada o con algún trastorno (Cloninger, 1987). Las posibles combinaciones tridimensionales de variantes extremos, (muy altas o muy bajas), en respuestas básicas a estímulos característicos corresponderían a descripciones tradicionales de trastornos de la personalidad; es decir, si la estructura biogenética para rasgos adaptativos y mal adaptativos es la misma, los extremos en estas dimensiones son lo que diferenciaría una personalidad normal de una con trastorno (Cloninger, 1987). Nótese que nos hemos referido a los extremos, no a puntuaciones altas en una dimensión arrojadas por el instrumento que el mismo R. Cloninger diseñó, pues puntuaciones altas implicarían una ventaja o desventaja para el individuo dependiendo del medio en que se desarrolle. Así para una persona cuya puntuación es alta en búsqueda de la novedad, esto sería una desventaja si tuviera que trabajar como contador lo cual requeriría tabulaciones y cálculos exactos y largos periodos de tediosa inactividad; en cambio esta misma condición implicaría una ventaja para un explorador. Aquellos individuos que son más flexibles a la adaptación son aquellos quienes tienen un valor promedio en las tres dimensiones (Cloninger, 1987).

Con el tiempo Cloninger amplió su modelo y con ello las dimensiones que originalmente estaban involucradas en el mismo. Esta ampliación tenía como sustento una síntesis de información sobre el desarrollo social, cognitivo y descripciones del desarrollo de la personalidad en psicología humanista (Cloninger et al., 1993). Este nuevo modelo incluye siete diferentes dimensiones de la personalidad, las cuales se miden a través del instrumento que el mismo Cloninger diseñó, el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC). Este está formulado para hacer diagnósticos diferenciales de uno y otro subtipo de trastorno de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos. Este modelo es más comprehensivo y mejora los diagnósticos relacionados con los trastornos de la personalidad.

Para Cloninger, la personalidad es *“la organización dinámica en el interior del individuo de los sistemas psicofísicos que determinan su conducta y su pensamiento característicos”* (Allport, 1986; Cloninger et al., 1993; Cloninger S, 2003; Cueli, 1990) y está compuesta de 2 factores esenciales, el temperamento y el carácter. El temperamento que es descrito como altamente heredable y permanente lo divide en cuatro dimensiones: búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia a la recompensa y persistencia; el carácter lo describe como

determinado por el entorno del individuo y es modificable a lo largo de la vida. Este se conforma de tres dimensiones: autodirección, cooperatividad y autotranscendencia (Cloninger et al., 1993).

El instrumento que evalúa las siete dimensiones de la personalidad es el ITC. El Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) es un cuestionario de auto-reporte que cuantifica las dimensiones de la personalidad propuestas por R. Cloninger (1993). Este cuestionario incluye 7 dimensiones de la personalidad 4 correspondientes al temperamento y 3 correspondientes al carácter (Cloninger et al., 1993; Cloninger, 1996; Cloninger et al., 1996; Sánchez et al., 1996). Los siete rasgos o dimensiones que evalúa el ITC, son multidimensionales y están formados por rasgos de nivel inferior, en total veinticinco rasgos de nivel inferior, doce pertenecientes al temperamento y trece al carácter. El ITC es un instrumento auto-aplicable, en su versión lápiz-papel, que consta de 240 reactivos, los cuales se contestan con falso/verdadero. Este ha sido traducido y validado a varios idiomas y existe ya la versión validada en español hablado en México (en adelante nos referiremos solamente como español), (Sánchez et al., 1996).

El trabajo realizado por Sánchez *et al.* (1996), muestra la traducción y estandarización al español del ITC. Sánchez et al. aplicaron el cuestionario a una muestra de 269 sujetos de ambos géneros, mayores de 18 años, elegida aleatoriamente. El inventario fue traducido previamente al español y después, del español nuevamente al inglés para corroborar que no se hubiera perdido la idea original del instrumento. También se realizó un pilotaje con una población de 20 médicos y 20 pacientes psiquiátricos. Determinaron la consistencia interna del instrumento global y de cada una de sus escalas y subescalas mediante el alfa de Cronbach. Llegaron a la conclusión de que a pesar de las diferencias culturales, el instrumento conservó de manera bastante sólida la consistencia descrita por sus autores. Entre las evidencias que apoyan esta conclusión podemos citar la subescala de autotranscendencia, puesto que manejan material relacionado con la moral y cuestiones religiosas se esperaba que en México se comportara de manera diferente, sin embargo, esta subescala con el resto de subescalas de carácter se comportó de manera similar a la descrita por Cloninger. Así, esta versión del ITC es un instrumento válido para el desarrollo en la investigación clínica en la población mexicana.

Las dimensiones del temperamento son predisposiciones que se mantienen estables a lo largo de la vida del individuo además de que es altamente heredable, éste no sufre modificaciones a través de los procesos de aprendizaje. La estructura del temperamento, de acuerdo a Cloninger, es un sistema complejo que está organizado jerárquicamente y puede

descomponerse en subsistemas estables (Cloninger et al., 1993); este está compuesto por 4 dimensiones o rasgos:

Subescalas	Escalas de Temperamento	Número de reactivos
	Búsqueda de la Novedad	40
NS1	Excitabilidad exploratoria vs rigidez	11
NS2	Impulsividad vs reflexión	10
NS3	Extravagancia vs discreción	9
NS4	Desorden vs restricción	10
	Evitación al Daño	35
HA1	Preocupación vs optimismo	11
HA2	Miedo a lo incierto vs confianza	7
HA3	Timidez vs gregarismo	8
HA4	Fatigabilidad y astenia vs vigor	9
	Dependencia a la recompensa	24
RD1	Sensibilidad vs insensibilidad	10
RD3	Apego vs separación	8
RD4	Dependencia vs independencia	6
	Persistencia	8
RD2	Persistencia vs irresolución	8

Tabla 1. Dimensiones del Temperamento. Se muestran las dimensiones o escalas del temperamento búsqueda de la novedad, evitación del daño, dependencia de la recompensa y persistencia, cada una con el número de reactivos que contiene; se muestran también las subescalas. Como puede notarse, la persistencia contiene una sola subescala, denominada RD2, esto se debe a que la persistencia en un primer momento se consideró parte de la dimensión dependencia de la recompensa. Modificada de Sánchez et al. (1996).

Búsqueda de novedad.- Es una tendencia hacia la activación o iniciación de conducta de exploración continua, describe personas que serían impulsivas, excitables, curiosas y entusiastas. Esta dimensión está relacionada con el sistema de activación conductual o sistema de recompensa.

Evitación del daño (HA).- Es una tendencia heredable en la que hay inhibición o cese de conducta hacia la preocupación anticipada de problemas futuros. Los sujetos altos en esta dimensión desarrollan respuestas condicionadas de evitación ante estímulos aversivos, lo que hace que sean personas cautelosas, aprensivas, pesimistas y temerosas.

Dependencia de la recompensa (RD).- Tendencia heredable que hace que el sujeto mantenga o continúe con conductas actuales o conductas relacionadas con los sistemas de apego y de afiliación social. Esta dimensión tiene que ver con el refuerzo social y la sensibilidad a los estímulos sociales y al malestar por la separación del grupo.

Persistencia.- Implica una tendencia neurobiológica a mantener conductas en condiciones de extinción. Es decir, la capacidad del organismo de seguir emitiendo conductas asociadas al refuerzo a pesar de la desaparición de este.

Es importante mencionar que aunque este modelo incluye una dimensión más del temperamento, se conservan las bases biológicas de cada una de ellas mencionadas arriba. La persistencia quedaría incluida en la dependencia de la recompensa (Cloninger et al., 1993).

El carácter es un conjunto de características que se van estructurando a lo largo de la vida del individuo, durante el desarrollo, a través de mecanismos socioculturales aprendidos como valores, metas, estrategias de afrontamiento y creencias. Si el temperamento es una disposición biológica el carácter depende de las experiencias del sujeto (Cloninger et al., 1993). El autor divide el carácter en tres dimensiones:

Subescalas	Escalas de Carácter	Número de reactivos
	Autodirección	44
SD1	Responsabilidad vs culpabilidad	8
SD2	Determinación vs sin dirección	8
SD3	Con recursos vs apatía	5
SD4	Autoaceptación vs lucha interna	11
SD5	Congruencia con ideales	12
	Cooperatividad	42
C1	Aceptación social vs intolerancia	8
C2	Empatía vs desinterés social	7
C3	Capacidad de ayuda vs incapacidad	8
C4	Compasión vs venganza	10
C5	Integridad vs falta de escrúpulos	9
	Autotrascendencia	33
ST1	Concentración creativa vs conciencia	11
ST2	Identificación transpersonal	9
ST3	Aceptación espiritual vs materialismo	13

Tabla 2. Dimensiones del carácter. Se muestran las dimensiones o escalas de carácter, autodirección, cooperatividad y autotrascendencia cada una con sus subescalas y número de reactivos (Sánchez et al., 1996).

Autodirección.- Está relacionada con la aceptación de la responsabilidad de las elecciones de uno mismo en lugar de culpar a otras personas o las circunstancias; es la capacidad que tienen las personas para controlar y regular la conducta a fin de ajustarla a sus principios, metas y creencias personales. Se relaciona con la madurez, autoestima y recursos generales de adaptación.

Cooperación.- Se refiere a la identificación, como la aceptación de otros, compasión y caridad; hace referencia a los comportamientos pro-sociales del sujeto. Tiene que ver con el altruismo, la empatía y la solidaridad. Es una buena medida de adaptación social.

Autotrascendencia.- Se refiere generalmente a la identificación con el todo, concebido como una parte esencial de una totalidad. Se vincula a los aspectos místicos y religiosos del concepto del universo de una persona. Se relaciona con la creatividad, fantasía e imaginación.

En resumen, Cloninger desarrolló un modelo biosocial de la personalidad, el cual propone que la personalidad está integrada por siete dimensiones, cuatro correspondientes al temperamento y tres al carácter, el instrumento mediante el cual se evalúa la personalidad es el ITC. Teniendo esto claro, el estudio se centrará en describir más detalladamente la dimensión del temperamento que se refiere a la búsqueda de la novedad, la cual es central en esta tesis.

2.1.2 Rasgo de temperamento “Búsqueda de novedad (NS)”

La búsqueda de la novedad es una tendencia heredable hacia una intensa excitación como respuesta a estímulos que indican recompensa o alivio del dolor. Es la activación o iniciación de conducta de exploración constante en respuesta a la novedad a la toma impulsiva de decisiones, evitación activa de frustración y la pérdida rápida del mal genio. Conduce a la iniciación de actividades no familiares que implican potencialmente recompensa (Cloninger, 1987).

Este rasgo es cuantificado por medio del ITC y los sujetos con bajas puntuaciones se caracterizan por una:

- Escasa actividad exploratoria en respuesta a la novedad.
- Tendencia al orden y a la prudencia.
- Actitud reflexiva ante la toma de decisiones.
- Capacidad de diferir la obtención del premio.
- Larga duración del sentimiento de enfado.
- Alta tolerancia a la frustración.

Individuos con bajos índices:

- Se comprometen lentamente en nuevas tareas.
- A menudo se preocupan por los detalles y quieren pensar las cosas considerablemente antes de tomar una decisión.

Típicamente son descritos como:

- Reflexivos
- Rígidos
- Leales
- Estoicos
- No irascibles
- Ordenados
- Persistentes
- Moderados

Altas puntuaciones indicarían:

- Actividad exploratoria en respuesta a la novedad.
- Toma impulsiva de decisiones.
- Acercamiento rápido a las señales de premio.
- Desaparición rápida del enojo.
- Evitación activa de la frustración.

Individuos con altas puntuaciones:

- Están listos para involucrarse en nuevas tareas y actividades.
- Se aburren fácilmente.
- Tienden a pasar por alto los detalles.
- Se distraen fácilmente.
- Son provocados con gran facilidad.

Típicamente son descritos como:

- Impulsivos
- Exploradores
- Extravagantes
- Volubles
- Excitables
- Irascibles
- Desordenados

En la dimensión búsqueda de la novedad (NS) podemos encontrar 4 subescalas:

NS 1: Excitabilidad exploratoria vs rigidez

NS 2: Impulsividad vs reflexión

NS 3: Extravagancia vs discreción

NS 4: Desorden vs restricción

NS 1

Excitabilidad.- El individuo gusta de visitar lugares o estar en situaciones poco comunes. Se aburre con facilidad y tiende a evitar la monotonía. Es intolerante a la rutina generalmente opta por cambios innovadores o poco convencionales.

Rigidez.- El individuo ante cualquier cambio inadvertido o situaciones nuevas se muestra precavido, normalmente confronta las situaciones que se le presentan desde razonamientos ya conocidos y prácticos.

NS 2

Impulsividad.- El individuo se guía por las emociones o estados de ánimo del momento, es excitable, dramático, impresionable y temperamental. Muestra dificultad para mantener los mismos intereses durante largo tiempo.

Reflexión.- El individuo es precavido cuando debe tomar decisiones, es desconfiado y deja fuera las emociones o intuiciones cuando se trata de decidir. Puede mantener los mismos intereses por largo tiempo.

NS 3

Extravagancia.- El sujeto es poco precavido o ahorrador. Le gusta vivir al límite de sus capacidades y recursos.

Discreción.- El sujeto es ahorrador y reservado; es tacaño y meticuloso en cuanto al dinero.

NS 4

Desorden.- El sujeto tiene gran capacidad de improvisar, es desordenado, mentiroso y prefiere que no haya reglas. A menudo pierde el control y es iracundo cuando no obtiene lo que desea.

Restricción.- El sujeto es ordenado, prefiere vivir dentro de las reglas, ejerce control sobre sí mismo normalmente no miente.

2.2 Neurobiología de la Personalidad

El estudio y entendimiento de las bases neurobiológicas de la personalidad se ha visto favorecido en las últimas décadas gracias a investigaciones realizadas en el campo de la neurofisiología, la neuroquímica, y la genética molecular así como la neuroimagen cerebral (SPECT, PET, MRI). El resultado de investigaciones en diferentes campos de estudio permite ver que la personalidad implica una compleja auto-organización propia de sistemas psicobiológicos que involucran la adaptación del individuo a su medio y a la experiencia (Cloninger, 2000). Uno de los factores que ha favorecido en gran medida el estudio de la personalidad son los cuestionarios de autoreporte, mismos que son utilizados en las investigaciones como instrumento de medición de rasgos de personalidad.⁴

Un claro ejemplo de ello lo encontramos en la neurofisiología, en donde los cuestionarios de autoreporte ayudan a entender la importancia funcional de potenciales relacionados a eventos. En un estudio que involucraba sujetos sanos encontraron que la baja amplitud de la onda P300 en una tarea auditiva estaba asociada con altas puntuaciones correspondientes a la dimensión evitación del daño y altas puntuaciones en búsqueda de la novedad del TPQ (Hansenne, 1999). Contrario a esto, la onda P300 fue correlacionada solamente con una dimensión del carácter, la autodirección - según el TPQ -, en una tarea visual pero ninguna dimensión del temperamento fue correlacionada con esta tarea en una población de sujetos provenientes de familias de

⁴ Entre los test utilizados como instrumentos para medir características de la personalidad podemos mencionar:

KSP	Karolinska Scales of Personality
MPQ	Multidimensional Personality Questionnaire
NEO	Neuroticism-Extraversion-Openness Personality Inventory
SSS	Sensation Seeking Scale
TCI	Temperamental and Character Inventory
TPQ	Tridimensional Personality Questionnaire

alcohólicos (Cloninger, 2000). La importancia de estudios de este tipo radica en alcanzar un mejor entendimiento del significado de la onda P300 como un indicador de funciones cognoscitivas e inhibición conductual así como la interacción del carácter y el temperamento en esas funciones cognoscitivas (Cloninger, 2000).

Investigaciones en neuroquímica revelan que algunos rasgos de la personalidad de sujetos sanos se correlacionan con diferentes respuestas a retos farmacológicos; por ejemplo altas puntuaciones en evitación al daño han sido usualmente relacionadas con diferencias individuales en la función serotoninérgica. Altas puntuaciones en evitación al daño medidas a través del TPQ en sujetos sanos predice baja disponibilidad de triptófano en plasma. Por otro lado, se ha visto que altos índices de búsqueda de novedad o sensación de búsqueda medidos a través de la escala de sensación de búsqueda (SSS por sus siglas en inglés), predicen gran sensibilidad a la estimulación por las anfetaminas (Cloninger, 2000).

Estudios en genética molecular concluyen que algunos rasgos de la personalidad son moderadamente heredados con un 25% de variación en la transmisión de padres a hijos y otro 25% de variación dependiente de interacciones no-lineares entre los múltiples genes, así la correlación entre el parentesco para un rasgo específico de la personalidad es usualmente 0.15 a 0.30 (Cloninger et al., 1998).

Por otro lado, dentro de las investigaciones en neuroimagen se ha visto que diferencias individuales en rasgos específicos del temperamento están asociados con diferencias específicas en el flujo sanguíneo cerebral regional. Por su relevancia dentro de este proyecto es conveniente poner especial atención en algunas de ellas.

Johnson et al. (1999) estudiaron características de introversión y extraversión en 18 sujetos sanos, utilizando PET para medir flujo sanguíneo cerebral y el inventario de cinco-factores NEO para medir índices de introversión y extraversión en dicha población, llegaron a la conclusión de que la introversión está asociada con el incremento de flujo cerebral en regiones del lóbulo frontal, mientras que la extraversión fue correlacionada positivamente regiones más posteriores como lo es el núcleo pulvinar del tálamo, en la Figura 1 se muestran las regiones cerebrales las cuales de acuerdo con los resultados de Johnson et al., (1999) mostraron una diferencia estadística significativa en el flujo cerebral regional con respecto a puntuaciones correspondientes a la introversión/extraversión obtenidas a través del inventario NEO.

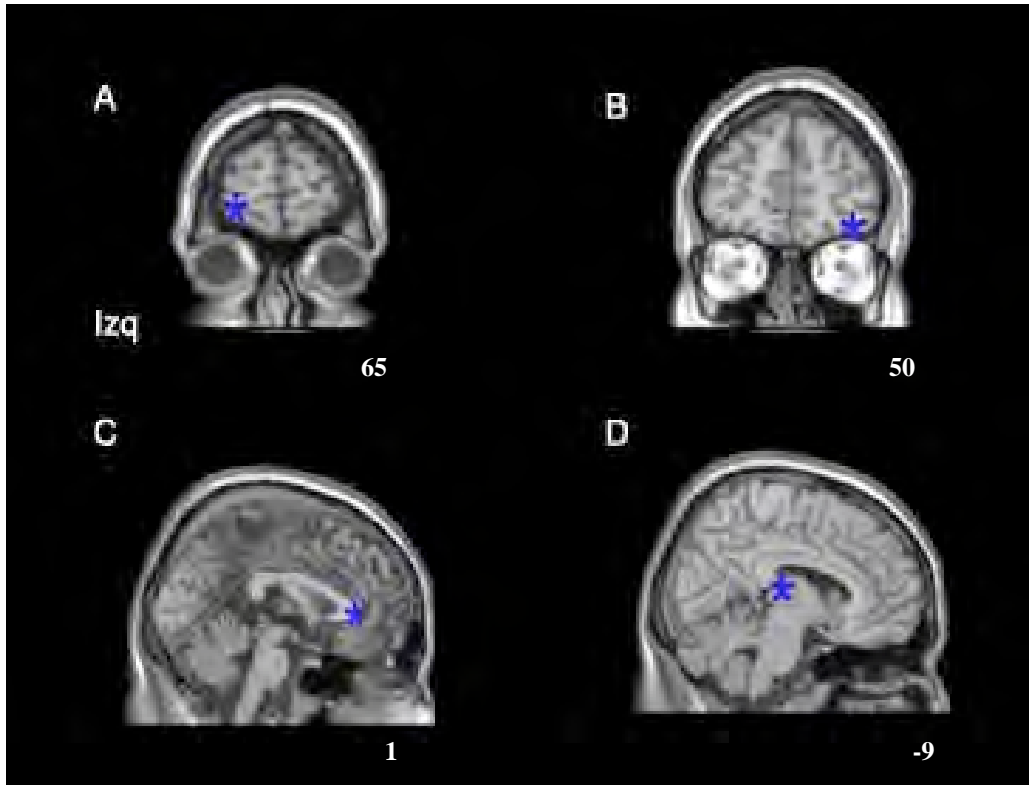


Figura 1. Extraversión, introversión y flujo sanguíneo cerebral. Representación de las regiones cerebrales cuyo flujo sanguíneo se reaccionó con los rasgos de personalidad introversión/extraversión descritas por Johnson *et al.* (1999). En A y B, las imágenes muestran en un corte coronal las regiones frontales relacionadas con la introversión. En C y D, las imágenes muestran en un corte sagital las regiones relacionadas con la extraversión, el cíngulo anterior bilateral (C) y el núcleo pulvinar izquierdo (D). Izq, izquierda, representación en sistema neurológico.

Sugiura et al. (2000) por medio de SPECT (por sus siglas en inglés Single Photon Emission Computed Tomography) cuantificaron el flujo cerebral en 30 sujetos sanos, y les aplicaron el TCI de Cloninger, concluyeron que la dimensión búsqueda de novedad está asociada principalmente con la actividad de la corteza paralímbica, mientras que las dimensiones evitación al daño y dependencia de la recompensa están asociadas con el flujo cerebral de regiones neocorticales y con la corteza paralímbica. En la Figura 2 se muestran las regiones que según la investigación de Sugiura et al., (2000) correlacionaron positivamente con las puntuaciones del ITC.

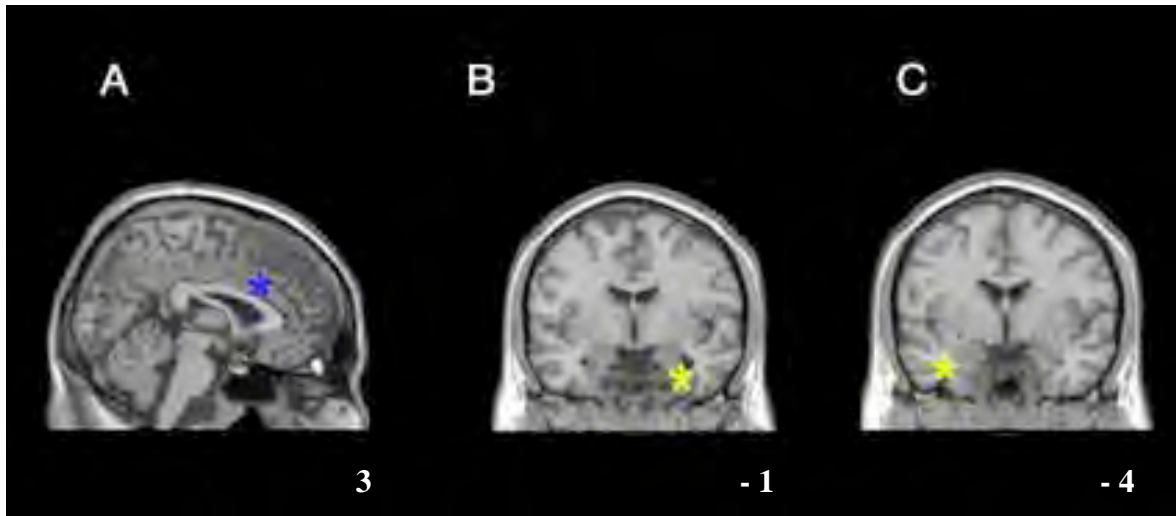


Figura 2. Relación entre temperamento y flujo sanguíneo cerebral (Sugiura). Representación de las regiones descritas por Sugiura et al. (2000). En A se muestra una imagen en corte sagital; la corteza paralímbica, específicamente la corteza anterior del cíngulo izquierdo correlacionado positivamente con búsqueda de la novedad. En B y C se muestra una correlación negativa con dependencia de la recompensa y evitación del daño, circunvolución parahipocámpica derecha e izquierda respectivamente. Representación en sistema neurológico. Los asteriscos en color azul indican relación positiva y en Amarillo relación negativa.

Youn *et al.* (2002) midieron el metabolismo cerebral de la glucosa en 19 sujetos sanos, utilizando PET y el TCI encontraron una correlación negativa entre la dimensión búsqueda de la novedad en regiones del mesencéfalo, giro temporal y parahipocámpico; en tanto que evitación al daño estuvo negativamente correlacionada con regiones del lóbulo temporal y dependencia de la recompensa estuvo positivamente relacionada con estructuras del lóbulo temporal y giro orbitofrontal (Figura 3).

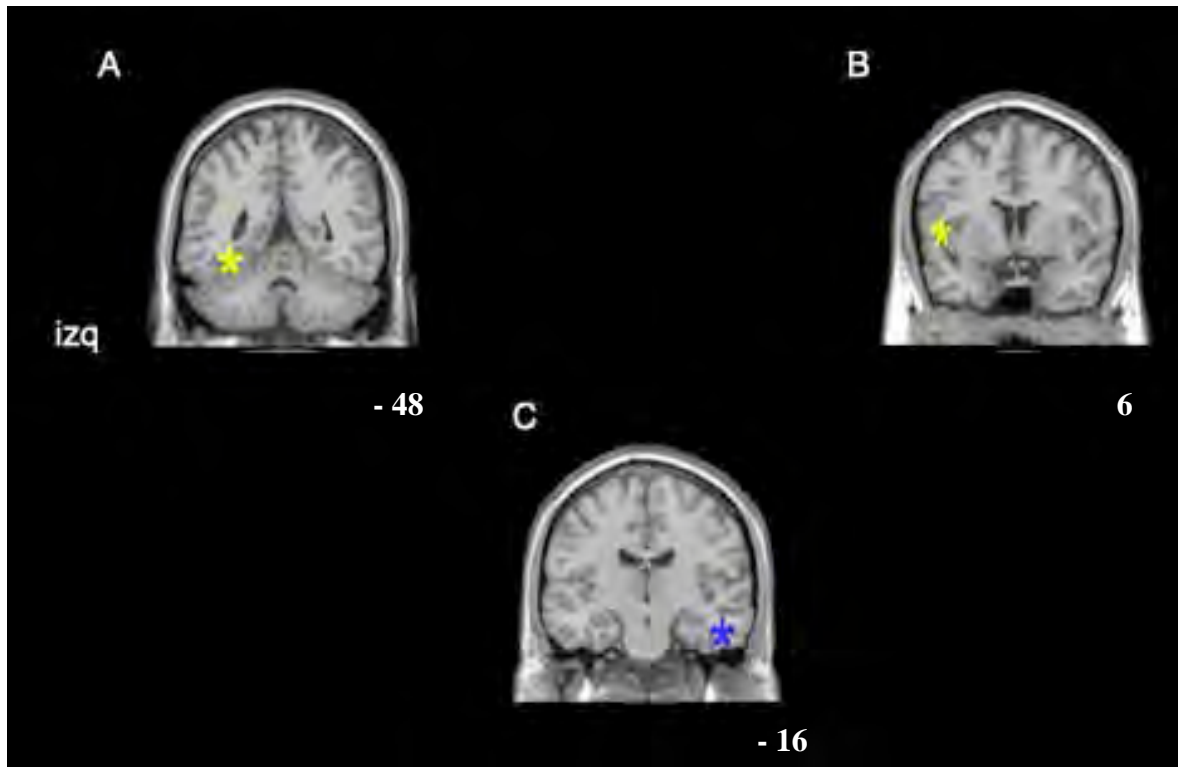


Figura 3. Relación entre temperamento y metabolismo cerebral de la glucosa (Youn). Representación de las regiones descritas por Youn *et al.* (2002). En A y B se muestra una correlación negativa con búsqueda de la novedad y evitación al daño respectivamente, en A circunvolución parahipocámpica izquierda en B la circunvolución temporal media. En C el lóbulo temporal que se correlaciona positivamente con dependencia de la recompensa.

Turner *et al.* (2003) midieron flujo sanguíneo cerebral regional a través de SPECT y búsqueda de novedad, evitación al daño y dependencia a la recompensa a través del TCI en 20 sujetos sanos. Concluyeron que la búsqueda de la novedad estaba relacionada con activación en las circunvoluciones precentral y poscentral, una inactivación fue registrada en la circunvolución temporal, el lóbulo occipital y precuneus. Altas puntuaciones en la dimensión evitación al daño se relacionaron con un alto flujo sanguíneo en los lóbulos temporal y occipital; finalmente altas puntuaciones en la dimensión dependencia a la recompensa se relacionaron con un alto flujo sanguíneo en lóbulos frontal y temporal y bajo flujo sanguíneo en lóbulos temporal y occipital (Figura 4).

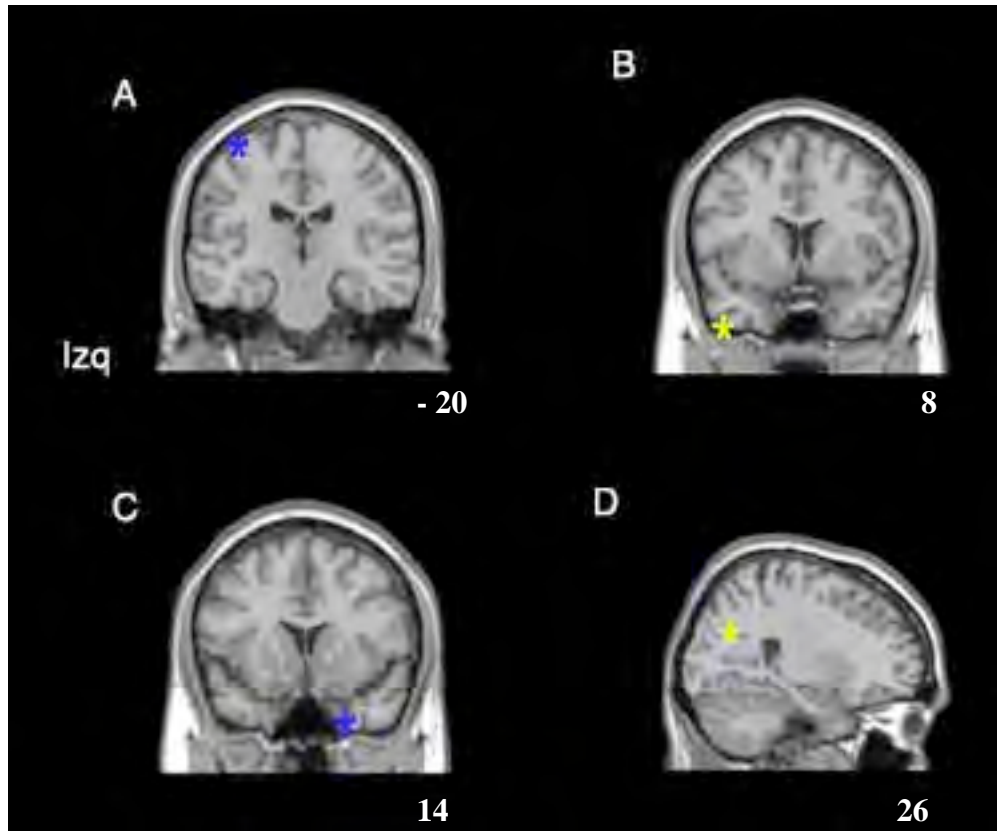


Figura 4. Relación entre temperamento y flujo sanguíneo cerebral (Turner). En A y B se muestran áreas cerebrales correlacionadas con la dimensión búsqueda de la novedad, en A se muestra la región central izquierda cuyo flujo sanguíneo resultó alto (Turner et al., 2003). En B se muestra el lóbulo temporal izquierdo el cual, según los resultados de la investigación de Turner et al., mostró un bajo flujo sanguíneo cerebral. En C se muestra el lóbulo occipital derecho cuyo flujo sanguíneo cerebral fue bajo en consideración con la dimensión evitación al daño. En D se muestra una parte del lóbulo occipital derecho cuyo flujo sanguíneo cerebral, fue bajo de acuerdo con la dimensión dependencia de la recompensa.

Más recientemente, Hakamata et al. (2006), utilizaron PET para medir el metabolismo cerebral regional en 31 sujetos sanos y el TCI para medir búsqueda de la novedad, evitación al daño y dependencia de la recompensa. Concluyeron que la dimensión búsqueda de la novedad está correlacionada positivamente con la circunvolución temporal y negativamente correlacionada con el lóbulo parietal inferior y el precuneus derecho, evitación al daño estuvo positivamente correlacionado con el núcleo dorsal medial derecho del tálamo (Figura 5).

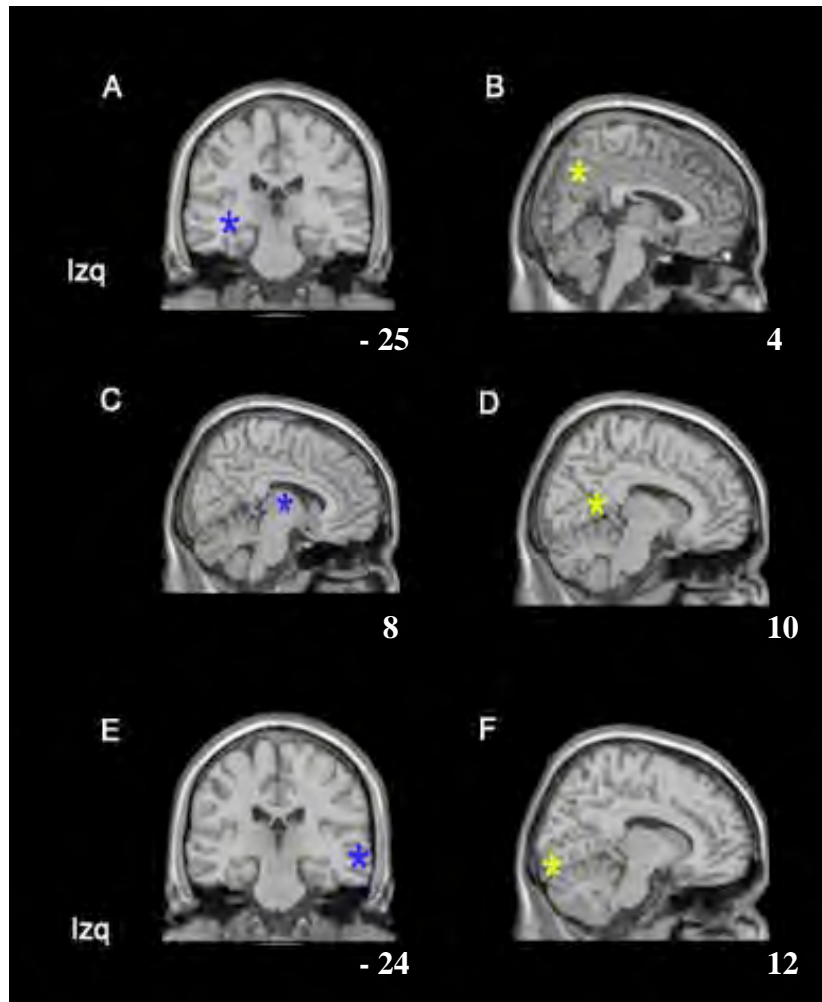


Figura 5. Relación entre temperamento y metabolismo cerebral de la glucosa (Hakamata). En A y en B se muestran estructuras correlacionadas con las puntuaciones obtenidas en la dimensión búsqueda de la novedad. Un corte coronal muestra en A el giro temporal izquierdo que está correlacionado positivamente con puntuaciones arrojadas por el ITC. En B, en un corte sagital el precuneus derecho está correlacionado negativamente con puntuaciones obtenidas en la dimensión búsqueda de la novedad. En C y D se muestran cortes sagitales donde -en C- el tálamo derecho está correlacionado positivamente y en D el giro del cíngulo posterior derecho se correlaciona negativamente, ambas con evitación al daño. En E y F se representan correlaciones con las puntuaciones obtenidas en la dimensión dependencia a la recompensa, en E una correlación positiva con la circunvolución temporal media derecha; en F una correlación negativa con la circunvolución occipital inferior derecha (Hakamata et al., 2006)

Búsqueda de la novedad (NS)

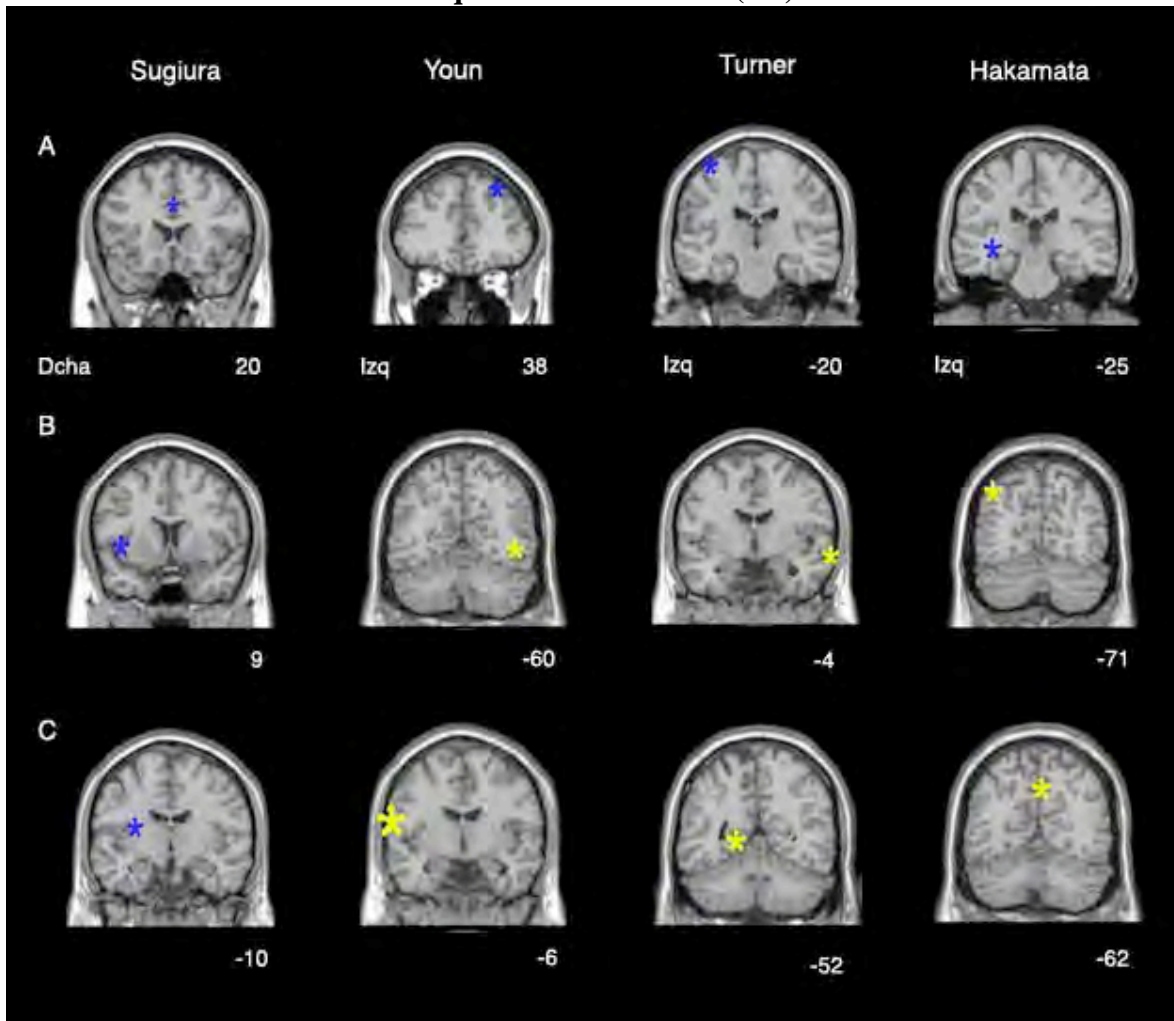


Figura 6. Áreas cerebrales relacionadas con la búsqueda de la novedad. Representación en cortes coronales donde se muestran las diferentes estructuras que los grupos de investigación anteriormente mencionados han correlacionado con las puntuaciones de la dimensión búsqueda de la novedad con el metabolismo cerebral o flujo sanguíneo cerebral regional en condiciones basales en sujetos sanos, el asterisco azul indica correlaciones positivas, el amarillo, correlaciones negativas. Podemos percatarnos del poco o nulo consenso que hay en cuanto a las regiones cerebrales que reportan. Por ejemplo, mientras Sugiura *et al.*, (2000) establecen una correlación positiva entre la corteza anterior del cíngulo y regiones de la ínsula con la dimensión búsqueda de la novedad, Youn *et al.* (2006), Turner *et al.* (2003) y Hakamata *et al.* (2006), la establecen con el giro frontal medio, giro pre y postcentral y giro temporal superior respectivamente. En cuanto a la correlación negativa entre algunas regiones cerebrales y la búsqueda de la novedad, Youn *et al.* (2006) y Turner *et al.* (2003) reportaron regiones del lóbulo temporal; Youn *et al.* (2003) y Hakamata *et al.* (2006) en regiones del lóbulo parietal, y finalmente Youn *et al.* (2003) y Hakamata *et al.* (2006) reportaron en giro precentral y precuneus respectivamente. La misma falta de consenso sucede en la otras dimensiones de la personalidad evaluadas a través del ITC.

Evitación al daño (HA)

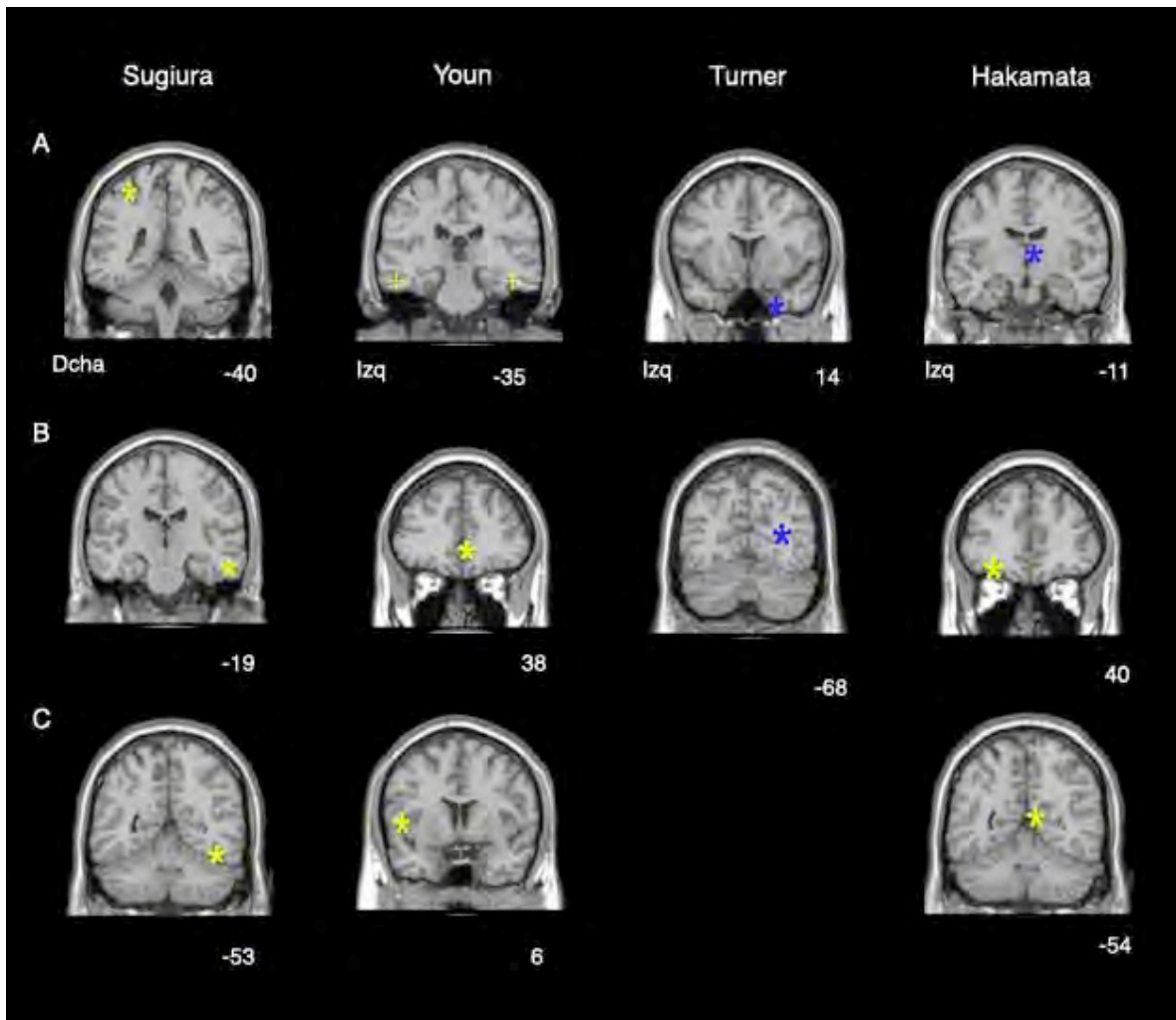


Figura 7. Áreas cerebrales relacionadas con la evitación al daño. Representación en cortes coronales en donde se muestran las diferentes estructuras que se han correlacionado con la dimensión de evitación al daño; los asteriscos en azul indican correlaciones positivas, en amarillo correlaciones negativas. Mientras Turner et al. (2003) establece una correlación positiva entre las puntuaciones de la dimensión evitación del daño y el lóbulo occipital derecho, Hakamata et al. (2006) la establece con el tálamo derecho. En cuanto a la correlación podemos decir por una parte que Sugiura et al. (2000) y Youn et al. (2006) reportaron regiones del lóbulo temporal, sin embargo Sugiura et al. (2006), también reportaron circunvolución poscentral y giro fusiforme mientras que Youn et al. (2006) reportaron la corteza anterior del cíngulo, a diferencia de Hakamata et al. (2006) quien también reporta la corteza del cíngulo pero posterior y la circunvolución frontal media.

Dependencia de la recompensa RD

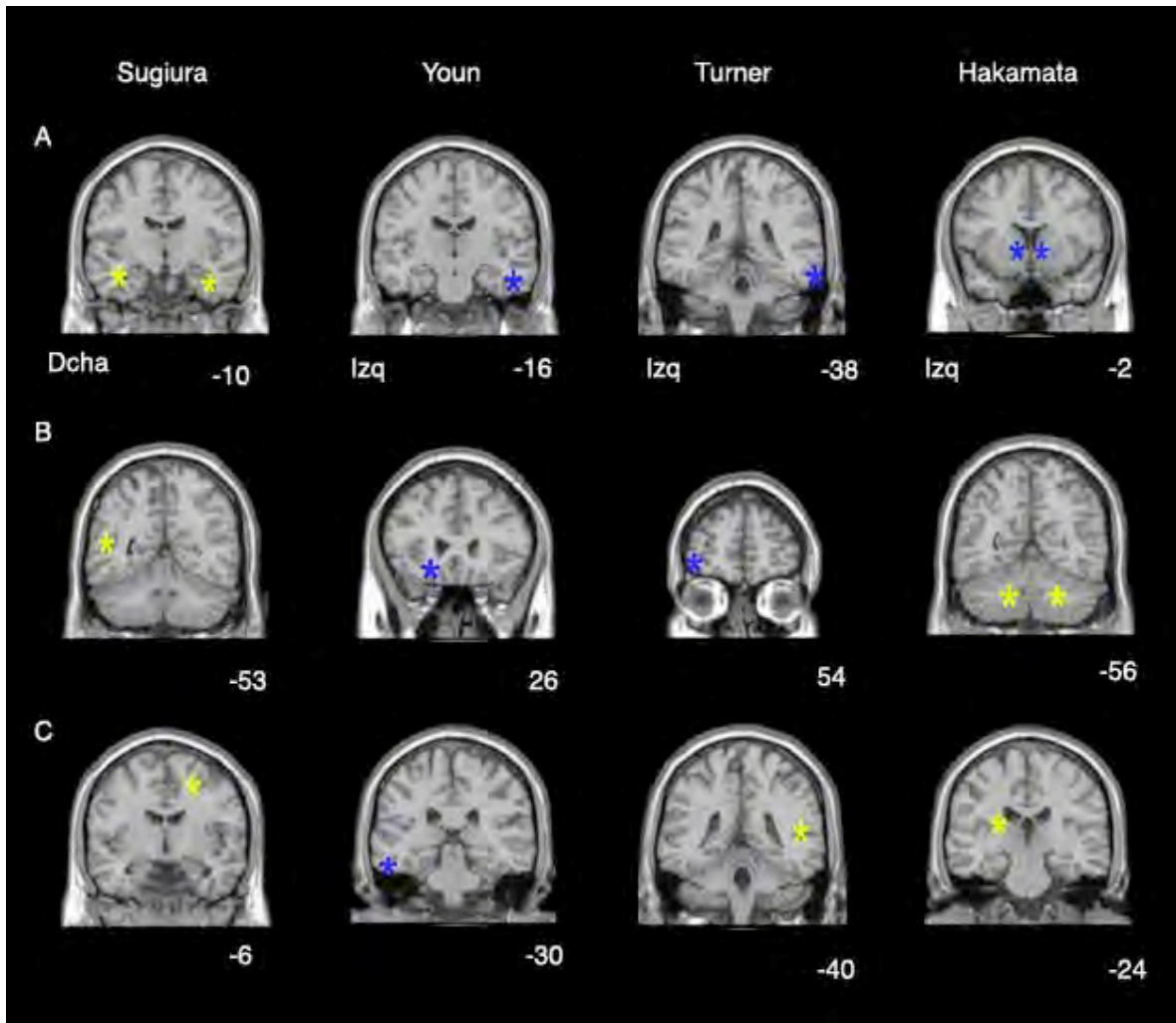


Figura 8. Áreas cerebrales relacionadas con la dependencia de la recompensa. Representación en cortes coronales donde se muestran las diferentes estructuras que se han correlacionado con la dimensión dependencia de la recompensa; los asteriscos en azul indican correlaciones positivas, en amarillo, correlaciones negativas. Youn et al. (2006) y Turner et al. (2003) reportaron una correlación positiva entre las puntuaciones de dependencia de la recompensa y regiones del lóbulo temporal, sin embargo el primero reporta también la circunvolución orbitofrontal y el segundo el lóbulo frontal, mientras que Hakamata et al. (2006) reportan la cabeza del núcleo caudado. En cuanto a la relación negativa podemos notar que Sugiura et al. (2000) y Turner et al. (2003) reportan regiones del lóbulo temporal. Sugiura et al. (2000) reportan la circunvolución frontal superior y la circunvolución parahipocámpica; mientras que Hakamata et al. (2006) reportan regiones del cerebelo y de la ínsula.

Las imágenes anteriores permiten ilustrar que resulta difícil establecer constantes (reproducibles) de regiones cerebrales relacionadas con alguna de las dimensiones del temperamento establecidas por Cloninger, búsqueda de la novedad, dependencia de la recompensa y evitación al daño. De ahí que sea necesario continuar con estudios al respecto para mejorar la estabilidad de los resultados y llegar a un consenso.

2.3 Neurobiología de la Búsqueda de la Novedad

Tanto los humanos como otras especies por naturaleza son inquisitivos y en diversas ocasiones tienen la tendencia a explorar estímulos no familiares o novedosos, es decir, el deseo de buscar nuevas experiencias o nuevos estímulos es una tendencia conductual fundamental en los seres humanos y otras especies (Rebec et al., 1997; Wittmann et al., 2008).

La búsqueda de novedad, ha sido descrita como una activación conductual asociada a la exploración de ambientes nuevos, de estímulos y búsqueda, además de aproximación a una recompensa potencial (Cloninger, 1987; Tomer y Aharon-Peretz, 2004). Esta activación conductual, espontánea, exploratoria en un ambiente desconocido depende de la integridad de las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas (Tomer y Aharon-Peretz, 2004). Esto último está fundamentado en la evidencia de que la presencia de estímulos nuevos excitan a las neuronas dopaminérgicas (DAérgicas) tanto en animales como en seres humanos (Horvitz, 2000; Schultz, 1998; Wittmann et al., 2008). Esta activación conductual requiere además la integración sensoriomotriz y la tendencia conductual hacia los estímulos novedosos o placenteros. En los mamíferos las proyecciones DAérgicas hacia el cerebro anterior tienen un rol esencial en esas funciones vía proyecciones nigroestriatal, mesolímbicas (del área tegmental ventral (ATV) hacia estructuras límbicas incluyendo el septum, el núcleo accumbens o estriado ventral y amígdala) y proyecciones mesofrontales (del área tegmental ventral, a la neocorteza, incluyendo el cíngulo anterior y área entorrinal), (Cloninger, 1987).

La búsqueda de novedad en ambientes naturales puede ser altamente adaptativa esto se debe a que ambientes no familiares implican incertidumbre y el hecho de explorar implicaría la oportunidad de descubrir cosas no conocidas y tener resultados potencialmente valiosos (Wittmann et al., 2008). De hecho se ha visto que la búsqueda de novedad podría ser una solución fundamentalmente racional en el sentido del valor de la exploración que esta trae, es

decir, el explorar reduciría la incertidumbre y el conocimiento que ello trae, podría ser usado en futuras elecciones (Wittmann et al., 2008).

2.3.1 Estriado ventral y sistema mesolímbico

El estriado ventral juega un rol importante en la búsqueda de la novedad, forma parte de los Ganglios Basales (GB)⁵, los cuales son un grupo de núcleos subcorticales interconectados que incluyen al estriado -también llamado neostriado, formado por los núcleos putamen y caudado- la sustancia nigra (pars compacta y pars reticulata), el globo pálido (segmento externo y segmento interno) y el núcleo subtalámico. Estos núcleos forman múltiples asas conectándolos con la corteza, el tálamo y el tallo cerebral (Bargas, 1998; Haber, 2003; Jain et al., 2001; Joel y Weiner, 2000; Mena y Giordano, 2001; Parent y Hazrati, 1995). Los GB además de modular aspectos mecánicos de la conducta motora, modulan también aspectos volitivos, intencionales y motivacionales, es decir, involucran circuitos motores, límbicos y cognitivos (Haber, 2003). Los GB son estructuras con gran capacidad de procesamiento de información cortical, tienen la posibilidad de generar un cambio global en la actividad eléctrica del cerebro lo que conllevaría a prepararlo para responder al medio ambiente además de coordinar su actividad como sistema y marcar el tiempo por el cual se rigen el resto de las funciones cerebrales (Mena y Giordano, 2001).

2.3.2 El estriado como principal fuente de aferencias de los ganglios basales

El estriado es considerado uno de los principales elementos de los GB, pues recibe la proyección masiva de la corteza cerebral (áreas motoras, visuales, auditivas y de asociación), la cual está topográficamente organizada y genera un nivel de compartimentalización capaz de regular regionalmente la función estriatal (Bargas, 1998; Haber, 2003; Jain et al., 2001; Mena y Giordano, 2001). Recibe también gran parte de las proyecciones del sistema dopaminérgico mesencefálico (Joel y Weiner, 2000). En primates, humanos y no humanos, el núcleo caudado y

⁵ Fue Galeno quien por vez primera describiría la existencia de los GB; con Vesalio se tuvo un registro de ellos además de una descripción de lo que tiempo después se denominó GB. En el siglo XVII Thomas Willis no solamente los denominó como ahora los conocemos sino que además describió su anatomía, las vías a través de las cuales estaban conectados y - aunque con una visión un tanto lejana de lo que ahora se sabe los asoció con el movimiento. Durante la primera mitad del siglo XIX se relacionó al estriado con el movimiento; pero fue hasta el siglo XX que tanto el mal de Parkinson como la enfermedad de Huntington - patologías que afectan de manera selectiva a los GB - se constituyeron como una de las principales fuentes de conocimiento de estas estructuras (Mena y Giordano, 2001).

el núcleo putamen son histológica e histoquímicamente similares; el 95% son neuronas espinosas medianas de proyección GABAérgicas las cuales en condiciones basales se mantienen en silencio o silentes, no poseen las conductancias iónicas para disparar de manera espontánea; ambos núcleos están separados por la cápsula interna, cuyas fibras mielinizadas dan apariencia al núcleo de estriado (Bargas, 1998; Jain et al., 2001). El estriado posee una compartimentalización conocida como organización parche/matriz, (estriosoma/matriz) (Bargas, 1998; Jain et al., 2001; Mena y Giordano, 2001).

El origen embrionario del estriado es el prosencéfalo, específicamente el telencéfalo. Los genes que tienen un rol importante en la especificación estriatal temprana son *bf1*, *dlx1*, *dlx2*, *dlx5*, *dlx6*, *mash1*, *ebf1*, *gsh2* y *ssh*. La compartimentalización de parche matriz es el resultado de dos ondas de neurogénesis; en rata, inicia en el estadio fetal E12, las células crecen y cerca de E17 forman el estriosoma, mientras que la matriz tiene lugar desde E18 hasta el periodo postnatal temprano; es importante mencionar que la génesis de las neuronas que forman el estriosoma, coincide con la llegada de las primeras proyecciones dopaminérgicas desde la sustancia nigra en E14 y alrededor de E19 las células ya han formado *clusters*, lo que resulta en el estriosoma. El desarrollo de las interneuronas del estriado está dirigido por la expresión de genes como *dlx1*, *dlx2* y *mash1*. De manera general se ha considerado que hay cuatro clases de interneuronas estriatales; a) Colinérgicas, b) GABAérgicas-parvalbumina, c) GABAérgicas-calretinina y d) GABAérgicas-somatostatina, NOS y neuropéptido Y (Jain et al., 2001).

El estriado es considerado la principal zona de recepción de aferencias de los GB debido a que recibe proyecciones desde a) la corteza cerebral, especialmente áreas sensoriales, motoras, premotoras, de asociación y límbicas b) el tálamo, de sus núcleos intralaminares y de la línea media, los cuales proyectan principalmente al estriado ventral o estriado límbico y c) el tallo cerebral, sustancia nigra, área tegmental ventral (ATV) y los núcleos del rafe de la formación reticular. Los GB además de modular aspectos mecánicos de la conducta motora, también modulan aspectos volitivos intencionales y motivacionales (Bargas, 1998; Haber, 2003).

La información recibida en los GB es procesada por dos vías, la directa y la indirecta; la primera conecta monosinápticamente las neuronas espinosas medianas GABAérgicas y aquellas que contienen sustancia P estriatales con los núcleos de salida; su activación, de manera general, desinhibe el sector talámico del circuito, el cual a su vez proyecta de regreso a la corteza cerebral. La vía indirecta conecta a las neuronas estriatales GABAérgicas y encefalinérgicas con

el segmento externo del globo pálido para finalmente llegar a los núcleos de salida a través de núcleo subtalámico por medio de una proyección glutamatérgica, la única excitatoria en los GB, el núcleo subtalámico proyecta al globo pálido interno; las salidas desde el globo pálido interno son hacia el tálamo y este a su vez proyecta hacia la corteza. Ambas vías estriatales tienen efectos opuestos sobre los núcleos de salida y por lo tanto sobre los blancos talámicos de salida estriatal (Haber, 2003).

2.3.3 División anatómica y funcional del estriado

El estriado está dividido en una porción dorsal y una ventral (Figura 9), que aunque comparten características – en cuanto a la citoarquitectura y neuroquímica – y aferencias difieren en el tipo de información que procesan, la topología particular de proyección y las subdivisiones por neurotransmisores (Mena y Giordano, 2001).

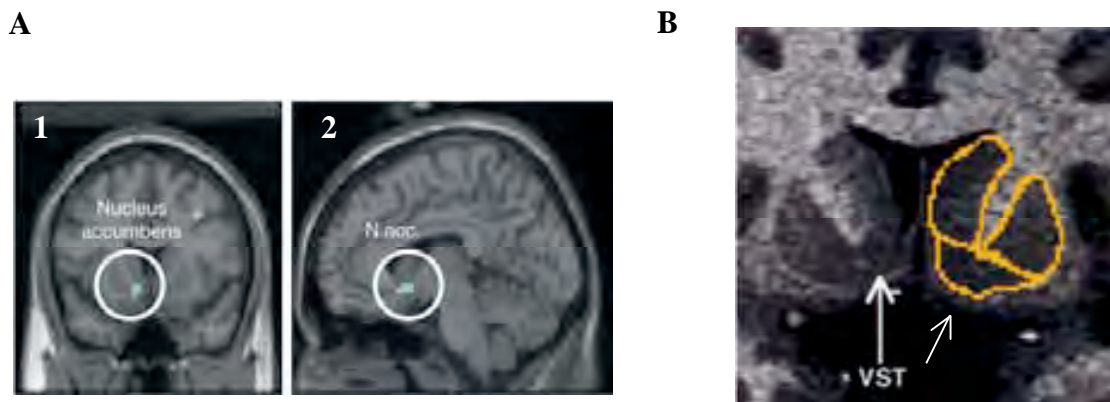


Figura 9. Estriado Ventral. En A, un corte coronal (1) y uno sagital (2) muestran la localización anatómica del estriado ventral, también llamado por algunos autores núcleo accumbens; este se puede apreciar en la parte ventral del núcleo caudado y putamen (modificada de Singer et al., 2006). En B, se muestra en un corte coronal y focalizado el estriado ventral (VST) del lado izquierdo señalado con una flecha y del lado derecho delineado, la parte inferior es la que corresponde al estriado ventral (modificada de Mawlawi et al., 2001)

En los roedores el estriado es una estructura anatómicamente bien definida, el núcleo accumbens (estriado ventral) y el caudado-putamen (estriado sensorio-motor), (Joel y Weiner,

2000; Mawlawi et al., 2001). Anatómicamente, en los primates, el núcleo estriado está dividido en a) estriado dorsal (neostriado) el cual incluye la mayor parte del caudado y el putamen y b) estriado ventral, que incluye el núcleo accumbens, la parte ventromedial del caudado y el putamen y la parte estriatal del tubérculo olfatorio (Joel y Weiner, 2000; Mawlawi et al., 2001).

Funcionalmente el estriado está subdividido en; a) estriado asociativo, el cual comprende gran parte del putamen rostral hacia la comisura anterior y la gran parte de la cabeza cuerpo y cola del núcleo caudado excepto un pequeño sector dorsolateral cerca de la cápsula interna, recibe proyecciones de cortezas de asociación del lóbulo frontal, temporal y parietal se sabe está involucrado en funciones cognitivas tales como el proceso de aprendizaje, y memoria de trabajo (Haber, 2003; Parent y Hazrati, 1995). b) Estriado sensoriomotor comprende el sector dorsolateral de la porción postcomisural del putamen y la orilla dorsolateral de la cabeza del núcleo caudado, recibe fibras corticales desde la corteza motora primaria y somatosensorial estaría asociado con el control del movimiento (Haber, 2003; Parent y Hazrati, 1995). Y c) estriado límbico o también llamado estriado ventral (aunque no se ha llegado a un consenso en cuanto a las estructuras que este incluye, se enunciarán las siguientes) que incluye al núcleo accumbens, la porción profunda del tubérculo olfatorio y la parte más ventral del núcleo caudado y del putamen; recibe fibras desde la corteza límbica y paralímbica así como de la amígdala, del hipocampo y del área tegmental ventral. Una de las principales aferencias del estriado ventral la constituyen fibras del *sistema dopaminérgico mesolímbico* el cual consiste en una organización funcional de neuronas dopaminérgicas que se comunican entre sí, se localizan entre el mesencéfalo y la circunvolución límbica del encéfalo (Horvitz, 2000), (Figura 10).

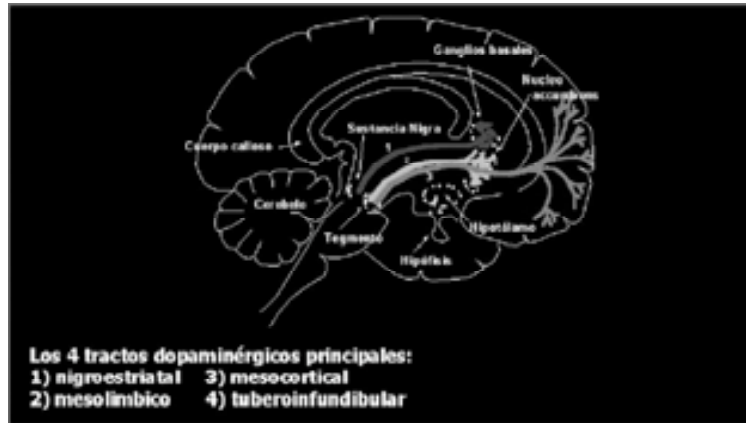


Figura 10. Los cuatro tractos dopaminérgicos principales. Las proyecciones dopaminérgicas cuyo origen está en el mesencéfalo se han dividido tradicionalmente en tres sistemas: (1) El sistema dopaminérgico nigroestriatal, el cual, tiene su origen en la sustancia negra y proyecta hacia el estriado dorsal, principalmente a los núcleos putamen y caudado; está involucrado en la actividad sensoriomotriz y la iniciación del movimiento. (2) El sistema dopaminérgico mesolímbico, que tiene su origen en el área tegmental ventral y una de sus principales proyecciones es hacia el estriado ventral. (3) El sistema dopaminérgico mesocortical se origina en el área tegmental ventral y proyecta hacia la neocorteza y, principalmente hacia la corteza del cíngulo y prefrontal media la cual está involucrada en la motivación y planeación, la asociación temporal de la conducta, la atención y la conducta social. Y (4) el sistema dopaminérgico tuberoinfundibular, el cual tiene su origen en los somas del núcleo arcuato del hipotálamo y proyecta hacia el infundibulum (Kandel et al., 2000; Mawlawi et al., 2001).

El sistema mesolímbico tiene su origen en los cuerpos neuronales dopaminérgicos del área tegmental ventral (ATV) estas neuronas proyectan hacia el componente mesial del sistema límbico, así como al núcleo *accumbens* o estriado ventral, al núcleo de la estría terminalis, parte de la amígdala y del hipocampo; también proyectan hacia el núcleo septal lateral, al mesial frontal, al cíngulo anterior y a la corteza entorrinal (Horvitz, 2000; Mawlawi et al., 2001). Entre las proyecciones del sistema mesolímbico aquellas que se cree tienen particular importancia son las que van hacia el núcleo *accumbens* o estriado ventral el cual es un lugar de convergencia, de entrada desde la amígdala, el hipocampo, el área entorrinal, área del cíngulo anterior y partes del lóbulo temporal (Figuras 10 y 11). Las proyecciones dopaminérgicas mesolímbicas modulan el flujo de convergencia de la actividad neuronal y por ello transforman la información transmitida por el núcleo *accumbens* hacia el septum, el hipotálamo, el área del cíngulo anterior y los lóbulos frontales. En este sentido el estriado ventral es visto como un lugar de integración de aferencias límbicas con aferencias motoras (Floresco, 2007). El estriado ventral recibe una limitada

aferencia mesencefálica y a su vez proyecta a una amplia region influyendo en un amplio número de neuronas dopaminérgicas (Haber, 2003). Esta región del estriado, el estriado ventral, recibe aferencias glutamatérgicas excitatorias desde diversas regiones corticales y límbicas, incluyendo el hipocampo y la amígdala lateral⁶, y envía eferencias al globo pálido y a sitios mesencefálicos de efectores motores (Figura 11). De hecho, esta posición anatómica pone al estriado ventral en una posición ideal para regular el control que las regiones límbicas y corticales ejercen sobre la conducta. Esto último ha conducido a la hipótesis de que este núcleo funciona como una “interfase límbica-motora” que juega un rol crítico en procesos que determinan las respuestas prioritarias de un organismo (Floresco, 2007; Floresco y Tse, 2007). Se sabe que las regiones ventrales de los GB juegan un rol clave en la recompensa y reforzamiento y son importantes en el desarrollo de conductas adictivas y formación de hábitos (Bargas, 1998; Haber, 2003; Jain et al., 2001; Mawlawi et al., 2001; Parent y Hazrati, 1995; Stopczynsku et al., 2008). Debido a la organización topográfica de las aferencias y a su posición anatómica se ha visto al estriado ventral como una estructura de conexión de “*ensambles neuronales*”, en donde diferentes “*clusters*” realizan diferentes roles funcionales, determinados por sus conexiones aferentes (Floresco, 2007).

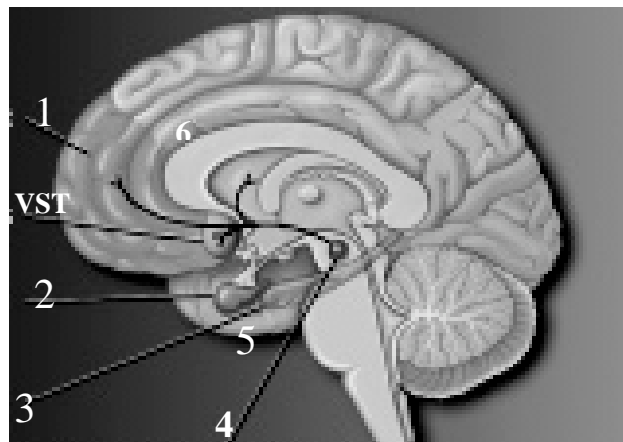


Figura 11. Sistema dopaminérgico mesolímbico y el estriado ventral. En un corte sagital se muestran estructuras cerebrales pertenecientes al sistema dopaminérgico mesolímbico, el cual tiene su origen en el área tegmental ventral (4), sus neuronas dopaminérgicas proyectan hacia la corteza prefrontal (1), el estriado ventral (EV), parte de la

⁶ En el estriado ventral se da un alto grado de convergencia; aferencias tanto de la amígdala basolateral como de subiculum ventral se traslapan, en algunas ocasiones estas aferencias convergen en la misma neurona espinosa mediana del estriado (Floresco, 2007).

amígdala (2), al hipocampo (3), hacia la corteza entorrinal (5), y a la corteza anterior del cíngulo (6). Por otra parte en este mismo esquema pueden verse las estructuras cerebrales que proyectan hacia el (EV), el cual recibe aferencias desde la amígdala (2), el hipocampo (3), el area tegmental ventral (4), la corteza entorrinal (5) y corteza anterior del cíngulo (6).

Las neuronas dopaminérgicas tienen como principal neurotransmisor la dopamina (DA), la cual es una catecolamina que tiene un rol importante en enfermedades psiquiátricas y neurológicas, en la regulación de funciones cognitivas, motoras y en aspectos motivacionales. Una vez cumplida su función la DA es recapturada por neuronas o células gliales; es catalizada por dos tipos de enzimas presentes en las terminaciones nerviosas, Monoaminoxidasa (MAO) y Catecol-O-Metiltransferasa (COMT), (Bahena-Trujillo et al, 2000; Bentivoglio y Morelli, 2005).

Los receptores dopaminérgicos son una clase de receptores metabotrópicos acoplados a proteínas G siendo la DA su ligando endógeno primario. Estos receptores son blancos comunes de drogas neurológicas, sus antagonistas son antipsicóticos, mientras que sus agonistas directos son psicoestimulantes. Con base en características celulares, se han descrito 5 tipos de receptores, que a su vez se han agrupado en dos familias denominadas D1 y D2 (Bahena-Trujillo et al, 2000).

- Familia D1.- los receptores D1 y D5 pertenecientes a esta familia presentan alta homología de secuencias. Es propio de los receptores de esta familia estimular a la enzima adenilil ciclasa conduciendo a la producción de cAMP.

- D1 (446 aa), receptor dopaminérgico más abundante del sistema nervioso central (SNC), ubicado en el tubérculo olfatorio, el neostriado, el núcleo accumbens, los islotes de Calleja, la amígdala, el núcleo subtalámico, la sustancia negra (reticulada y compacta) y el cerebelo (capa molecular). Se ha detectado de manera moderada en la corteza cerebral (frontal, entorrinal y el cíngulo).

- D5 (447 aa) localizado en hipocampo y núcleos laterales mamilares y parafascicular del tálamo.

- Familia D2.- Los receptores D2, D3 y D4 al igual que los de la familia D1 presentan alta homología de secuencias entre sí, su activación inhibe la producción del cAMP.

- D2 (forma corta D2s 414 aa y forma larga D2L 443 aa) detectado en alta densidad en el neostriado, el tubérculo olfatorio, la capa molecular de la formación hipocámpal, el núcleo

accumbens, los islotes de Calleja y el ATV. Presente en cantidad moderada en la sustancia nigra (reticulada y compacta), corteza cerebral específicamente en la región prefrontal, la corteza entorrinal y la corteza del cíngulo), globo pálido, amígdala, tálamo, hipotálamo y en núcleo subtalámico.

- D3 (400 aa) presente en los Islotes de Calleja, la región septal, los núcleos geniculados medial y lateral del tálamo, el núcleo mamilar medial del hipotálamo y en las células de Purkinje del cerebelo, presente de manera moderada en corteza parietal y temporal, formación hipocámpica, el bulbo olfatorio, el neocórtex, el núcleo accumbens, la amígdala, el núcleo subtalámico, la oliva inferior y lóbulos anterior e intermedio de la hipófisis.

- D4 (385-387 aa) presente en cantidades abundantes en la corteza frontal, el bulbo olfatorio, la amígdala, el mesencéfalo y la retina, en cantidades moderadas presente en el neocórtex (Bahena-Trujillo, 2000).

2.3.4 Dopamina y búsqueda de la novedad: El papel de la dopamina en la búsqueda de la novedad

La historia de la dopamina como uno de los principales elementos de lo que James Olds llamó “centro de placer” (Wise, 1980) se remonta a la década de los años 50’s, cuando científicos de la universidad de Yale se percataron de que después de estimular un área cerebral específica de su objeto de estudio, éste evitaba la conducta que había provocado el estímulo eléctrico. Olds se preguntó si había alguna parte la cual, después de ser estimulada no resultara en una evitación de la conducta. Después de observar que un animal trabajaría por estimulación eléctrica en áreas cerebrales específicas, especuló que debía haber un circuito cerebral especializado para las acciones recompensantes. La hipótesis de Olds, según él mismo, fue prematura puesto que creyó que la estimulación fue en las fibras de paso y no propiamente en el soma celular llevándolo a la conclusión de que ese no era un punto en el cual un mensaje sensorial pudiera tomar un significado afectivo. Las fibras estimuladas por Olds corresponden a neuronas dopaminérgicas (DAérgicas) del sistema DAérgico ascendente (Wise, 1980).

La década de los años 70’s se caracterizó por un apogeo en investigaciones sobre la conducta y función de catecolaminas, la auto-estimulación intracraneal fue una de las conductas ampliamente investigada (Salamone et al., 1997). Crow (Wise, 1980) sugirió que la activación directa de neuronas dopaminérgicas, podría ser recompensante y por ello la DA sería el

transmisor de al menos una vía especializada de la recompensa. Las investigaciones de Crow dieron sustento a la hipótesis de que la DA estaba involucrada con la recompensa. Así lo evidenciaron las autoestimulaciones en regiones dopaminérgicas (Wise, 1980). Los resultados de Crow evidenciaron que la autoestimulación estaba solamente relacionada con la capa que contenía los somas de neuronas dopaminérgicas de la sustancia *nigra* y ATV (Wise, 1980). La auto-estimulación con electrodos en sitios donde había neuronas dopaminérgicas estaba acompañada de marcada activación locomotriz y un reforzamiento positivo de conducta sobresaliente en animales; en seres humanos había reportes de experiencia subjetiva de placer y satisfacción (Cloninger, 1987).

Los sistemas de recompensa son centros en el SNC, que regulados por neurotransmisores como las catecolaminas obedecen a estímulos específicos y naturales, estos permiten que el individuo desarrolle conductas aprendidas que responden a hechos placenteros o de desagrado, es decir, la actividad de la DA específicamente del sistema mesolímbico juega un rol importante en las respuestas conductuales tanto a estímulos aversivos como a los apetitivos (Horvitz, 2000; Leknes y Tracey, 2008; Salamone et al., 1997). Una de las regiones principales que posibilita el desarrollo de estas conductas es el ATV la cual envía sus proyecciones al núcleo *accumbens*, esta vía es conocida como la vía de la recompensa, se trata de un circuito que está presente en todos los mamíferos y motiva las conductas aprendidas para la sobrevivencia y la reproducción (Salamone et al., 1997).

El que los sistemas dopaminérgicos mesolímbico y neostriatal estén involucrados con la recompensa se ha relacionado con el hecho de que la DA media el impacto hedónico de ésta, de hecho la hipótesis de la hedonia, sostiene que los sistemas dopaminérgicos están mayormente activados durante el “placer máximo”. Sin embargo, estudios neuroquímicos usando técnicas de microdiálisis o de electroquímica indican que los sistemas dopaminérgicos son a menudo estimulados antes de que los animales reciban un incentivo placentero. Así lo han revelado estudios farmacológicos, en los cuales están involucrados agonistas o antagonistas de la DA, incluso la destrucción de los somas neuronales dopaminérgicos o el agotamiento de esta catecolamina, la cual provoca que ratas, después de una lesión con 6-hidroxidopamina (6-OHDA), pasen hambre y tengan que ser alimentadas artificialmente. Aunque tienen la capacidad motora para ingerir el alimento, no emplean esta capacidad para ganárselo, incluso tampoco para ingerirlo aún cuando éste, esté disponible (Berridge y Robinson, 1998).

La dopamina no media el valor hedónico que tiene la recompensa, sino que media el valor motivacional, como lo revela la investigación de Berridge (1998) en la cual probaron los efectos de la pérdida de DA en ratas, en las que a través de 6-OHDA causaron un agotamiento de 99% de DA en el núcleo *accumbens* y en el neostriado. Concluyeron que los sistemas DA no son necesarios para mediar el placer hedónico de reforzadores o para mediar asociaciones predictivas involucradas en el aprendizaje a través de la recompensa. Su importancia está en que podrían ser un componente emotivo, es decir, los sistemas dopaminérgicos serían necesarios para el “querer” pero no para el “gustar” (Berridge y Robinson, 1998). La dopamina en el proceso de la recompensa estaría modulando el valor emotivo más que el hedónico. Del mismo modo estudios con lesiones que provocan agotamiento de la DA en el núcleo *accumbens* o en la ATV han revelado que la exploración motora espontánea por mamíferos en un ambiente nuevo depende de la integridad de las proyecciones dopaminérgicas del sistema mesolímbico. Estas lesiones conducen al animal al desinterés de exploración del nuevo ambiente; además de reducir tanto la actividad espontánea como la conducta investigadora (Cloninger, 1987; Rebec et al., 1997). Efectos similares se obtienen cuando se administra algún antagonista o bloqueador de la DA como el haloperidol, lo cual provoca una conducta exploratoria reducida y anhedonia además de una respuesta reducida al refuerzo positivo. Cuando por el contrario se administran algunos agonistas dopaminérgicos como las anfetaminas, la cocaína, el alcohol y los opioides, estos conducen a la facilitación de la transmisión de la DA y a la activación de la conducta. Esta activación conductual, se ha reportado, depende de la integridad específicamente del núcleo *accumbens* no así del caudado (Cloninger, 1987).

Estudios electrofisiológicos muestran que la descarga de neuronas DAérgicas se presenta en respuesta a estímulos condicionados que predicen la recompensa de alimento y, de hecho, estas descargas no suceden cuando el animal ha obtenido la recompensa, o tiene ya el alimento en la boca (Schultz, 1998).

Los niveles de dopamina se elevan en el estriado ventral durante el despliegue de conductas apetitivas como lo son comer, beber y copular; en el estriado dorsal estos niveles también aumentan, sin embargo, este aumento es generalmente menor que el observado en el estriado ventral o núcleo *accumbens*, este aumento se ha reportado en sesiones mientras el animal come, pero no se relaciona al consumo del alimento en sí, sino a la conducta exploratoria y locomotriz del animal hacia el alimento (Horvitz, 2000).

Estos últimos hallazgos originan la posibilidad de que el incremento en la actividad dopaminérgica observada durante la conducta relacionada a la recompensa reflejaría algo más que la consumación de la recompensa en sí (Horvitz, 2000); es decir, el hecho de que la actividad de las neuronas incrementa podría deberse más a la forma en la cual la recompensa les es entregada, que a la recompensa misma, en este sentido cuando se les presenta la comida como recompensa de una manera impredecible la respuesta será muy diferente que si se les presenta de manera predecible; las neuronas dopaminérgicas responden a la entrega de la comida elevando la actividad dopaminérgica cuando está es impredecible y disminuyéndola cuando se presenta de manera predecible. Cuando un estímulo condicionado hace que sea predecible la entrega de comida, las neuronas dopaminérgicas se vuelven menos responsivas a la comida y en cambio responden mejor al estímulo condicionado; esto sugeriría que las neuronas dopaminérgicas podrían responder a algo más que la recompensa *per se* (Horvitz, 2000). Los altos niveles de dopamina reflejarían la expectación de un animal frente a una recompensa potencial, cualquier circunstancia nueva que sea encontrada reflejarían el valor sobresaliente y de activación del nuevo evento, sin consideración de la expectación. Las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas estarían respondiendo a eventos nuevos (Horvitz, 2000).

Las neuronas dopaminérgicas, son activadas por una serie de eventos como son el despertar, la recompensa inesperada, los estímulos aversivos, incluso por eventos visuales con alta intensidad. Por otro lado, la actividad de la DA es suprimida por eventos asociados al despertar reducido o a una excitación anticipatoria decrementada, incluyendo el consumo de la comida como recompensa y la omisión de recompensa inesperada (Horvitz, 2000).

Los cambios en la actividad de la DA podrían reflejar el procesamiento de la información frente a la presencia de la recompensa o la expectación de ésta, esto se refiere a lo que Schultz ha denominado el “error de predicción” en donde la activación de las neuronas DAérgicas ocurre frente a la presentación inesperada de comida mientras que no hay activación cuando ésta les es presentada de manera esperada, o cuando la comida no se presenta en un momento esperado (Horvitz, 2000; Schultz, 1998).

La activación de las neuronas dopaminérgicas también está presente en situaciones donde hay cambios ambientales constantes y el organismo requiere a) volverse responsivo a los estímulos ambientales, b) prepararse para la posible salida de altos niveles de actividad conductual, c) mantener una representación de memoria de trabajo del evento recién encontrado.

Los niveles de DA del neostriado, estriado ventral y corteza prefrontal modulan a) las respuestas motoras a aferencias sensoriales, b) la intensidad de la respuesta o el efecto de la respuesta mantenida frente a estímulos ambientales sobresalientes y c) los procesos de memoria de trabajo (Horvitz, 2000).

La búsqueda de la novedad por lo tanto refleja una variación en el sistema de activación conductual. Las neuronas dopaminérgicas de la ATV reciben aferencias de distintas áreas y a su vez proyectan impulsos hacia el estriado ventral y la parte frontal del cerebro actuando como la vía final común para la activación del sistema conductual. Esta activación conductual está asociada con la exploración de estímulos ambientales nuevos, implica la búsqueda, la aproximación activa a una recompensa potencial y un escape al castigo (Cloninger, 1987).

Como anteriormente se mencionó, la activación conductual asociada a la exploración de ambientes nuevos, o búsqueda de la novedad depende de la integridad de las proyecciones DAérgicas mesolímbicas. La degeneración tanto del sistema DAérgico mesocorticolímbico como del sistema nigroestriatal resulta en el mal de Parkinson (Tomer y Aharon-Peretz, 2004).

En el mal de Parkinson la asimetría tiene efectos diferenciales sobre la ejecución cognitiva (Tomer y Aharon-Peretz, 2004). Se ha visto que pacientes cuyo hemisferio izquierdo estaba mayormente degenerado, reflejaban mayor imprecisión en la ejecución de tareas cognitivas que aquellos con el mismo grado de degeneración cuyos síntomas aparecieron primero del lado derecho (Tomer y Aharon-Peretz, 2004).

Esto último tiene especial importancia, ya que se ha reportado que cambios en los niveles de búsqueda de novedad y evitación al daño (dimensiones evaluadas con el ITC) están asociados a la pérdida asimétrica de DA así como a los síntomas motrices reflejados en los inicios de esta enfermedad. Aquellos pacientes que sufrieron gran pérdida de dopamina en el hemisferio izquierdo mostraron niveles reducidos de búsqueda de novedad, mientras que pacientes con niveles reducidos de DA en el hemisferio derecho mostraron altas puntuaciones en evitación al daño (Tomer y Aharon-Peretz, 2004). En otras palabras, la búsqueda de la novedad está asociada con niveles bajos de dopamina en el hemisferio izquierdo, mientras que el incremento de la conducta de evitación al daño se relaciona con la pérdida de DA en el hemisferio derecho (Tomer y Aharon-Peretz, 2004).

Tomer y Aarón-Peretz (2004) concluyeron que la actividad reducida de dopamina a nivel mesolímbico en el hemisferio izquierdo es responsable de niveles bajos de búsqueda de la

novedad en pacientes con mal de Parkinson. El hecho de que no haya una correlación entre la búsqueda de novedad y la severidad de los síntomas motores sustenta la suposición de que la reducción de la búsqueda de novedad se asocia con el daño en el sistema mesolímbico más que a la degeneración del sistema nigroestriatal (Tomer y Aharon-Peretz, 2004).

2.4 Tomografía por Emisión de Positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés Positron Emission Tomography) es una técnica no invasiva de neuroimagen utilizada para medir procesos metabólicos y funcionales in vivo de manera cuantitativa (Ishiwata et al., 2007). La PET posibilita medir procesos moleculares en seres vivos en tres dominios espaciales y uno temporal el cual es la esencia de “imagen funcional” (Herscovitch, 2004).

Debido a que uno de sus principales usos es la detección del consumo de glucosa por las células, esta técnica es utilizada en la clínica para el diagnóstico clínico en el área de oncología; es útil también para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la PET es especialmente útil para mapear la función cerebral en humanos (Herscovitch, 2004); esto último es debido a que la PET resulta útil para medir el flujo regional cerebral y el metabolismo. La posibilidad de medir el flujo sanguíneo cerebral regional en humanos, ha incrementado ampliamente nuestro entendimiento de la hemodinámica cerebral, en particular en estados patofisiológicos, esto último resulta de gran utilidad para el entendimiento de los trastornos neurológicos (Herscovitch, 2004).

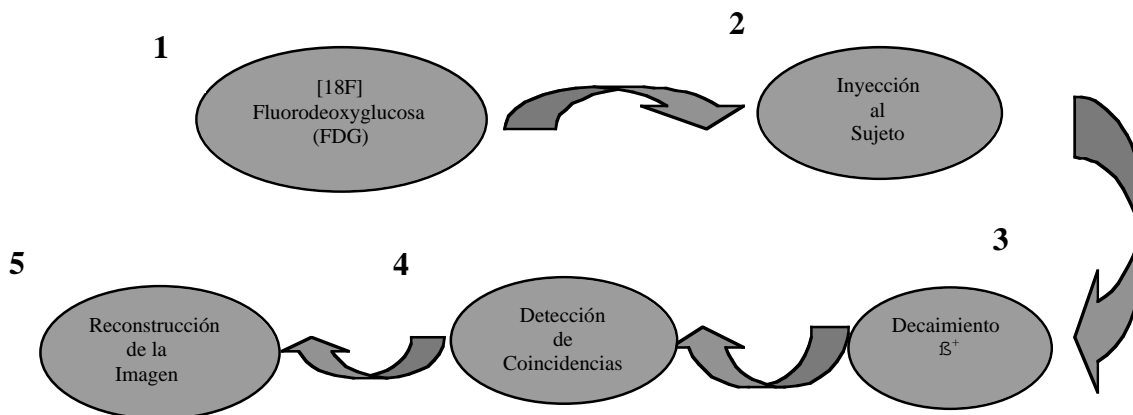


Figura 12. Procedimiento de la toma de imagen mediante la técnica de PET. En este esquema se muestra de manera general el procedimiento para obtener imágenes a través de la técnica de neuroimagen PET. 1) Se sintetiza la glucosa análoga marcada con fluor 18, como resultado se obtendrá la $[^{18}\text{F}]$ Fluorodeoxiglucosa, 2) esta se administra al sujeto vía intravenosa algunos minutos previos a la toma de imagen, se deja reposar al sujeto para posteriormente ingresarlo a la cámara de PET, en donde tiene lugar 3) el decaimiento β lo cual permite que salgan dos fotones en un ángulo de 180° , estos fotones son detectados por la cámara de PET (4) y, finalmente 5) se reconstruye la imagen en un software apropiado.

2.4.1 Bases Físicas

La técnica de PET tiene sus bases en la física de las reacciones nucleares y formas de decaimiento de núcleos radiactivos. Toda la materia está constituida por átomos, formados por un núcleo circundado por una capa de electrones; cada elemento del átomo está en movimiento continuo dando lugar a que existan diferentes niveles de energía, tanto electrónica como nuclear. A su vez, cada átomo tiende a mantenerse en su estado de mínima energía. Cuando el átomo tiene algún exceso de energía en su núcleo, esta es liberada a través de procesos conocidos como decaimientos radiactivos. El decaimiento β^+ , también llamado decaimiento por emisión de positrones, es un proceso en el cual el núcleo emite un positrón que es la antipartícula del electrón, cuando un electrón y un positrón se encuentran, estas dos partículas se aniquilan liberando una cantidad de energía igual a la suma de sus masas más la energía cinética que tenían antes de la colisión, resultando en un par de fotones de idéntica energía, emitidos en direcciones opuestas los que serán captados por el sistema de detectores funcionando en coincidencia y

posteriormente la información analizada para reconstruir una imagen resultante (Herscovitch, 2004), (Figura 12).

Una vez que ha tenido lugar el decaimiento β^+ y que se han producido los dos fotones, el anillo de la cámara de PET que rodea al paciente detecta estos dos fotones simultáneamente, cuantos más positrones hayan sido emitidos en un área cerebral, mayor cantidad de sustancia marcadora ha sido absorbida por esas células. Esto se ve reflejado en la imagen, cuando la emisión de positrones es mínima se verá en color azul mientras que si es máxima en color rojo. El consumo de glucosa permite realizar un mapa del flujo de sangre en el cerebro puesto que las células activas consumen más glucosa que las que no lo están tanto (Herscovitch, 2004).

2.4.2 Bases Fisiológicas

En condiciones normales virtualmente toda la energía que el cerebro necesita se encuentra en la glucosa; en un estado basal o de reposo alrededor del 85% del consumo de la glucosa cerebral es utilizado para proveer energía para la función del metabolismo, a través de la alta producción de energía de trifosfato de adenosina (ATP) con el residuo usado para la síntesis de macromoléculas. La demanda de energía por parte del cerebro desde la sangre arterial, incrementa durante la activación de regiones cerebrales específicas en la realización de una tarea, esto se debe a que hay un almacenaje mínimo de glucosa o glicógeno en el cerebro (Herscovitch, 2004; Kemppainen et al., 2005). El metabolismo cerebral regional de glucosa está relacionado de manera lineal con la actividad neuronal regional, esto se ha visto con estudios realizados en seres humanos, basándose en la técnica de PET se demostró un incremento gradual en el metabolismo cerebral regional de la glucosa en la corteza visual con actividad neuronal incrementada debido a la aplicación de estímulos visuales complejos (Gusnard y Raichle, 2001; Herscovitch, 2004), por ejemplo cuando se le presenta a un sujeto una pantalla con fondo negro y después se le presenta un estímulo complejo el cual incluye efectos tridimensionales, entonces se produce un cambio marcado en la actividad en áreas visuales del cerebro, estos cambios obedecen a un incremento en el flujo sanguíneo, y la utilización de glucosa (Gusnard y Raichle, 2001). Así se ha visto que el metabolismo cerebral regional de la glucosa se relaciona directamente con la actividad neuronal, puesto que este se incrementa al aumentar el disparo neuronal (Herscovitch, 2004). El metabolismo cerebral regional de la glucosa (rCMRglc) estaría entonces reflejando la actividad sináptica.

La mayor parte del consumo adicional de glucosa del cerebro, durante la activación funcional es requerida por la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dependiente de ATP para mantener los gradientes iónicos a través de la membrana celular, los cuales deben ser restablecidos después de la despolarización. De hecho, el sitio de mayor demanda metabólica no es el soma, sino más bien el neuropilo, donde el axón terminal hace contacto con las dendritas. Ahí es en donde las neuronas tienen el área superficial más grande y por lo tanto, donde la bomba cruza la membrana celular (Herscovitch, 2004). Un incremento local en rCMRglc no necesariamente se debe al incremento en el disparo de los somas, este también puede reflejar una actividad incrementada en el campo terminal de las proyecciones neuronales hacia una región, o un cambio en la actividad local de interneuronas. Por otra parte, durante la actividad inhibitoria de los axones también se incrementa el consumo de energía, así que los incrementos en rCMRglc podrían representar también actividad neuronal inhibitoria (Herscovitch, 2004). De hecho, una vez que se ha establecido una tarea control por el investigador y una diseñada para demandas específicas en el cerebro, puede haber una activación o incremento en la actividad local celular, pero también puede haber un decremento en cuyo caso, no necesariamente implicaría una desactivación.

Las desactivaciones se consideran de manera general como atenuaciones en la actividad cerebral regional, atribuibles a mecanismos fisiológicos específicos que aún no son comprendidos por completo (Gusnard y Raichle, 2001).

Los cambios consisten en un incremento en flujo sanguíneo y utilización de glucosa (Gusnard y Raichle, 2001).

Según Gusnard y Raichle (2001), es poco probable que una desactivación sea el resultado de actividad incrementada en interneuronas inhibitorias locales ya que se ha visto que en animales de laboratorio incrementa la utilización de la glucosa local tanto en células inhibitorias como en excitatorias. Tanto la inhibición como la excitación local deberían ser vistas como un incremento en la actividad neuronal (Gusnard y Raichle, 2001).

De trabajos recientes se sabe que hay un mecanismo bioquímico involucrando a los astrocitos en el uso de glucosa para la actividad neuronal. Los astrocitos recapturan el neurotransmisor excitatorio glutamato que es liberado por la activación de las neuronas. La energía para el recogimiento del glutamato y su secuencia de conversión a glutamina inactiva es provista por el incremento de recaptura de la glucosa y la utilización en los astrocitos; subsecuentemente se

produce lactato, el cual mantiene la demanda en el incremento de la energía de neuronas (Herscovitch, 2004).

Un elemento importante dentro de la técnica de PET es el acelerador de partículas, el cual, es útil para producir isótopos inestables de diversos elementos que tengan defecto de neutrones, por ejemplo se utiliza oxígeno-15, nitrógeno-13, carbono-11 y flúor-18 (^{18}F), los cuales tienen una vida media de 2, 10, 20 y 120 minutos, respectivamente. Después se obtienen químicamente compuestos que utilizan estos elementos: agua, amoníaco, glucosa, (los cuales no tienen átomos estables, sino isótopos inestables). Al cabo de cierto tiempo, estos se desintegrarán lo cual implica que se convertirán en emisores de positrones para convertirse en átomos estables (Ishiwata et al., 2007).

El compuesto inestable se introduce en el torrente sanguíneo del sujeto y se espera a que este sea transportado sistémicamente a la región anatómica de interés. La cantidad inyectada (expresada en unidades de masa) de trazadores de PET es muy baja (en el rango de nanomolar). El uso de esta subdosis radiofarmacológica ofrece la posibilidad de que componentes altamente potentes puedan ser inyectados sin ningún efecto farmacológico (Ishiwata et al., 2007).

2.4.3 Método de la [^{18}F] fluorodeoxiglucosa

El método de deoxiglucosa (DG) fue adaptado para etiquetar DG con ^{18}F , este método es de particular importancia puesto que en este estudio se midió el metabolismo cerebral de la glucosa con PET utilizando [^{18}F]-fluorodeoxyglucosa (FDG). Esto está basado en un método de deoxiglucosa para medir el metabolismo cerebral de glucosa en animales de laboratorio. La deoxiglucosa (DG) es una glucosa análoga que difiere de la glucosa por la sustitución de un átomo de hidrógeno por el grupo hidroxilo en el segundo átomo de carbono, este es transportado bidireccionalmente a través de la barrera hematoencefálica (por sus siglas en inglés blood-brain barrier, BBB) por el mismo sistema de transporte que la glucosa. En el tejido, la DG es fosforilada por hexoquinasa como glucosa para formar [14] deoxiglucosa-6-fosfato (DG-6-P) debido a su estructura anómala, DG-6-P no puede ser metabolizada, hay una desfosforilación de DG-6-P debido a su baja actividad en el cerebro; como resultado de este metabolismo interceptado de DG-6-P y su baja permeabilidad a través de la membrana, hay una insignificante pérdida de DG-6-P del tejido. Esto facilita el cálculo de rCMRglc de medidas de radioactividad en tejido local (Herscovitch, 2004).

El método de la [¹⁸F] fluorodeoxiglucosa fue usado por Greenberg en 1981 (Herscovitch, 2004) para medir la utilización de glucosa cerebral regional en seres humanos durante la activación funcional de varias regiones aplicando estímulos sensoriales diferentes táctiles, auditivos o visuales; lo que ellos encontraron fue un incremento en el metabolismo a la glucosa en respuesta a un estímulo específico. Cuando ellos mostraron un estímulo visual accesible solamente para un hemisferio observaron mayor actividad metabólica en la corteza contralateral al hemisferio estimulado que en la corteza ipsilateral. De igual manera cuando estimularon los dedos y mano de un lado con un cepillo, esto ocasionó un incremento en el metabolismo en el giro postcentral contralateral, comparado con el giro postcentral ipsilateral. Para el caso del estímulo auditivo, el cual fue monoaural éste causó un incremento en el metabolismo de la glucosa en la corteza auditiva en el hemisferio contralateral al lado estimulado. Este estudio revela que esta técnica es útil y confiable para la construcción de mapas funcionales *in vivo* relacionados tanto a regiones corporales como relacionadas a la submodalidad de información sensorial en el cerebro humano.

Por último, la resolución espacial para las cámaras clínicas de PET está en el rango de 4-8 milímetros, mientras que esta resolución para cámaras de animales está en el rango de 0.5-2 mm. El trazador puede o quedar libre o adherirse de manera específica o no puede incluso ser metabolizado (Ishiwata et al., 2007). Usando PET, es posible medir parámetros tales como la actividad de enzimas, tasa de biosíntesis, ocupación/densidad del receptor (Ishiwata et al., 2007).

3 Justificación

El estudio de la personalidad a menudo es percibido como ajeno a la investigación sobre los mecanismos neurales que subyacen nuestra conducta. La teoría biosocial de Cloninger es un modelo sobre los rasgos fundamentales de la personalidad en función de las diferentes formas que un individuo tiene para conducirse frente a la búsqueda de la novedad, la evitación al daño y la recompensa. Según esta teoría, las diferencias individuales en la conducta se manifiestan a nivel neuropsicológico por una reactividad distinta de las estructuras o circuitos cerebrales subyacentes a los sistemas en que se fundamenta el rasgo del temperamento.

La técnica de neuroimagen PET permite un estudio del metabolismo cerebral de manera no invasiva, *in vivo*, esta última característica, permite que el estudio – en sujetos sanos – de procesos cognitivos y emocionales se haya extendido en los últimos años.

El estudio del cerebro *in vivo* proporciona grandes ventajas, por ejemplo, sustentar o confirmar parte del conocimiento obtenido a través de la psicología, además de proporcionar datos sobre el metabolismo cerebral. Esto posibilita el surgimiento, tanto de nuevas hipótesis como de una investigación encaminada al sustento experimental en donde un factor primordial es la inclusión de una nueva variable dependiente como lo es la medición de la respuesta cerebral *in vivo*.

La tomografía por emisión de positrones supone ser una herramienta para la verificación en este caso de la teoría de Cloninger, en la cual cada rasgo o dimensión del temperamento tiene por sustrato neurológico la activación de sistemas catecolaminérgicos.

Esta investigación pretende profundizar en la comprensión de mecanismos que hacen que un sujeto tienda a buscar la novedad más que otro. Las conclusiones derivadas de este estudio pueden fundamentar futuras investigaciones específicas del sistema dopaminérgico, puesto que se ha visto que la transmisión dopaminérgica en el estriado ventral está involucrada principalmente con los sistemas de recompensa y el abuso de drogas. Se ha visto que sujetos con un perfil similar al descrito por Cloninger en sujetos buscadores de novedad tienden a adherirse más fácilmente en el consumo de drogas y después en adicción. Esto puede ayudar en investigaciones sobre los efectos terapéuticos de drogas que actúen específicamente en el sistema dopaminérgico específicamente en el estriado ventral.

La relevancia de esta investigación se basa: 1) en la escasez de estudios que han utilizado técnicas de imagen funcional para explorar la relación entre actividad cerebral y personalidad en sujetos sanos; 2) la discrepancia en cuanto a los resultados obtenidos en estudios anteriores; 3) los pequeños tamaños de muestra tomados en estudios previos; 4) la carencia total de estudios en la población mexicana. 5) Y no menos importante, los resultados de esta investigación proveerán de información sobre aquellas regiones que están participando en el estado de reposo, no solamente en sujetos control, sino además en aquellos buscadores de la novedad. Así, nuestra adquisición de imágenes fue en condiciones “basales” o de reposo para darnos información sobre la relación entre el temperamento y el patrón de actividad cerebral (metabolismo) por defecto (default) y característica de acuerdo al temperamento del sujeto.

4 Hipótesis

La dimensión del temperamento búsqueda de la novedad medido a través del inventario de temperamento y carácter se relaciona con el metabolismo cerebral en reposo del estriado ventral que incluye el núcleo accumbens.

5 Objetivos

Objetivo general:

Identificar las regiones cerebrales que en condiciones basales se relacionen con la búsqueda de novedad.

Los objetivos específicos serán:

- Explorar la relación entre el metabolismo basal del estriado ventral y la puntuación de NS en sujetos control.
- Investigar si hay una constante reproducible entre las investigaciones previas y los resultados aquí obtenidos sobre la búsqueda de la novedad.

6 Materiales y Método

Este proyecto se puede clasificar como un tipo de estudio prolectivo, ya que la recolección de los datos, tanto del ITC como de las imágenes de PET fueron planeados antes del estudio, retrospectivo debido a que el análisis de los datos colectados de forma prolectiva es planteado a posteriori, transversal puesto que se requiere de una sola toma de resultados tanto de imágenes de PET como del ITC, descriptivo y observacional ya que nuestra población es de sujetos control, los cuales no serán comparados con otra población, además de que no se modificarán ninguno de los factores involucrados en la presente investigación.

6.1 Muestra

Sujetos

La muestra estuvo formada por 51 (25 sujetos del sexo femenino y 26 sujetos del sexo masculino con una edad media de 42.53 años DE = 17.4) sujetos a los cuales se les hizo una entrevista clínica psiquiátrica y la aplicación del instrumento “Listado de Síntomas-90” (SCL-90). Solamente fueron elegidos aquellos sujetos sin trastorno psiquiátrico en el eje I de acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, versión IV revisada (DSM-IV). Fueron excluidos aquellos sujetos con una puntuación mayor a 2 en cualquiera de las subescalas del SCL-90. La muestra esta descrita en los siguientes artículos:

I. Graff-Guerrero A., Genetic and Psychiatric Group, Grupo PET-Ciclotrón. Differences in limbic metabolism according to variation of the 5httlpr polymorphism of serotonin transporter: a pilot pet study. *Salud Mental*. 27(1):11-21, 2004.

II. Graff-Guerrero A., De la Fuente-Sandoval C., Camarena B., Gómez-Martin D., Apiquián R., Fresán A., Aguilar A., Méndez-Núñez J. C., Escalona-Huerta C., Drucker-Colín R., Nicolini H. Brain metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the slc6a4 gene polymorphism. *Neuroimage* 25(4):1197-1204, 2005.

6.2 Inventario de Temperamento y Carácter (ITC)

Cada sujeto contestó el ITC, el cual corresponde a la versión validada por Sánchez et al. (1996) en su versión lápiz-papel. El ITC consta de 240 reactivos los cuales se contestan con

verdadero/falso; es un instrumento autoaplicable que mide el temperamento y el carácter, el primero es descrito como altamente heredable y permanente en el individuo; Cloninger lo divide en cuatro dimensiones: búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia a la recompensa y persistencia. El carácter se describe como determinado por el entorno del individuo y es modificable a lo largo de la vida, se divide en tres dimensiones: autodirección, cooperatividad y autotranscendencia (Tablas 1 y 2).

La información de cada uno de los inventarios resueltos fue vaciada en una hoja de cálculo del programa Excel. Cada uno de los reactivos respondido con un “verdadero” equivale a “1” y cada reactivo respondido con un “falso” equivale a “0”. Las puntuaciones tanto en su versión original como en este caso presentan una distribución normal. Se agruparon cada una de las preguntas respondidas de acuerdo a las dimensiones a las que pertenecían, se sumaron cada uno de los reactivos y con ello se obtuvo la puntuación correspondiente de cada dimensión.

Para el procedimiento de correlación con las imágenes de PET se tomaron las puntuaciones de cada sujeto correspondientes a una dimensión del temperamento específica, búsqueda de la novedad, evitación al daño, dependencia de la recompensa y persistencia; en este caso se puso especial interés en las que concernían a la búsqueda de la novedad; las puntuaciones se organizaron de tal forma que estuvieran listas para generar los vectores y ser ingresados en el software indicado para realizar el análisis estadístico.

6.3 Procedimiento para la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con [¹⁸F] fluorodeoxiglucosa (FDG)

Se empleó una cámara PET con sistema de cuerpo completo ECAT EXAT HR+ (Siemens/CTI. Knoxville, TN, USA) en modo tridimensional, el cual cubre un campo axial de 14.5 cm., con 72 cortes axiales, de 2 mm de grosor, con una resolución de 4.5-5.8 mm en dirección transversal y 4.9-8.8 mm en dirección axial.

Los sujetos estuvieron en ayuno al menos 4 horas previas al estudio. Se administró vía intravenosa FDG, se le dejó al sujeto relajarse 15 minutos antes y 15 minutos después de haberle administrado la FDG. Treinta minutos después se recostó al sujeto en la camilla del equipo de neuroimagen orientando su cabeza en el eje orbitomeatal para la adquisición de las imágenes de PET. A cada uno de los sujetos se les dió la indicación de que permanecieran con los ojos cerrados e intentaran no pensar en nada, con esto lo que se pretendió es que los sujetos

permanecieran en un estado de reposo y con ellos obtener imágenes del cerebro en condiciones basales (Gusnard y Raichle, 2001; Raichle y Snyder, 2007; Wicker et al., 2003). Se realizó una adquisición en emisión de 10 min. obteniendo 72 cortes (Graff-Guerrero et al., 2004; Graff-Guerrero et al., 2005).

6.4 Análisis de Imágenes

Para el análisis de imágenes por PET, fue necesario hacer un procesamiento estandar (pre-proceso, modelo estadístico y localización de estructuras funcionales) de las mismas con el software SPM5 Statistical Parametric Mapping, (SPM5, Wellcome Departament of Cognitive Neurology, London; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm> Institute of Neurology, University college of London UK implementado en Matlab 7.1). SPM5 es un programa informático de libre distribución en Internet, cuya finalidad es la realización de mapas estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés presentes en imágenes funcionales PET, SPECT (Tomografía por Emisión de Fotón Único), fMRI (Imagen por Resonancia Magnética funcional), entre otros (Gispert et al., 2003).

6.4.1 Pre-proceso

Cincuenta y un volúmenes con un tamaño de matriz 128x128x74, y un tamaño de voxel 2.06x2.06x2.06 en su formato *analyze* (Figura 13) fueron procesados espacialmente con el objetivo de reducir la variabilidad ocasionada por componentes ajenos a la adquisición de imágenes producidas por el movimiento de cabeza de los sujetos, o las diferencias entre la forma de un scann y otro; con esto suponemos que la información de un voxel particular deriva de la misma parte del cerebro en todos los volúmenes (Friston, 2002). Así, el tratamiento previo de las imágenes, para su posterior análisis estadístico, constó de los siguientes pasos: realineado, normalización espacial y suavizado.

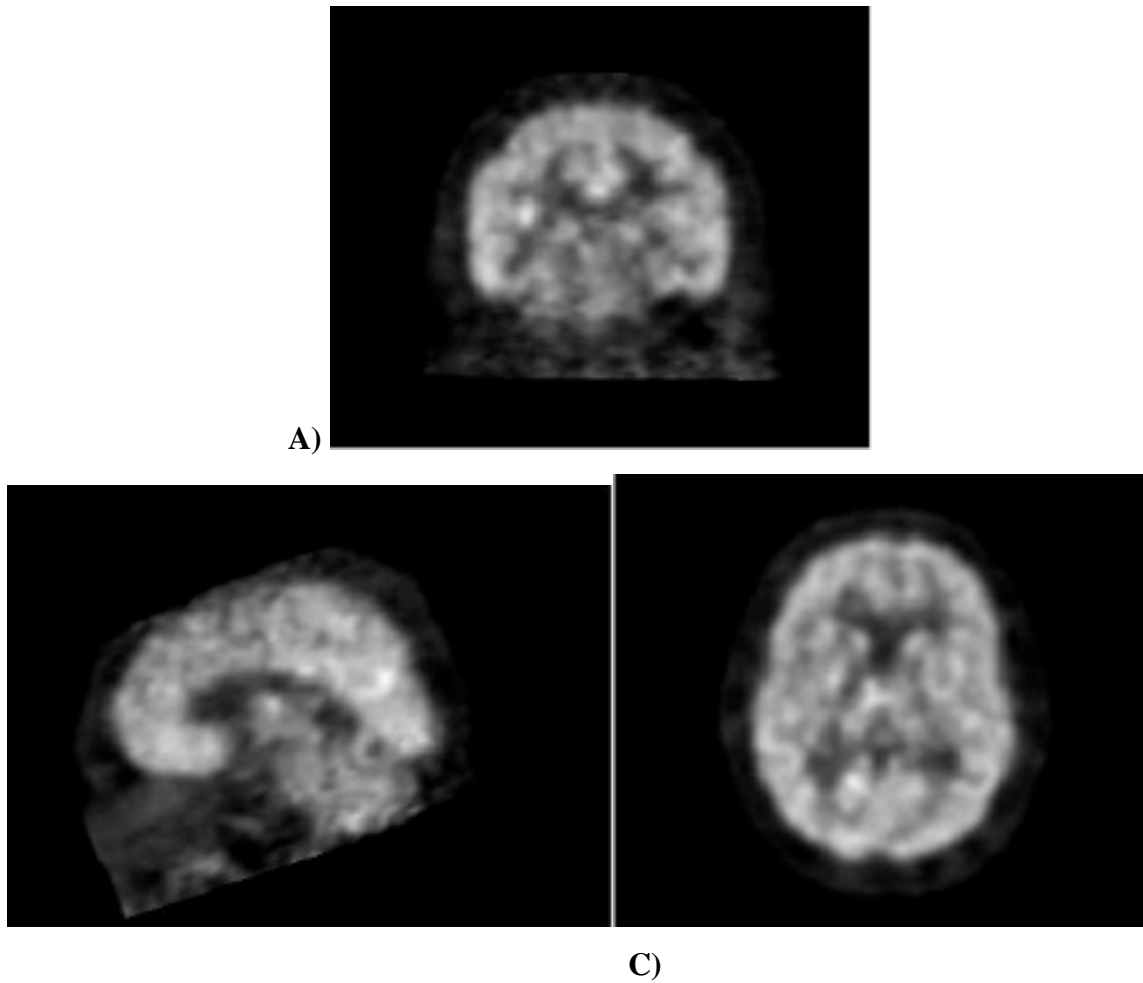


Figura 13. Imágenes sin pre-procesar. Imágenes de un volumen cerebral (correspondiente a uno de los participantes); este volumen no ha pasado por un pre-procesamiento, es decir, se muestra la imagen tal y como se obtuvo de la PET. En A) se muestra un corte coronal, en B) un corte sagital y en C) un corte axial.

6.4.1.1 Realineación

El proceso de *realineado* resulta útil cuando se tienen varias imágenes del mismo sujeto. Debido a la diferente colocación de la cabeza del sujeto dentro de la cámara de PET, o el leve movimiento que pueda tener la cabeza del sujeto se hace necesario el realineado puesto que este estima la diferencia de posición entre las distintas imágenes (Gispert et al., 2003). Para corregirla, se aplican las traslaciones y rotaciones adecuadas que compensen esta diferencia, de modo que las imágenes coincidan en el mismo espacio común, normalmente en el espacio en el

que se encuentra la primera de la serie (Figura 14). En resumen, el proceso de realineado corrige las diferencias de posición entre las imágenes de un mismo sujeto (Gispert et al., 2003).

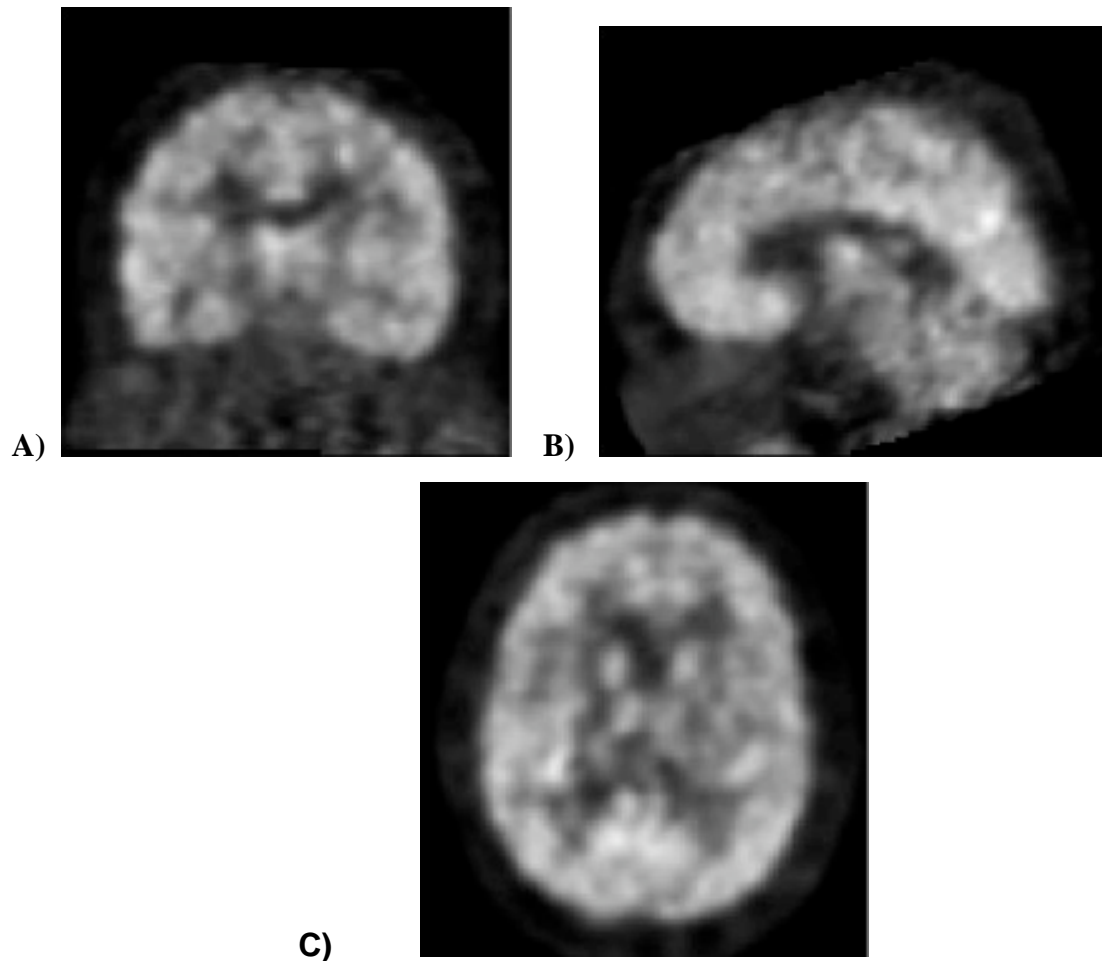


Figura 14. Imágenes realineadas. Imágenes de un volumen, el cual ha pasado por un procesamiento de realineado, es decir, se han corregido las diferencias de posición entre las imágenes de un mismo sujeto. En A) se muestra un corte coronal, en B) un corte sagital y en C) un corte axial.

6.4.1.2 Normalización

La *normalización* espacial permite establecer una correspondencia espacial anatómica estándar entre los volúmenes de los sujetos, esto es útil para realizar un análisis voxel a voxel, además de que permite la comparación entre sujetos y la presentación de los resultados de un modo convencional (Figura 15).

En esta etapa se realiza una deformación elástica de las imágenes de modo que concuerden con un patrón anatómico estandarizado o una plantilla, se busca ajustar las imágenes a un patrón anatómico estandarizado. Las imágenes preferentemente no deben ser muy diferentes en cuanto al contraste y morfológicamente esto con el objetivo de que la transformación espacial sea correcta. Por ejemplo para imágenes de PET, el patrón utilizado consiste en un promedio de 12 estudios realizados en sujetos sanos. Se ponen en correspondencia cada una de las regiones cerebrales de cada sujeto con una localización homóloga en el espacio estándar. Esta normalización además de permitir la comparación voxel a voxel de las imágenes, también facilita la localización de las áreas funcionales (Gispert et al. 2003).

El concepto de sistematizar la localización cerebral de las regiones funcionales se debe originalmente a Talairach y si bien SPM presenta los resultados finales mediante este método, el sistema de coordenadas empleado para informar acerca de las localizaciones no es el mismo que el que aparece en el atlas de Talairach, sino el elaborado por el Instituto Neurológico de Montreal (Montreal Neurological Institute por sus siglas en inglés MNI). El programa no realiza la verificación automática de la normalización obtenida por ello la normalización espacial debe validarse mediante comparación visual de las imágenes normalizadas con el patrón utilizado; por ello las imágenes fueron revisadas visualmente. Las diferencias entre ambas deben encontrarse en los distintos niveles de intensidad, debidos a las características metabólicas individuales del sujeto bajo estudio (Gispert et al 2003).

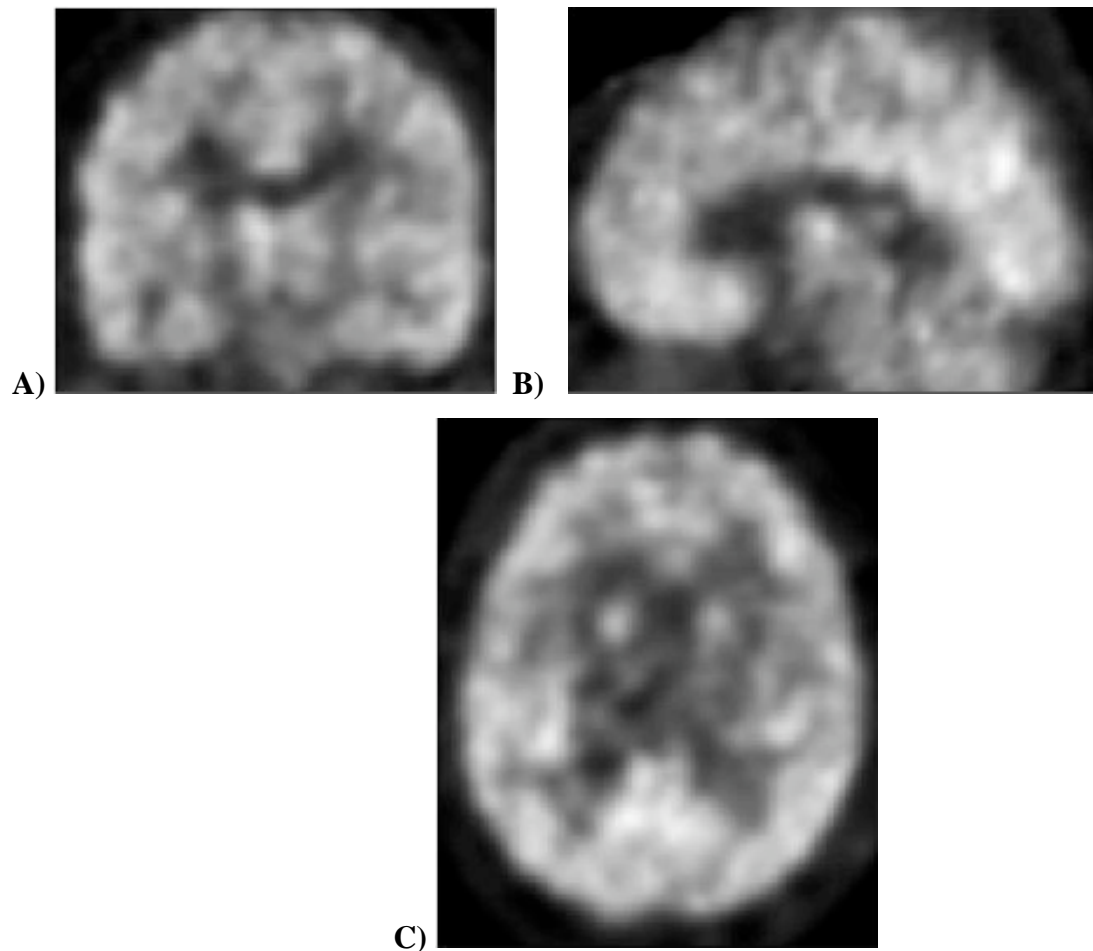


Figura 15. Imágenes normalizadas. Imágenes de un volumen, el cual ha pasado por un procesamiento de realineado y normalizado; gracias al proceso de normalización las imágenes guardan ahora una correspondencia espacial anatómica con una plantilla estándar. En A) un corte coronal, en B) un corte sagital y en C) un corte axial.

6.4.1.3 Suavizado

El suavizado o *filtrado espacial* es un proceso por el cual los voxeles se promedian con sus vecinos, produciendo un suavizado de las imágenes, más o menos pronunciado en función de un parámetro denominado Amplitud Total a Media Altura (FWHM por sus siglas en inglés “Full Width at Half Maximum”). La FWHM tiene unidades especiales y mide el grado de suavizado: a mayor FWHM, mayor suavizado. Como regla la FWHM sea al menos tres veces mayor que el tamaño de voxel. En la práctica comúnmente se opta por valores del FWHM del filtro entre 8 y

20 milímetros puesto que proporcionan buenos resultados. Para estas imágenes se consideró un valor de 8x8x8 mm.

Una vez suavizadas, las imágenes ya están preparadas para ser analizadas estadísticamente (Figura 16).

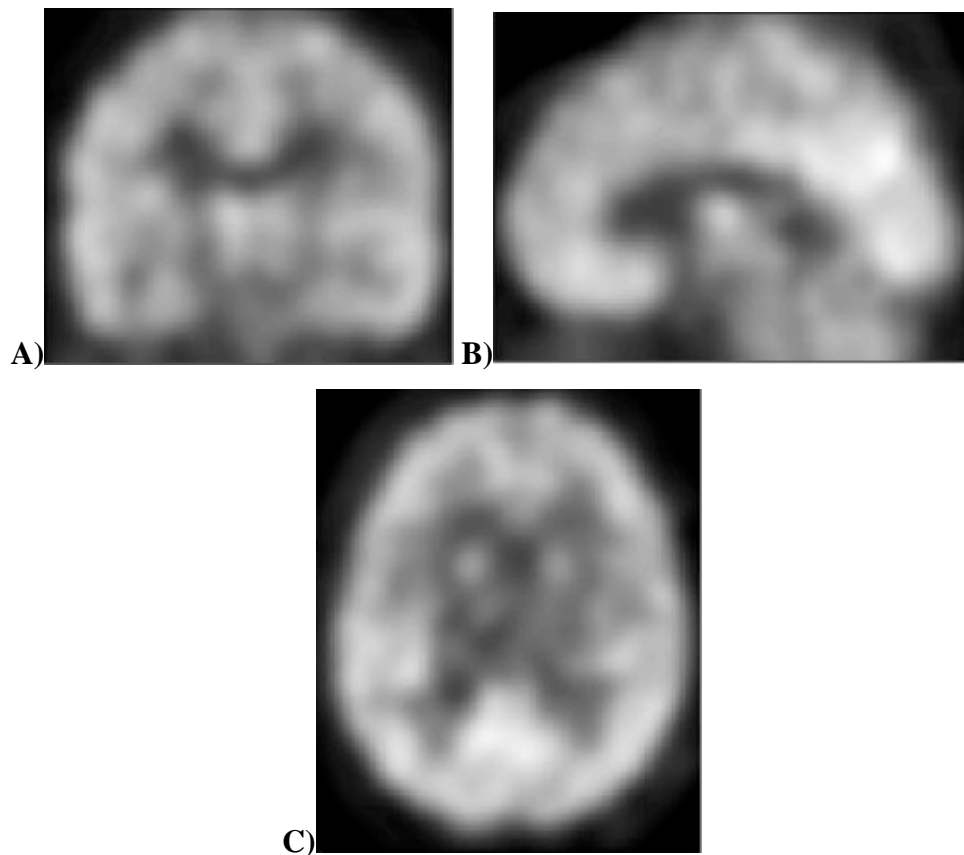


Figura 16. Imágenes suavizadas. Imágenes de un volumen, el cual ha pasado por un pre-procesamiento, realineado, normalizado y suavizado; después de este pre-proceso, las imágenes están preparadas para realizar el análisis estadístico. En A), se muestra un corte coronal, en B) un corte sagital y en C) un corte axial.

6.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en el programa de mapeo paramétrico estadístico versión 5 (SPM 5), (Wellcome Department of Imaging Neuroscience) para identificar aquellas regiones de la dimensión búsqueda de la novedad (NS). A partir de las puntuaciones de la dimensión búsqueda

de la novedad se construyeron los vectores que contienen estas calificaciones de NS por cada sujeto y los cuales fueron ingresados al programa con el mismo orden, por sujeto, con el que se ingresaron cada uno de los volúmenes que representan la actividad cerebral basal por PET. El mapa estadístico final se obtuvo al ajustar un modelo lineal de las calificaciones NS, contra la intensidad de cada voxel del volumen por PET -que representa la actividad basal en ese voxel- y asignando a ese voxel el valor de la correlación, este mapa funcional se ajustó a un significancia estadística del 99% de confianza ($\alpha = 0.01$).

Las coordenadas que se obtienen relacionadas al mapa estadístico funcional de correlación describen los centroides que localizan voxeles de alta correlación entre actividad basal y calificación NS y son coordenadas que pertenecen al sistema estereotáxico llamado MNI (Montreal Neurological Institute) el cual es de uso rutinario en SPM, estas coordenadas MNI posteriormente fueron convertidas a otro sistema de coordenadas estereotáxicas llamado de Talairach y Tournoux, que relaciona coordenadas con estructuras funcionales y áreas de Brodmann, esto se llevó a cabo mediante dos programas; GingerALE y Talairach Daemon Client (Research Imaging Center, University of Texas Health Science Center, San Antonio) <http://www.talairach.org/>. Los resultados se presentan en el sistema de coordenadas de Talairach y Tournoux, sobrepuestos en la imagen plantilla de SPM que es un promedio de IRM pesada a T1 conocida como el atlas cerebral del Instituto Neurológico de Montreal 305T1.

7 Resultados

7.1 ITC

Una vez calificado el ITC, nuestra población mostró una distribución normal y las puntuaciones obtenidas fueron muy similares a las reportadas por Sanchez et al. (1996) en la validación del inventario (Véanse tablas 3 y 4 además figuras 17 y 18).

Escalas de Temperamento	Número de Reactivos	Media ± desviación estándar Original	Media ± desviación estándar Traducción	Media ± desviación estándar ITC-PET
Búsqueda de la Novedad	40	19.2 ± 6.0	20.2 ± 5.1	17.70 ± 5.07
Evitación al Daño	35	12.6 ± 6.8	12.6 ± 7.1	13.43 ± 5.45
Dependencia de la Recompensa	24	15.5 ± 4.4	13.9 ± 4.1	14.74 ± 3.42
Persistencia	8	5.6 ± 1.9	4.7 ± 1.8	5.07 ± 1.7

Tabla 3. Puntuaciones del temperamento ITC. Se muestran cada una de las dimensiones del temperamento según el ITC de Cloninger. Cada una de las dimensiones con su número de reactivos, la media y la desviación estándar tanto en la población original (Cloninger et al., 1996), la que se validó y estandarizó aquí en México (Traducción, Sánchez et al., 1996) como de nuestra población (ITC-PET).

Escalas de Carácter	Número de Reactivos	Media ± desviación estándar Original	Media ± desviación estándar Traducción	Media ± desviación estándar ITC-PET
Autodirección	44	30.7 ± 7.5	29.9 ± 10.8	33.62 ± 6.96
Cooperatividad	42	32.3 ± 7.2	28.22 ± 9.9	32.39 ± 5.21
Autotrascendencia	33	19.2 ± 6.3	14.4 ± 6.2	17.25 ± 7.1

Tabla 4. Puntuaciones del carácter ITC. Se muestran cada una de las dimensiones del carácter de acuerdo al ITC de Cloninger, número de reactivos, media y desviación estándar para nuestra población (ITC-PET) y en la que se validó y estandarizó el inventario (población mexicana) y para la original

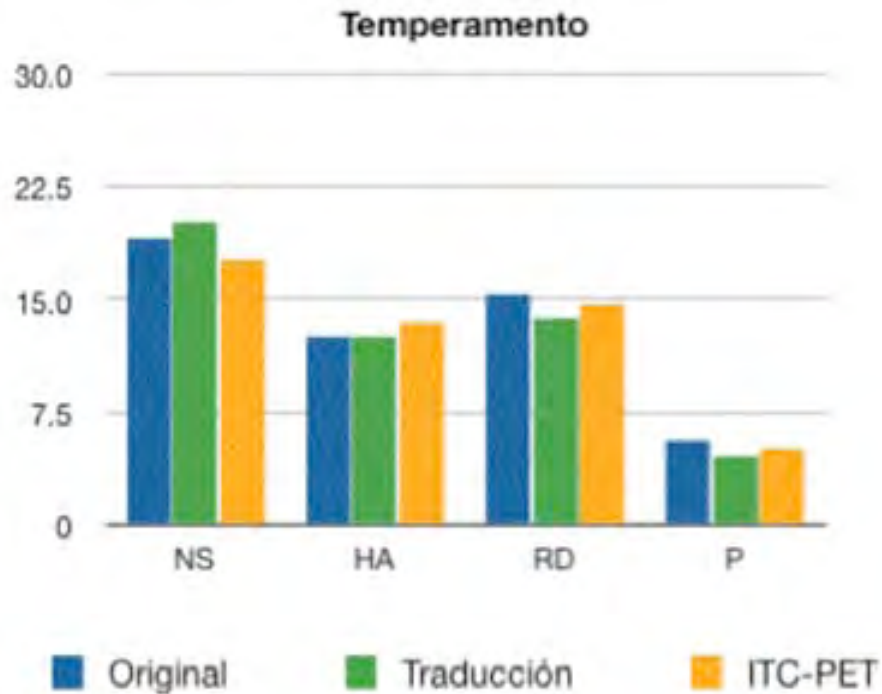


Figura 17. Puntuaciones de Temperamento. Gráfica de las puntuaciones de las cuatro dimensiones correspondientes al temperamento del Inventario de Temperamento y Carácter (Cloninger et al., 1993). En el plano vertical, muestra el promedio de cada una de las dimensiones del temperamento, NS=búsqueda de la Novedad, HA=Evitación al Daño RD=Dependencia a la Recompensa y P=Persistencia; estas últimas en el plano horizontal. En la parte inferior se muestran cada una de las poblaciones a las cuales se les ha aplicado el ITC. En barras azules se muestran los valores de la población original, a la cuál Cloninger aplicó el ITC (Sánchez et al., 1996). En barras verdes se muestran las puntuaciones obtenidas en una muestra mexicana, es decir la validación del ITC en la población mexicana (Sánchez et al., 1996) y en barras amarillas se muestran las puntuaciones obtenidas en la muestra utilizada en esta investigación. Como se puede observar, las puntuaciones obtenidas en esta investigación no difieren de las reportadas previamente.

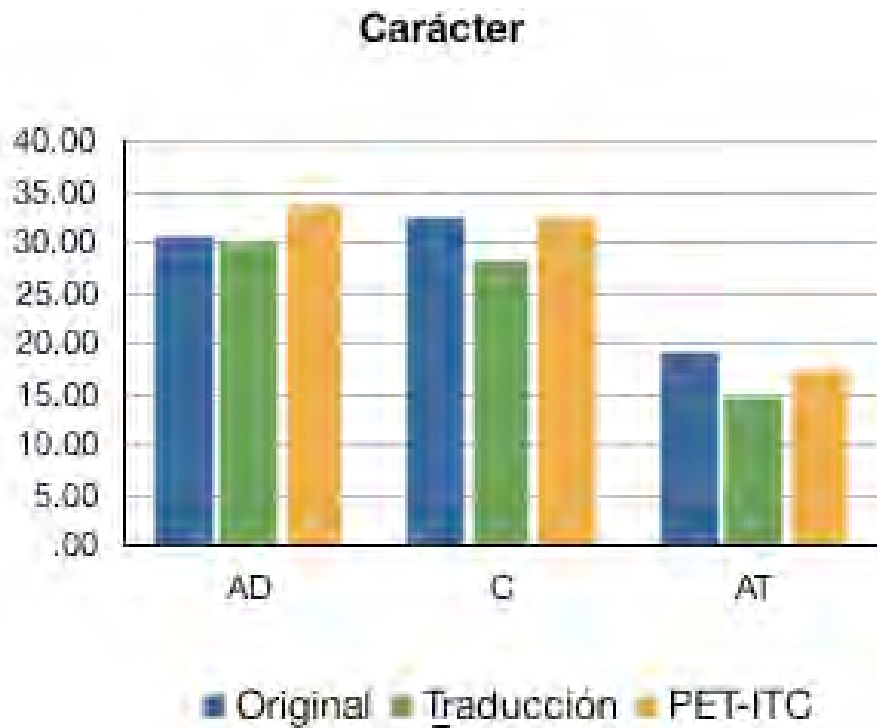


Figura 18. Puntuaciones de Carácter. Grafica de las puntuaciones de las tres poblaciones a las cuales se les aplicó el Inventario de Temperamento y Carácter (Cloninger et al., 1993; Sánchez et al., 1996) En el plano vertical, muestra el promedio de cada una de las dimensiones del carácter, AD=Auto-dirección, C=Cooperación AT=Auto-trascendencia, estas últimas localizadas en el plano horizontal. En la parte inferior se muestran las tres poblaciones a la cuales se les ha aplicado el ITC. En barras azules las correspondientes a la población original, la de Cloninger (Sánchez et al., 1996), en barras verdes las correspondientes a la población con la que se validó el instrumento en población mexicana y en barras amarillas la población correspondiente a esta investigación.

7.2 Activación de Áreas Cerebrales

Las áreas cerebrales que de acuerdo al metabolismo cerebral fueron relacionadas positivamente con la dimensión búsqueda de la novedad se muestran en la Tabla 5 y Figuras 19 - 26.

La búsqueda de la novedad está relacionada positivamente con el núcleo pulvinar del tálamo y la corteza entorrinal.

Región Anatómica	Lateralidad	BA	Coordenadas x y z	Voxeles	valor z
Núcleo Pulvinar Talámico	Izquierdo		(-14, -22, 9)	19	3.35
Corteza Entorrinal	Derecha	34	(20, 6, -16)	8	3.28

Tabla 5. Áreas cerebrales relacionadas con la búsqueda de la novedad. Se muestran las coordenadas así como las regiones cerebrales, las cuales mostraron una correlación positiva estadísticamente significativa entre el metabolismo cerebral regional a la glucosa y las puntuaciones de la dimensión de la búsqueda de la novedad del ITC. BA = Área de Brodmann

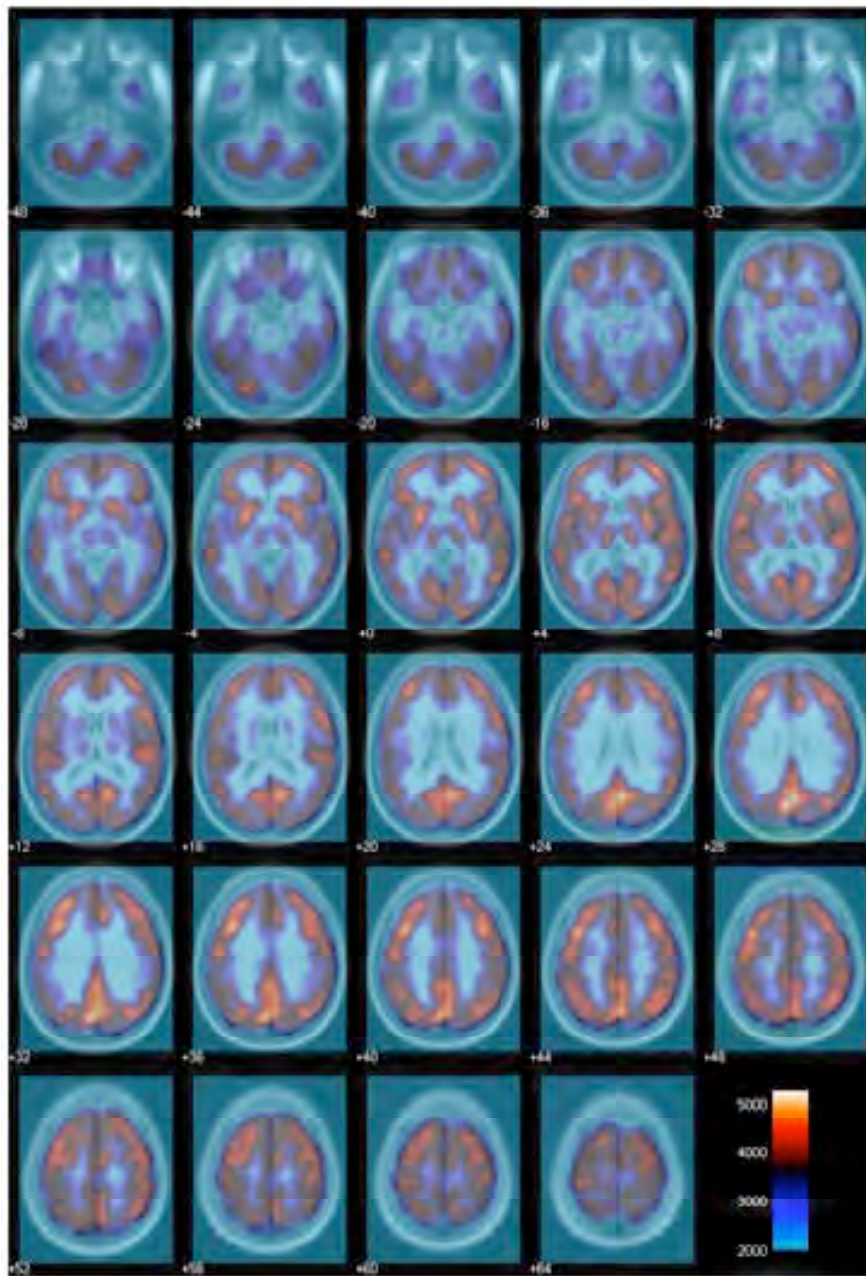


Figura 19. Metabolismo cerebral basal (sujeto femenino). Imagen que refleja la actividad basal del metabolismo cerebral de glucosa de un miembro femenino de nuestra población, obtenida a partir de la técnica PET. Es preciso mencionar que la imagen no ha pasado por un análisis estadístico, solamente ha pasado por el pre-proceso. La imagen muestra, de fondo una plantilla estructural (en tonos de grises, de los cuales se pueden ver los bordes que sobresalen de la carátula de PET desde los cortes -38 hasta el $+8$), mientras que en la parte más superficial, (cuadros azul turquesa) sobrepuesta la carátula correspondiente a las imágenes obtenidas a través de la PET. Dicha carátula es la que contiene la información sobre el metabolismo, mientras que la plantilla estructural brinda una ubicación espacial anatómica.

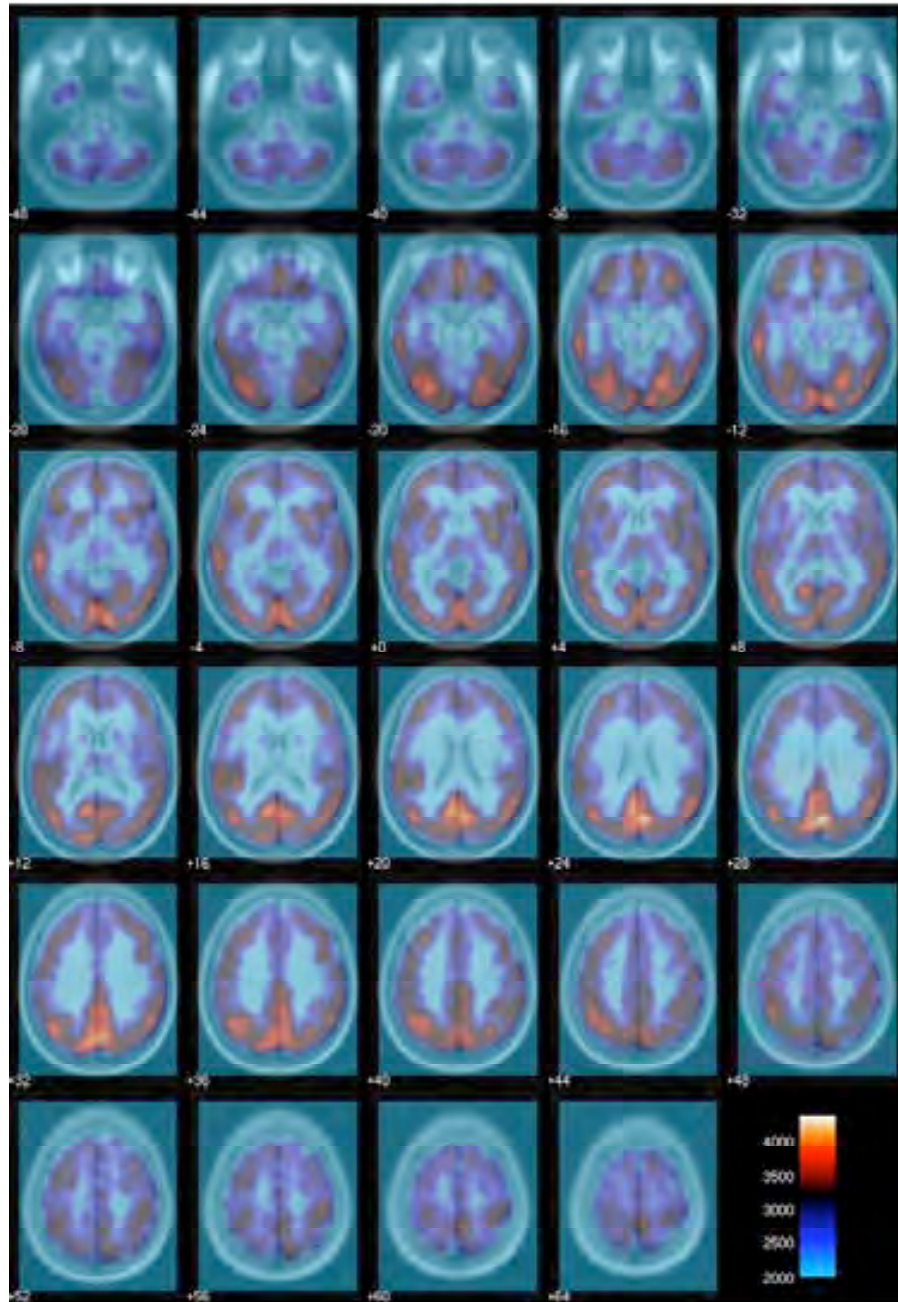


Figura 20. Metabolismo cerebral basal (sujeto masculino). Se muestra en cortes axiales la actividad basal del metabolismo cerebral de un miembro masculino de nuestra población. Se puede ver la carátula de imágenes de PET (cuadros azul turquesa) sobrepuestas a las imágenes estructurales (en tonos de grises). Se puede apreciar también la diferencia que hay entre el miembro femenino y el masculino específicamente en las regiones frontales las cuales tienen un tono anaranjado más notable para el miembro femenino que en el masculino, en el cual el tono anaranjado es más notable en regiones occipitales. Con lo anterior lo que queremos resaltar es que la carátula de PET es la que contiene la información sobre el metabolismo cerebral y la estructural como referencia espacial anatómico.

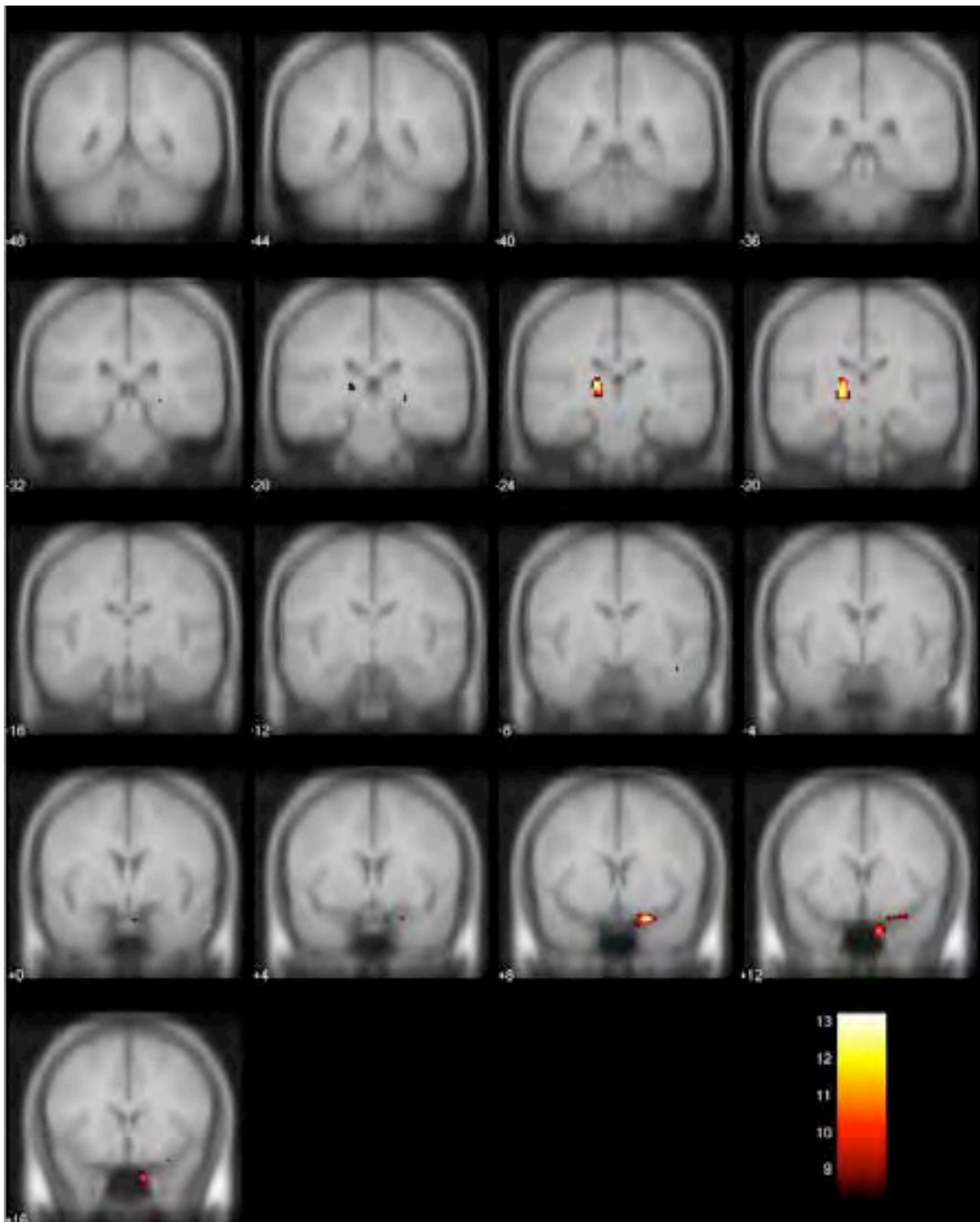


Figura 21. Áreas cerebrales, resultado de la correlación entre metabolismo cerebral y búsqueda de la novedad (coronal). En cortes coronales se muestran las áreas corticales que resultaron estar correlacionadas positivamente con puntuaciones de búsqueda de novedad a través de su metabolismo cerebral de la glucosa. En los cortes -24 y -20 puede notarse una activación correspondiente al núcleo pulvinar talámico, mientras que en los cortes $+4$ al $+16$ una activación en la corteza entorrinal. El código de colores indica; tonos más anaranjados mayor actividad; tonos más claros menor actividad.

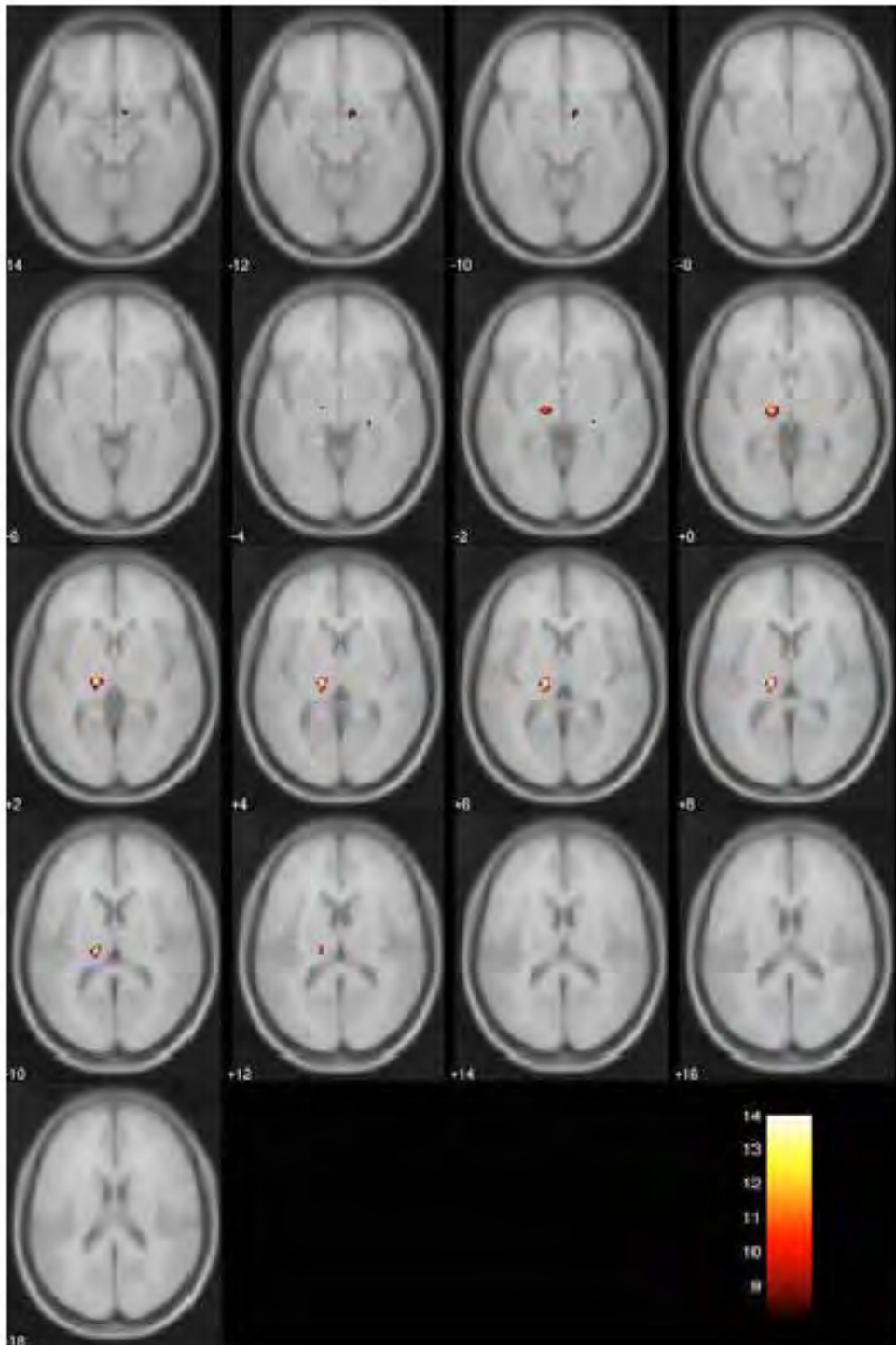


Figura 22. Figura 21. Áreas cerebrales, resultado de la correlación entre metabolismo cerebral y búsqueda de la novedad (axial). En cortes axiales se muestra la correlación positiva entre el metabolismo cerebral basal de glucosa y las puntuaciones de la escala de temperamento búsqueda de la novedad correspondientes al ITC. En los cortes -12 y -10 se puede apreciar una activación en la corteza entorrianal, en los cortes -2 al $+8$ el núcleo pulvinar talámico

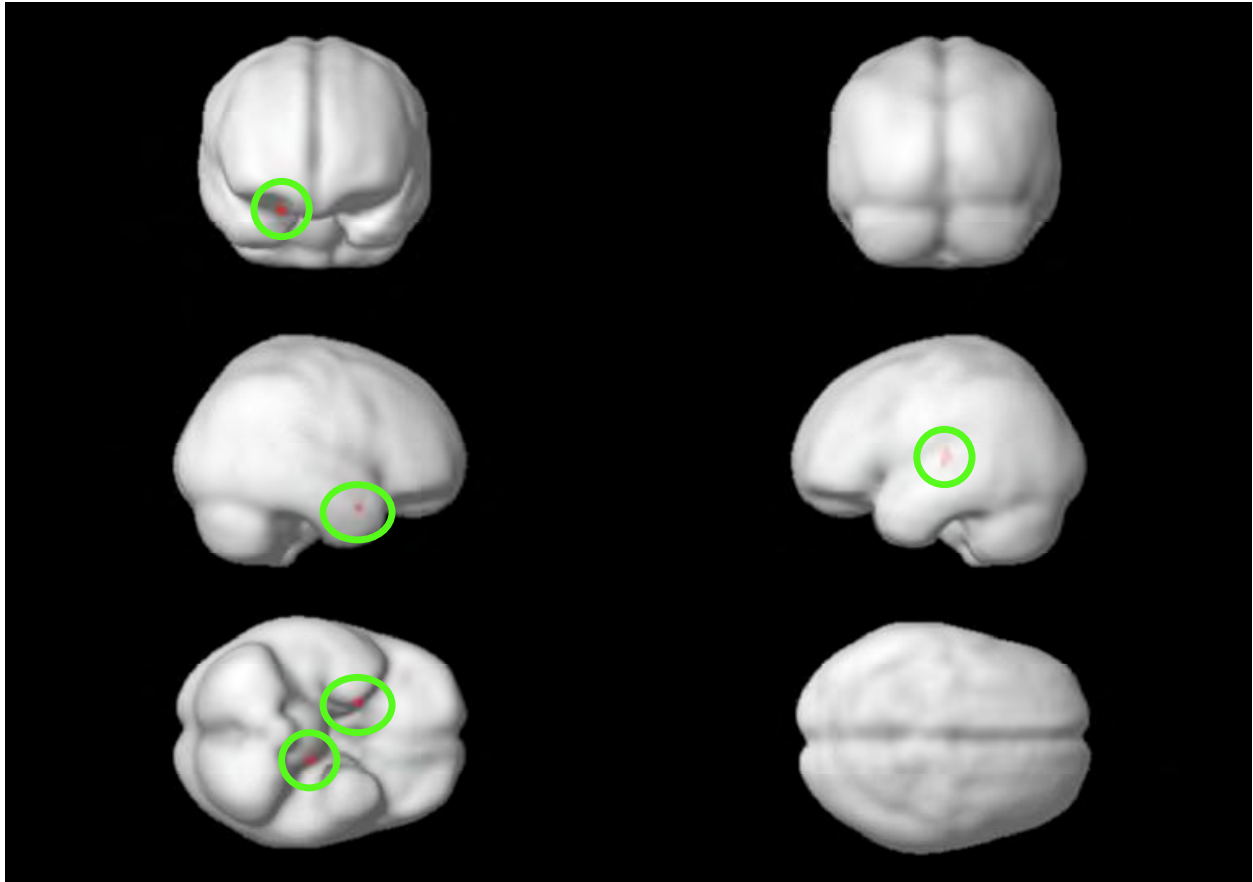


Figura 23. Regiones involucradas en la búsqueda de la novedad. Representación gráfica de la actividad cerebral con respecto a las puntuaciones de la búsqueda de novedad de los de los 51 sujetos. En la imagen situada en la parte superior y medial de la columna izquierda se muestra la activación en corteza entorrinal, en la parte inferior derecha se pueden notar ambas estructuras corteza entorrinal y núcleo pulvinar y en la columna de la derecha en la imagen de colocada enmedio se ve la activaciøn del núcleo pulvinar.

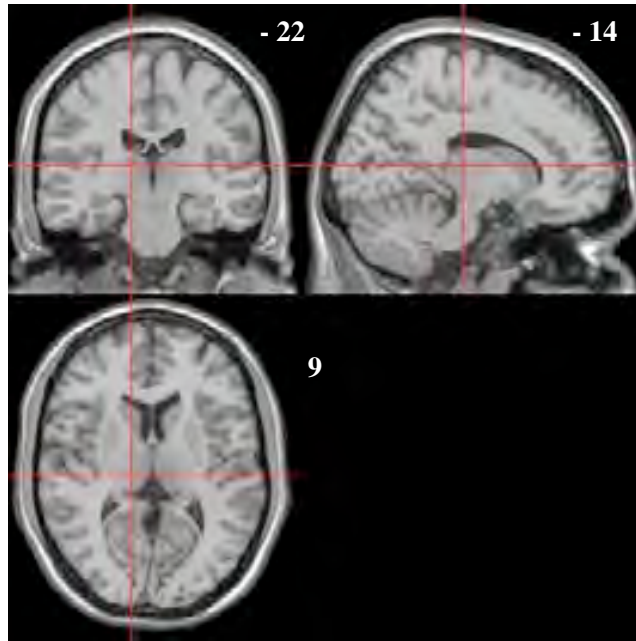


Figura 24. Núcleo pulvinar. En una imagen estructural se muestra, el núcleo pulvinar, localizado con las coordenadas arrojadas por nuestro análisis.

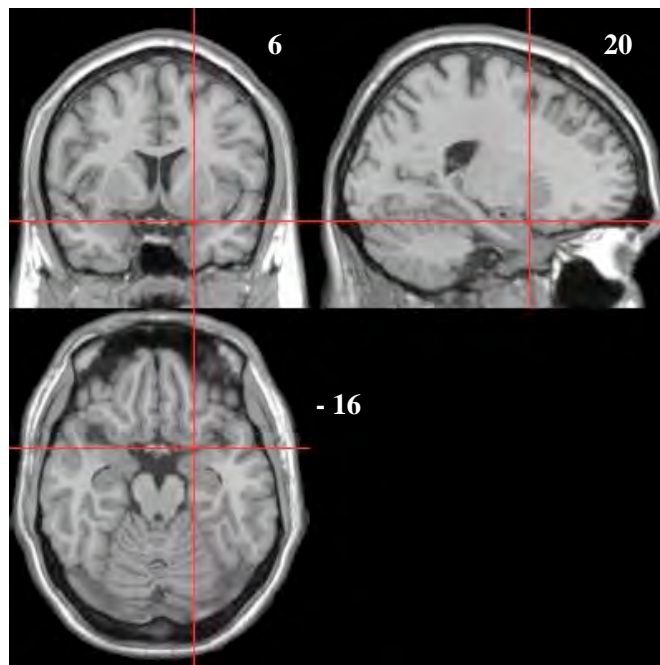


Figura 25. Corteza Entorrinal. En una imagen estructural se muestra, la corteza entorrinal, localizada con las coordenadas de esta investigación.

8 Discusión

El estudio sobre la relación que guardan la búsqueda de novedad y el metabolismo cerebral regional en sujetos sanos ha sido posible gracias a los avances en las técnicas de neuroimagen; sin embargo, no se ha podido llegar a un consenso o una constante reproducible sobre las regiones cerebrales que estarían participando en la búsqueda de la novedad, estas incluyen la corteza anterior del cíngulo, regiones de la ínsula, circunvolución frontal media, circunvolución pre y postcentral, circunvolución temporal superior, precuneus (Hakamata et al., 2006; Sugiura et al., 2003; Turner et al., 2003; Youn et al., 2002).

Los resultados obtenidos en esta investigación mostraron mayor actividad en el núcleo pulvinar talámico (NP) y la corteza entorrinal (CE, área 34 de Brodmann) con respecto a la dimensión búsqueda de la novedad en sujetos control en condiciones basales.

Johnson et al., (1999) fueron los primeros que describieron regiones talámicas asociadas con rasgos de la personalidad (Figura 1-D). Sus resultados mostraron una correlación positiva entre el flujo cerebral regional del núcleo pulvinar talámico y el factor extraversión, el cual si bien no es búsqueda de novedad como tal, se refiere a sujetos socialmente activos, asertivos, fácilmente excitables, en constante búsqueda de sensaciones, despreocupados.¹

¹ Veáanse páginas 5 y 6 del presente documento para mayor detalle sobre la extraversión.

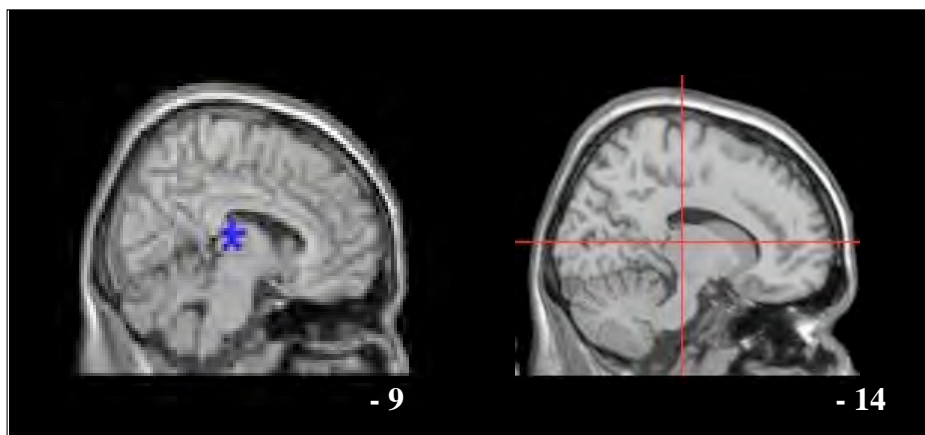


Figura 26 Activación del núcleo pulvinar. En corte sagital se muestra la activación del núcleo pulvinar. En A, activación del núcleo pulvinar relacionada con el rasgo de personalidad extraversión reportado por Johnson et al., (1999). En B, activación en el núcleo pulvinar relacionada con la dimensión del temperamento de búsqueda de la novedad, resultado de la presente investigación. Como se puede apreciar, el núcleo pulvinar talámico, podría constituir una constante reproducible en lo que se refieren al sustrato neurobiológico de la personalidad.

El tálamo es una estación de relevo para la información sensorial; los cambios en la actividad del núcleo talámico tienen el potencial de incrementar o decrementar la cantidad de información que alcanza las regiones corticales, de ahí que según Johnson et al., (1999) el incremento de actividad en el NP se relaciona con la extraversión. Además de la regulación de información sensorial por parte del tálamo, en esta investigación se consideró el rol que tiene el NP en la integración de la información en la vía visual.²

La mayoría de las aferencias y eferencias del NP como núcleo asociativo, las establece con la corteza cerebral; de hecho una de sus principales funciones es transferir información entre áreas corticales, estableciendo así una comunicación cortico-cortical (Sherman y Guillery, 2002; Shipp, 2003). El NP recibe aferencias desde la corteza visual, áreas 17, 18 y 19 de Brodmann (Kaas y Lyon, 2007; Sherman y Guillery, 2002), el colículo superior y en un grado muy limitado desde la retina (Kaas y Lyon, 2007; Sherman, 2007; Sherman y Guillery, 2002; Shipp, 2003). El NP proyecta de regreso hacia la corteza visual, áreas 17, 18 y 19 de Brodmann; proyecta además, hacia la corteza temporal media y al área 7 cuya actividad se ha vinculado a la apreciación

² En el primate el NP y el núcleo talámico geniculado lateral (LGN) son los núcleos involucrados en el sistema visual. El LGN es el principal relevo hacia la corteza cerebral desde la retina.

sensorial y reconocimiento de objetos así como al proceso de atención (Guillery y Sherman, 2002; Kaas y Lyon, 2007; Sherman y Guillery, 2002; Shipp, 2003; Villeneuve et al., 2005).

Investigaciones recientes sugieren que la información de estímulos visuales puede llegar a la amígdala a través de una ruta que incluye el colículo superior y el NP (Öhman et al., 2007). La amígdala se activa frente a la emoción de miedo, se ha propuesto que esta puede ser rápidamente activada a través de una vía inferior la cual no involucraría la corteza asociada al procesamiento del miedo, sino el tálamo específicamente al NP. En un estudio con un paciente que sufrió una lesión en la corteza visual primaria y presentaba blind-sight se vió una activación de la amígdala correspondiente al lado de la lesión cuando se le presentaban en el hemisferio ciego rostros con expresión de miedo comparados con aquellos cuya expresión era neutra. Resultados similares se obtuvieron en el estudio de un paciente cuya extensiva lesión occipital fue asociada con ceguera total sin ningún signo de visión residual. Esto implicaba que sería posible activar la amígdala incluso si el procesamiento cortical del estímulo de miedo no fuera posible debido a la lesión en cortezas relevantes sensoriales (Morris et al., 2001; Öhman et al., 2007; Pegna et al., 2005). Investigaciones posteriores revelaron que la activación de la amígdala podría ser confiablemente predicha a través de la activación de estructuras subcorticales de la vía visual tales como el colículo superior, y el NP (Öhman et al., 2007).

En investigaciones más recientes se reportó que las lesiones en el vermix cerebelar podrían afectar la memoria del miedo (Sacchetti et al., 2009); estudios de corte similar, revelaron que pacientes que habían sufrido un daño cerebelar eran incapaces de manifestar cambios emocionales, en comparación con sujetos sanos, sin embargo los primeros mostraban una activación significativamente incrementada en corteza del cíngulo anterior, corteza insular y NP cuando se les mostraba estímulos que provocaban miedo. Esto sugiere que un circuito neuronal alternativo estaría involucrado en el mantenimiento de la respuesta al miedo después de una lesión cerebelar (Sacchetti et al., 2009; Turner et al., 2007).

Lo anterior resulta interesante para esta investigación puesto que la búsqueda de novedad, ha sido descrita como una activación conductual asociada a la exploración de ambientes nuevos (Cloninger, 1987; Tomer y Aharon-Peretz, 2004); en ambientes naturales puede ser altamente adaptativa, esto se debe a que ambientes no familiares implican incertidumbre y el hecho de explorar implicaría la oportunidad de descubrir cosas no conocidas y tener resultados potencialmente valiosos (Wittmann et al., 2008). En este sentido si bien es cierto que el NP

forma parte de una red visual involucrando la amígdala, resultaría sumamente ventajoso para el sujeto buscador de la novedad por dos razones; la primera involucra la búsqueda para la cual sería necesaria la función del sistema visual, ya que es uno de los medios por los que el sujeto puede percatarse de ambientes, estímulos o situaciones novedosas y facilitar en cierto modo la exploración. Por otra parte, al pertenecer el NP a una red neuronal la cual involucra la activación de la amígdala resultaría de gran ayuda para la sobrevivencia del individuo específicamente en el despliegue de la conducta, puesto que pudiera darse el caso de que el sujeto encontrara algún peligro y facilitarse la activación de la amígdala vía núcleo pulvinar, el sujeto puede responder de manera favorable para sí ante la amenaza.

Ahora bien, se ha reportado que sujetos que buscan la novedad son sujetos que tienden a rechazar la monotonía, a buscar nuevas actividades y a ser más creativos, por ejemplo aquellos sujetos que crean arte como la pintura, la escultura y en general las artes visuales. Quizá en este proceso de búsqueda de crear cosas nuevas se requiera una mayor sensibilidad visual, y esta red neuronal visual en la cual estaría participando el NP les pudiera estar favoreciendo la creación y apreciación del entorno a dichos sujetos.

Por otra parte, la circunvolución parahipocámpica es una estructura cortical situada en el lóbulo temporal rodeando al hipocampo; la parte anterior de dicha circunvolución incluye la corteza peririnal y la corteza entorrinal (CE), en su parte posterior se encuentra la denominada corteza parahipocámpica que incluye la porción posterior del giro y la porción medial de la circunvolución fusiforme.

La corteza entorrinal (área 34 de Brodmann) es la principal estructura cerebral que mantiene comunicación con el hipocampo, debido a las aferencias y eferencias que mantiene con este (Canto et al., 2008). La CE proyecta además a la circunvolución dentada y al subiculum y a su vez recibe aferencias desde las cortezas de asociación como la corteza peririnal y la corteza parahipocámpica así como de la corteza frontal; recibe también aferencias dopaminérgicas desde el área tegmental ventral.

La CE y la corteza peririneal están relacionadas con el procesamiento de la información de contexto espacial; mientras que la CE y la corteza parahipocámpica se relacionan con estímulos específicos que deben ser recordados, ambos tipos de información convergen en el hipocampo (Eichenbaum y Lipton 2008).

La corteza entorrinal forma parte del sistema del lóbulo temporal medial (MTL) que conecta al hipocampo con la corteza. Una de las principales funciones del MTL es recordar lugares y hacer inferencias de navegación basada en combinación de experiencias previas. De hecho, la CE contiene una representación de contexto temporal, las representaciones combinadas de contexto temporal y espacial sirven para unir discretos eventos dentro de las memorias.

Por otra parte, este MTL es el sustrato de la memoria explícita o declarativa a través del procesamiento hipocámpico y el almacenaje de información a largo plazo en cortezas de asociación (Cloninger et al., 1993; Eichenbaum y Lipton 2008).

La CE es parte de una red que ayuda en la consolidación y recuerdo de las memorias. Se sabe que la activación de los receptores de dopamina³ dentro de la CE aumenta el recuerdo de ciertas formas de memoria y facilita la consolidación de la memoria. Se ha reportado que el sistema dopaminérgico también modula conductas que en parte dependen de la CE; pareciera que los receptores dopaminérgicos en la CE modulan significativamente procesos de memoria (Rosenkranz y Johnston, 2006).

Una de las conductas características de la búsqueda de novedad es la exploración de ambiente nuevos, o una conducta de aproximación, para lo cual se haría necesaria una ubicación espacio-temporal, una navegación, así como el acceso a la información de experiencias previas que pudieran relacionarse con la nueva experiencia. Se requeriría además, la capacidad de reconocimiento de escenas e incluso el poder diferenciar lo que es familiar de aquello que no lo es. En este sentido, la activación de la corteza entorrinal puede estar jugando un rol importante en el momento del despliegue de la conducta, puesto que puede estar facilitando la activación del circuito el cual involucre toda la circunvolución parahipocámpica, hipocampo y cortezas de asociación que le permitiría al sujeto conducirse de manera adecuada en un nuevo contexto.

Tanto la dopamina como el estriado ventral de acuerdo a investigaciones previas parecen ser de particular importancia en la conducta de búsqueda de la novedad. Los resultados de la presente investigación permiten inferir que el sistema dopaminérgico mesolímbico se relaciona con la búsqueda de la novedad regulando a través de sus proyecciones desde el área tegmental ventral hacia la CE algunos procesos relacionados con las memorias, los cuales serían necesarios para la conducta de búsqueda de la novedad. La nula relación entre el metabolismo cerebral basal del estriado ventral y las puntuaciones de la dimensión búsqueda de la novedad podría deberse a

³ Véanse páginas 33 y 34.

que el estriado ventral forma parte de una red neuronal la cual sea el sustrato de la búsqueda de la novedad y cuyas estructuras que faciliten la activación de dicha red sea el NP y la CE, siendo el estriado ventral una de las estructuras que se activen únicamente durante el despliegue de la conducta como tal.

En resumen, estos resultados muestran que estructuras como el núcleo pulvinar y la corteza entorrinal están relacionadas con la búsqueda de la novedad, con ello no se quiere decir que dichas regiones estén a cargo o sean enteramente el sustrato neurobiológico de la búsqueda de la novedad.

Tanto el núcleo pulvinar como la corteza entorrinal forman parte de circuitos neuronales, los cuales en su conjunto al activarse pudieran estar participando en el completo despliegue de la conducta búsqueda de la novedad. Ambas estructuras, podrían estar involucradas en la facilitación de la activación de los circuitos neuronales requeridos para la ejecución de tal conducta, de ahí que en estos resultados se haya visto una mayor actividad en dichas estructuras.

9 Conclusiones

1. Estos resultados mostraron una mayor actividad en regiones cerebrales como son el núcleo pulvinar talámico y la corteza entorrinal, con respecto al temperamento búsqueda de la novedad, ambas estructuras pudieran estar facilitando la activación de circuitos neuronales necesarios para el despliegue de la conducta.
2. La condición basal en los sujetos control permitió ver qué estructuras estarían participando por defecto (default) en relación con la búsqueda de la novedad.
3. La visualización de la red o redes como tal que en su conjunto posibilitan el despliegue de la búsqueda de la novedad, podría ser posible mientras el sujeto esté desplegando tal conducta, por lo que se sugieren estudios que involucren una tarea que específicamente provoque la búsqueda de la novedad.
4. Con lo anterior, se cumplen los objetivos planteados en esta investigación, puesto que se identificaron dos regiones cerebrales cuyo metabolismo cerebral basal se relaciona con las puntuaciones de búsqueda de la novedad obtenidas a través del inventario de temperamento y carácter de Cloninger et al., (1993); se exploró la posible relación entre el metabolismo cerebral basal del estriado ventral y las puntuaciones de búsqueda de novedad tomadas del ITC (Cloninger et al., 1993) la cual resultó nula y además se encontró una región cerebral que previamente había sido reportada en un estudio de personalidad (Johnson et al., 1999), la cual podría constituir una constante reproducible en cuanto a la investigación sobre las bases neurobiológicas de la personalidad.
5. Es necesario realizar estudios dentro de las neurociencias en todos los niveles sea de imagen funcional, conductual, genético y/o con modelos animales con el fin de indagar más sobre las dimensiones de la personalidad como son la búsqueda de la novedad, la evitación al daño, la

dependencia de la recompensa y la persistencia. Estudios mas específicos en la búsqueda de la novedad, son de particular importancia puesto esto no solamente daría información para saber las bases neurobiológicas del temperamento, sino que además proveería de información útil para el desarrollo de nuevos fármacos y tratamientos específicos, ya que se ha visto que aquellos sujetos con altos índices de novedad tienden a engancharse con mayor facilidad y frecuencia al uso y abuso drogas, así como a la toma de riesgo que aquellos sujetos cuyo índices de búsqueda de novedad están en la media.

10 Referencias

- Albores-Gallo C y Estañol B. 2003. ¿Qué es el temperamento? El retorno de un concepto ancestral *Salud Mental* 26, 3 16-26.
- Allport GW. 1927. Concepts of trait and personality. *Psychol Bull* 24, 284-293.
- Allport GW. 1986. *La personalidad*. Barcelona: Herder.
- Bahena-Trujillo R, Arias F, Montaña A. 2000. Dopamina: Síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. *Rev Biomed* 11, 39-60.
- Bargas G. 1998. Los ganglios basales En G Aceves (Eds.), *Fisiología, organos y sistemas*. (pp. 257-273), México: UNAM.
- Bentivoglio M y Morelli. 2005. The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain. En BM S.B, Bjorklund A., Hokefelt (Eds.), *Handbook of chemical neuroanatomy*. (pp. 1-107), Amsterdam: Elsevier.
- Berridge KC y Robinson TE. 1998. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain Res Rev* 28, 309-369.
- Canto C, Wouterlood F, Witter M. 2008. What does the anatomical organization of the entorhinal cortex tell us? *Neural Plast* 2008, 18 pp.
- Cattell RB. 1943. The description of personality: Basic traits resolved into clusters. *J Abnor Soc Psychol* 38, 486-498.
- Cloninger R, Van Eerdewegh P, Goate A, Edenberg H, Blangero J, Hesselbrock V. 1998. Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet* 81, 313-317.
- Cloninger R. 1987. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 44, 573-588.
- Cloninger R. 1996. Monoamines, personality, and early-onset alcoholism. *Biol Psychiatry* 39, 211-211.

- Cloninger R. 2000. Biology of the personality dimensions. *Current opinion in Psychiatry* 13, 611-616.
- Cloninger R, Adolfsson R, Svrakic NM. 1996. Mapping genes for human personality. *Nature Genetics* 12, 3-4.
- Cloninger R, Przybeck TR, Svrakic DM. 1991. The tridimensional personality questionnaire: U.S. Normative data. *Psychol Rep* 69, 1047-1057.
- Cloninger R, Svrakic DM, Przybeck TR. 1993. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50, 975-990.
- Cloninger S. 2003. *Teorías de la personalidad*. Pearson Education.
- Cueli J. 1990. *Teorías de la personalidad*. México: Trillas.
- De la Fuente. 1983. El temperamento, los motivos de la conducta y el carácter. En (Eds.), *Psicología médica*. México: Fondo de Cultura Económica.
- Duke MP. 1986. Personality science: A proposal. *J Pers Soc Psychol* 50, 382-385.
- Eichenbaum H y Lipton P. 2008. Towards a functional organization of the medial temporal lobe memory system: Role of the parahippocampal and medial entorhinal cortical areas. *Hippocampus* 18, 1314-1324.
- Floresco SB. 2007. Dopaminergic regulation of limbic-striatal interplay. *J Psychiatry Neurosci* 32, 400-411.
- Floresco SB y Tse MT. 2007. Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J Neurosci* 27, 2045-2057.
- Friston K. 2002. En J Mazziotta, A Toga y A Frackowiak (Eds.), *Brain mapping. The disorders*. San Diego: Academic Press.
- Galimberti U. 2002. *Diccionario de psicología*. México: Siglo XXI.
- Gispert D, Pacau J, Reig S, Garcia-Barreno P. 2003. Mapas estadísticos paramétricos (SPM) en medicina nuclear. *Rev Esp Med Nuclear* 22, 43-53.
- Goldberg LR. 1981. Language and individual differences: The search for universals in personals in personality lexicons. *J Pers Soc Psychol Rev* 1, 203-234.
- Graff-Guerrero A, De la Fuente-Sandoval C, Camarena B, Gómez-Martin D, Apiquián R, Fresán A, et al. 2005. Brain metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the *slc6a4* gene polymorphism. *Neuroimage* 25, 1197-1204.

- Graff-Guerrero A. 2004. Genetic and Psychiatric Group, Gurpo PET-Ciclotron. Differences in limbic metabolism according to variation of the 5httlpr polymorphism of serotonin transporter: A pilot pet study. *Salud Mental* 27, 11-21.
- Gusnard DA y Raichle ME. 2001. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat Rev Neurosci* 2, 685-694.
- Haber SN. 2003. The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat* 26, 317-330.
- Hakamata Y, Iwase M, Iwata H, Kobayashi T, Tamaki T, Nishio M. 2006. Regional brain cerebral glucose metabolism and temperament: A positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 396, 33-37.
- Hansenne M. 1999. P300 and personality: An investigation with the Cloninger's Model. *Biol Psychol* 50, 143-155.
- Herscovitch P. 2004. Cerebral physiologic measurements. En PE Valk, D Baley, D Townsend y M Maisey (Eds.), *Positron emission tomography*. (pp. 283-307), San Diego: Academic Press.
- Horvitz JC. 2000. Mesolimbocortical and nigrostriatal dopamine responses to salient non-reward events. *Neuroscience* 96, 651-656.
- Ishiwata K, Kimura Y, Vrires E, Elsinga E. 2007. PET tracers for mapping adenosine receptors as probes for diagnosis of CNS disorders. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* 7, 57-77.
- Jain M, Armstrong R, Barker R, Rosser A. 2001. Cellular and molecular aspects of striatal development. *Brain Res Bull Rev* 55, 533-450.
- Joel y Weiner. 2000. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: An analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 96, 451-474.
- Johnson DL, Wiebe JS, Gold SM, Andreasen NC, Hichwa RD, Watkins GL, et al. 1999. Cerebral blood flow and personality: A positron emission tomography study. *Am J Psychiatry* 156, 252-257.
- Kaas J y Lyon D. 2007. Pulvinar contributions to the dorsal and ventral streams of visual processing in primates. *Brain Res Rev* 55, 285-296.
- Kandel S y Jessell. 2000. *Principles of neural science*. Mc Graw Hill.
- Kemppainen JA, Fujimoto S, Kalliokoski T, Langsjo KK, Oikonen V, et al. 2005. High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol* 568, 323-332.

- Laakso A, Wallius E, Kajander J, Bergman J, Eskola O, Solin O, et al. 2003. Personality traits and striatal dopamine synthesis capacity in healthy subjects. *Am J Psychiatry* 160, 904-910.
- Leknes S y Tracey I. 2008. A common neurobiology for pain and pleasure. *Nat Rev Neurosci* 9, 314-320.
- Mawlawi O, Martinez D, Slifstein M, Broft A, Chatterjee R, Hwang DR, et al. 2001. Imaging human mesolimbic dopamine transmission with positron emission tomography: I. Accuracy and precision of D2 receptor parameter measurements in ventral striatum. *J Cereb Blood Flow Metab* 21, 1034-1057.
- Mena F y Giordano M. 2001. Los ganglios basales mas allá del movimiento. En (Eds.), *Temas selectos de neurociencias II*. (pp. 87-117), México: UNAM.
- Morris JS, DeGelder B, Weiskrantz L, Dolan RJ. 2001. Differential extrageniculostriate and amygdala responses to presentation of emotional faces in a cortically blind field. *Brain* 124, 1241–1252.
- Öhman A, Carlsson K, Lundqvist D, Ingvar M. 2007. On the unconscious subcortical origin of the human fear. *Physiol Behav* 92,180 – 185.
- Parent A y Hazrati LN. 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Brain Res Rev* 20, 91-127.
- Pegna A, Khateb A, Lazeyras F, Sequier M. 2005. Discriminating emotional faces without primary visual cortices involves the right amygdala. *Nat Neurosci* 8, 24–25.
- Raichle ME y Snyder AZ. 2007. A default mode of brain function: A brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37, 1083-1090.
- Rebec GV, Christensen JR, Guerra C, Bardo MT. 1997. Regional and temporal differences in real-time dopamine efflux in the nucleus accumbens during free-choice novelty. *Brain Res* 776, 61-67.
- Rosenkranz JA, Johnston D. 2006. Dopaminergic regulation of neuronal excitability through modulation of I_h in layer V entorhinal cortex. *J Neurosci* 26(12):3229-44.
- Sacchetti B, Scelfo B, Strata P. 2009. Cerebellum and emotional behavior. *Neuroscience* 162, 756-762.
- Salamone JD, Cousins XMS, Snyder BJ. 1997. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: Empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Elsevier Science* 3, 341-359.

- Sánchez M, Páez F, López J, Nicolini H. 1996. Traducción y confiabilidad del inventario de temperamento y carácter (ITC). *Salud mental* 19, 5-9.
- Santillan-Doherty AM. 1997. El factor búsqueda de la novedad en primates no humanos: Un modelo animal para la psicología evolutiva. *Salud Mental* 20, 60-65.
- Santillan-Doherty AM, Muñoz-Delgado J, Nicolini H. 2004. La medición de la personalidad en primates no humanos. *Salud Mental* 1, 50-58.
- Schultz W. 1998. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 80, 1-27.
- Sherman M. 2007. The thalamus is more than just a relay. *Curr Opin Neurobiol* 17, 417– 422.
- Sherman M, Guillery R. 2002. The role of the thalamus in the flow of information to the cortex. *Phil Trans R Soc Lond B* 357, 1695–1708.
- Shipp S. 2002. The functional logic of cortico-pulvinar connections. *Phil Trans R Soc Lond B* 358, 1605–1624.
- Singer T, Seymour B, O'Doherty JP, Stephan KE, Dolan RJ, Frith CD. 2006. Empathic neural responses are modulated by the perceived fairness of others. *Nature* 439(7075):466-9
- Stopczynsku RE, Poloskey SL, Haber SH. 2008. Cell proliferation in the striatum during postnatal development: Preferential distribution in subregions of the ventral striatum. *Brain Struct Funct* 213, 119-127.
- Sugiura M, Kawashima R, Nakagawa M, Okada K, Sato T, Goto R, Sato K. 2000. Correlation between human personality and neural activity in cerebral cortex. *Neuroimage* 11, 541-546
- Tomer R y Aharon-Peretz J. 2004. Novelty seeking and harm avoidance in Parkinson's disease: Effects of asymmetric dopamine deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75, 972-975.
- Turner BM, Paradiso S, Marvel CL, Pierson R, Boles Ponto LL, Hichwa RD, Robinson RG. 2007. The cerebellum and emotional experience. *Neuropsychologia* 45, 1331–1341.
- Turner RM, Hudson IL, Butler PH, Joyce PR. 2003. Brain function and personality in normal males: a SPECT study using statistical parametric mapping. *Neuroimage* 19, 1145-1162
- Villeneuve M, Kupers R, Gjedde A, Ptito M, Casanova C. 2005. Pattern – motion selectivity in the human pulvinar. *NeuroImage* 28, 474 – 480.
- Wicker B, Ruby P, Royet JP, Fonlupt P. 2003. A relation between rest and the self in the brain? *Brain Res Brain Res Rev* 43, 224-230.

Wise RA. 1980. The dopamine synapse and the notion of "Pleasure center" In the brain. Elsevier North-Holland Biomedical Press.

Wittmann BC, Daw ND, Seymour B, Dolan RJ. 2008. Striatal activity underlies novelty-based choice in humans. *Neuron* 58, 967-973.

Youn T, Lyoo K. 2002. Relationship between personality trait and regional cerebral glucose metabolism assessed with positron emission tomography. *Biol Psychol.* 60, 109-120

Lista de Tablas

Tabla 1. Dimensiones del Temperamento	12
Tabla 2. Dimensiones del Carácter	14
Tabla 3 Puntuaciones del Temperamento (ITC)	59
Tabla 4 Puntuaciones del Carácter (ITC)	59
Tabla 5 Áreas cerebrales relacionadas con la búsqueda de la novedad	62

Lista de Figuras

Figura 1. Extraversión, introversión y flujo sanguíneo cerebral	20
Figura 2. Relación entre temperamento y flujo sanguíneo cerebral (Sugiura)	21
Figura 3. Relación entre temperamento y metabolismo cerebral de la glucosa (Youn)	22
Figura 4. Relación entre temperamento y flujo sanguíneo cerebral (Turner)	23
Figura 5. Relación entre temperamento y metabolismo cerebral de la glucosa (Hakamata)	24
Figura 6. Áreas cerebrales relacionadas con la búsqueda de la novedad	25
Figura 7. Áreas cerebrales relacionadas con la evitación al daño	26
Figura 8. Áreas cerebrales relacionadas con la dependencia de la recompensa	27
Figura 9. Estriado ventral	31
Figura 10. Los cuatro tractos dopaminérgicos principales	33
Figura 11. Sistema dopaminérgico mesolímbico y estriado ventral	34
Figura 12. Procedimiento de la toma de imagen mediante la técnica de PET	42

Figura 13 Imágenes sin pre-procesar	53
Figura 14 Imágenes realineadas	54
Figura 15 Imágenes normalizadas	56
Figura 16 Imágenes suavizadas	57
Figura 17 Puntuaciones del Temperamento (ITC)	60
Figura 18 Puntuaciones del Carácter (ITC)	61
Figura 19 Metabolismo cerebral basal (sujeto femenino)	63
Figura 20 Metabolismo cerebral basal (sujeto masculino)	64
Figura 21 Áreas cerebrales, resultado de la correlación entre metabolismo cerebral y búsqueda de la novedad (coronal).....	65
Figura 22 Áreas cerebrales, resultado de la correlación entre metabolismo cerebral y búsqueda de la novedad (axial).....	66
Figura 23 Regiones involucradas en la búsqueda de la novedad.....	67
Figura 24 Nucleo Pulvinar.....	68
Figura 25 Corteza Entorrinal.....	68
Figura 26 Activación del núcleo pulvinar	70

Lista de Abreviaturas

BA	Área de Brodmann
AD	Autodirección
AT	Autotrascendencia
ATV	Área Tegmental Ventral
C	Cooperatividad
CE	Corteza Entorrinal
COMT	Catecol-O-metiltransferasa
DA	Dopamina
FDG	Fluorodeoxiglucosa
GB	Ganglios Basales
HA	Evitación al Daño

ITC	Inventario de Temperamento y Carácter
MAO	Monoaminoxidasa
MNI	Instituto de Neurología de Montreal
NP	Núcleo pulvinar
NS	Búsqueda de la Novedad
P	Persistencia
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RD	Dependencia de la Recompensa
RM	Imagen por resonancia magnética
rCMRglc	Metabolismo cerebral regional de glucosa
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único
SPM	Mapa estadístico paramétrico
VST	Estriado Ventral
TPQ	Cuestionario tridimensional de la personalidad
[¹⁸ F] FDG	[¹⁸ F] fluorodeoxiglucosa